

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 683**

51 Int. Cl.:
C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06750402 .7**
96 Fecha de presentación: **11.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1888595**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **Compuestos de espiro-oxindol y sus usos como agentes terapéuticos**

30 Prioridad:
11.04.2005 US 670896 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.05.2012

73 Titular/es:
Xenon Pharmaceuticals Inc.
3650 Gilmore Way
Burnaby, British Columbia V5G 4W8, CA

72 Inventor/es:
CHAFEEV, Mikhail;
CHOWDHURY, Sultan; FRASER, Robert;
FU, Jianmin; KAMBOJ, Rajender;
HOU, Duanjie; LIU, Shifeng;
BAGHERZADEH, Mehran Seid; SVIRIDOV,
Serguei;
SUN, Shaoyi; SUN, Jianyu;
CHAKKA, Nagasree; HSIEH, Tom y
RAINA, Vandna

74 Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

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).

ES 2 381 683 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de espiro-oxindol y sus usos como agentes terapéuticos

Campo de la invención

5 La presente invención está dirigida a compuestos de espiro-oxindol. En particular, la presente invención está dirigida a compuestos de espiro-oxindol que son bloqueadores de los canales sodio y, por ello, son útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por los canales sodio, tales como dolor, así como otras enfermedades y afecciones asociadas a la mediación de los canales sodio.

Antecedentes de la invención

10 Los canales de sodio abiertos por voltaje, proteínas de membrana que inician los potenciales de acción en nervio, músculo y otras células eléctricamente excitables, son un componente necesario de sensación normal, emociones, pensamientos y movimientos (Catterall, W.A., Nature (2001), Vol. 409, páginas. 988-990). Estos canales consisten en una subunidad alfa altamente procesada que está asociada a subunidades beta auxiliares. La subunidad alfa formadora de poros es suficiente para la función del canal, pero la cinética y dependencia de voltaje de la abertura del canal son en parte modificadas por las subunidades beta (Goldin et al., Neuron (2000), Vol. 28, páginas 365-368). Cada subunidad alfa contiene cuatro dominios homólogos, I a IV, cada uno con seis segmentos de membrana previstos. La subunidad alfa del canal de sodio, que forma el poro conductor de iones y que contiene sensores de voltaje que regulan la conducción de iones de sodio tiene una masa molecular relativa de 260.000. El registro electrofisiológico, purificación bioquímica, y clonación molecular han identificado diez subunidades alfa diferentes de canales de sodio y cuatro subunidades beta (Yu, F.H., et al., Sci. STKE (2004), 253; y Yu, F.H., et al., Neurosci. (2003), 20:7577-85).

25 Las características distintivas de los canales de sodio incluyen la rápida activación e inactivación cuando el voltaje a través de la membrana plasmática de una célula excitable es despolarizada (abertura dependiente del voltaje), y la conducción eficiente y selectiva de iones de sodio a través de los poros conductores intrínseca a la estructura de la proteína (Sato, C., et al., Nature (2001), 409:1047-1051). En los potenciales de membrana hiperpolarizados o negativos, los canales de sodio están cerrados. Después de la despolarización de membrana, los canales de sodio se abren rápidamente y después se inactivan. Los canales solamente conducen corrientes en el estado abierto y, una vez inactivados, tienen que regresar al estado de reposo, favorecido por la hiperpolarización de membrana, antes que puedan abrirse nuevamente. Diferentes subtipos de canales de sodio varían en el intervalo de voltaje en el que se activan e inactivan así como su cinética de activación e inactivación.

30 La familia de canales de sodio de las proteínas ha sido estudiada exhaustivamente y demostró estar involucrada en un número de funciones vitales corporales. La investigación en este área ha identificado variantes de la subunidad alfa que dan como resultado principales cambios en la función y actividades de los canales, que finalmente pueden llevar a principales afecciones patofisiológicas. Implícito con la función, esta familia de proteínas es considerada punto original de intervención terapéutica. Na_v1.1 y Na_v1.2 se expresan altamente en el cerebro (Raymond, C.K., et al., J. Biol. Chem. (2004), 279(44):46234-41) y son vitales para la función normal del cerebro. En seres humanos, las mutaciones en Na_v1.1 y Na_v1.2 dan como resultado estados epilépticos severos y en algunos casos disminución mental (Rhodes, T.H., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101(30):11147-52; Kamiya, K., et al., J. Biol. Chem. (2004), 24(11):2690-8; Pereira, S., et al., Neurology (2004), 63(1):191-2). Como tal ambos canales se han considerado dianas validadas para el tratamiento de epilepsia (véase Publicación de Patente Publicada PCT Núm. WO 01/38564).

45 Na_v1.3 se expresa ampliamente en todo el cuerpo (Raymond, C.K., et al., op. cit.). Ha demostrado tener su expresión sobrerregulada en las neuronas sensoriales dorsales de ratas después de la lesión del sistema nervioso (Hains, B.D., et al., J. Neurosci. (2003), 23(26):8881-92). Muchos expertos en el campo han considerado Na_v1.3 como una diana apropiada para los productos terapéuticos para el dolor (Lai, J., et al., Curr. Opin. Neurobiol. (2003), (3):291-72003; Wood, J.N., et al., J. Neurobiol. (2004), 61(1):55-71; Chung, J.M., et al., Novartis Found Symp. (2004), 261:19-27; debate 27-31, 47-54).

50 La expresión de Na_v1.4 está esencialmente limitada al músculo (Raymond, C.K., et al., op. cit.). Se ha demostrado que las mutaciones en este gen tienen efectos profundos en la función muscular incluyendo parálisis, (Tamaoka A., Intern. Med. (2003), (9): 769-70). De ese modo, este canal puede considerarse una diana para el tratamiento de contractura muscular anormal, espasmo o parálisis.

55 El canal de sodio cardíaco, Na_v1.5, está expresado principalmente en los ventrículos del corazón y atria (Raymond, C.K., et al., op. cit.), y puede encontrarse en el nodo sinovial, nodo ventricular y posiblemente células de Purkinje. La rápida carrera ascendente del potencial de acción cardíaca y la rápida conducción de impulsos a través del tejido cardíaco se debe a la abertura de Na_v1.5. Como tal, Na_v1.5 es central en la génesis de arritmias cardíacas. La mutaciones en Na_v1.5 humana dan como resultado múltiples síndromes arrítmicos, incluyendo, por ejemplo, QT3 largo (LQT3), síndrome de Brugada (BS), un defecto de conducción cardíaco hereditario, repentino síndrome de muerte nocturna inesperada (SUNDS) y repentino síndrome de muerte en niños (SIDS) (Liu, H. et al., Am. J. Pharmacogenomics (2003), 3(3):173-9). Se ha utilizado terapia bloqueadora del canal de sodio extensivamente en el

tratamiento de arritmias cardíacas. El primer fármaco antiarrítmico, quinidina, descubierto en 1914, se clasifica como un bloqueador de los canales de sodio.

Na_v1.6 codifica un abundante canal de sodio abierto por voltaje, ampliamente distribuido encontrado en todo los sistemas nerviosos periféricos y central, amontonado en los nodos de Ranvier de axones neuronales (Caldwell, J.H., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000), 97(10): 5616-20). Aunque no se ha detectado ninguna mutación en seres humanos, se cree que Na_v1.6 juega un papel en la manifestación de los síntomas asociados a esclerosis múltiple y se ha considerado para el tratamiento de esta enfermedad (Craner, M.J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101(21):8168-73).

Na_v1.7 primero se clonó a partir de la línea celular PC12 de feocromocitoma (Toledo-Aral, J. J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1997), 94:1527-1532). Su presencia en altos niveles en conos de crecimiento de neuronas de pequeño diámetro sugirió que podría jugar un papel en la transmisión de información nociceptiva. Aunque esto ha sido un desafío por expertos en el campo como Na_v1.7 también se expresa en células neuroendocrinas asociadas al sistema autónomo (Klugbauer, N., et al., EMBO J. (1995), 14(6):1084-90) y como tal ha estado implicado en los procesos autonómicos. El papel implícito en las funciones autonómicas se demostró con la generación de mutantes null-Na_v1.7; eliminando Na_v1.7 en todas las neuronas simpáticas y sensoriales resultó en un fenotipo perinatal letal. (Nassar, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101 (34):12706-11.). En oposición, al eliminar la expresión de Na_v1.7 en un subconjunto de neuronas sensoriales que son predominantemente nociceptivas, se demostró un papel en los mecanismos de dolor (Nassar, et al., op. cit.). Otro soporte para los bloqueadores de Na_v1.7 activos en un subconjunto de neuronas es respaldado por el hallazgo de que dos afecciones de dolor heredables humanas, eritemalgia primaria y dolor rectal familiar, ha demostrado que mapea Na_v1.7 (Yang, Y., et al., J. Med. Genet. (2004), 41(3):171-4).

La expresión de Na_v1.8 está esencialmente restringida a DRG (Raymond, C.K., et al., op. cit.). No existen mutaciones humanas identificadas para Na_v1.8. Sin embargo, los ratones mutantes null Na_v1.8 eran viables, fértiles y normales en apariencia.

Una analgesia pronunciada para los estímulos mecánicos nocivos, pequeños déficit en la termorecepción nociva y desarrollo retardado de hiperalgias inflamatoria sugirieron a los investigadores que Na_v1.8 juega un papel principal en la señalización del dolor (Akopian, A. N., et al., Nat. Neurosci. (1999), 2(6): 541-8). El bloqueo de este canal es ampliamente aceptado como un potencial tratamiento para el dolor (Lai, J, et al., op. cit.; Wood, J.N., et al., op. cit.; Chung, J.M., et al., op. cit.). La Solicitud de Patente Publicada PCT Núm. WO03/037274A2 describe pirazol-amidas y sulfonamidas para el tratamiento de las afecciones del sistema nervioso periférico o central, particularmente dolor y dolor crónico por el bloqueo de canales de sodio asociado a la aparición o recurrencia de las afecciones indicadas. La Solicitud de Patente Publicada PCT núm. WO03/037890A2 describe piperidinas para el tratamiento de afecciones del sistema nervioso periférico o central, particularmente dolor y dolor crónico por el bloqueo de canales de sodio asociado a la aparición o recurrencia de las afecciones indicadas. Los compuestos, composiciones y métodos de estas invenciones son de particular uso para tratar dolor neuropático o inflamatorio mediante la inhibición del flujo iónico a través de un canal que incluye una subunidad PN3 (Na_v1.8).

El Na_v1.9 del canal de sodio periférico, insensible a la tetrodotoxina, divulgado por Dib-Hajj, S.D., et al. (Véase Dib-Hajj, S.D., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998), 95(15):8963-8) se demostró que reside únicamente en los ganglios de la raíz dorsal. Se ha demostrado que Na_v1.9 está debajo de la despolarización y excitación provocada por neurotrofina (BDNF), y es el único miembro de la superfamilia de canales de sodio abiertos por voltaje que ha demostrado estar mediado por ligandos (Blum, R., Kafitz, K.W., Konnerth, A., Nature (2002), 419 (6908):687-93). El atrón limitado de expresión de este canal ha convertido en un a diana candidata para el tratamiento de dolor (Lai, J, et al., op. cit.; Wood, J.N., et al., op. cit.; Chung, J.M. et al., op. cit.).

NaX es un canal de sodio putativo, que no ha demostrado ser abierto por voltaje. Además de la expresión en el pulmón, corazón, ganglio de la raíz dorsal, y células de Schwann del sistema nervioso periférico, se descubrió NaX en neuronas y células endocelulares en áreas restringidas del CNS, particularmente en los órganos circunventriculares, que están involucrados en la homeostasis del fluido corporal (Watanabe, E., et al., J. Neurosci. (2000), 20(20):7743-51). Los ratones NaX-null demostraron ingesta anormal de solución salina hipertónica en condiciones disminuidas en agua y sal. Estos hallazgos sugieren que NaX juega un importante papel en el sentido central del nivel de sodio del fluido corporal y regulación del comportamiento de ingesta de sal. Su patrón de expresión y función sugieren que el mismo es una diana para el tratamiento de fibrosis quística y otra sal relacionada que regula dolencias.

Los estudios con el bloqueador de los canales de sodio tetrodotoxina (TTX) utilizada para disminuir la actividad neuronal en ciertas regiones del cerebro, indican su uso potencial en el tratamiento de adicción. Los estímulos aparejados al fármaco producen deseo del fármaco y relapso en adictos y comportamiento de búsqueda de fármacos en ratas. La integridad funcional de la amígdala basolateral (BLA) es necesaria para la reinstalación del comportamiento de búsqueda de cocaína provocado por los estímulos propiciados por la cocaína, pero no por la cocaína misma. BLA juega un papel similar en la reinstalación del comportamiento de búsqueda de heroína. La inactivación inducida por TTX de la BLA en la reinstalación primada por heroína y acondicionada extinguió el

comportamiento de búsqueda de heropina en un modelo de rata (Fuchs, R.A. y See, R.E., *Psychopharmacology* (2002) 160(4):425-33).

Esta familia de proteínas estrechamente relacionada ha sido reconocida como diana para la intervención terapéutica. Los canales de sodio son reconocidos por un diverso abanico de agentes farmacológicos. Estos incluyen neurotoxinas, antiarrítmicos, anticonvulsivos y anestésicos locales (Clare, J.J., et al., *Fármaco Discovery Today* (2000) 5:506-520). Todos los agentes farmacológicos actuales que actúan en los canales de sodio tienen sitios receptores en las subunidades alfa. Se han identificado al menos seis sitios receptores distintos para las neurotoxinas y un sitio receptor para los anestésicos locales y fármacos relacionados (Cestèle, S. et al., *Biochimie* (2000), Vol. 82, páginas 883-892).

Los bloqueadores del canal de sodio de pequeñas moléculas o los anestésicos locales y fármacos antiepilépticos y antiarrítmicos relacionados, interactúan con los sitios receptores que se superponen localizados en la cavidad interna del poro del canal de sodio (Catterall, W.A., *Neuron* (2000), 26:13-25). Los residuos de aminoácidos en los segmentos S6 de al menos tres de los cuatro dominios contribuyen con este sitio receptor del fármaco complejo, donde el segmento IVS6 juega el papel dominante. Estas regiones son altamente conservadas y como tales la mayoría de los bloqueadores de canales de sodio conocidos hasta la fecha interactúan con similar potencia con todos los subtipos de canales. No obstante, ha sido posible producir bloqueadores de canales de sodio con selectividad terapéutica y una ventana terapéutica suficiente para el tratamiento de epilepsia (por ejemplo lamotrigina, fenitoina y carbamazepina) y ciertas arritmias cardíacas (por ejemplo lignocaina, tocainida y mexiletina). Sin embargo, la potencia e índice terapéutico de estos bloqueadores no es óptimo y ha limitado la utilidad de estos compuestos en una variedad de áreas terapéuticas en las que un bloqueador de canales de sodio sería idealmente apropiado.

Manejo del dolor agudo y crónico

La terapia farmacológica es el soporte principal del manejo de dolor agudo y crónico en grupos de todas las edades, incluyendo neonatos, infantes y niños. Los fármacos para dolor son clasificados por la Sociedad para el Dolor de Estados Unidos en tres categorías: 1) analgésicos no opioides -acetaminofeno, y fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs), incluyendo salicilatos (por ejemplo aspirina), 2) analgésicos opioides y 3) coanalgésicos.

Los analgésicos no opioides tales como acetaminofeno y NSAIDs son útiles para el dolor agudo crónico debido a una variedad de causas incluyendo cirugía, traumatismo, artritis y cáncer. Los NSAIDs están indicados para el dolor que incluye inflamación debido a que el acetaminofeno carece de actividad antiinflamatoria. Los opioides también carecen de actividad antiinflamatoria. Todos los NSAIDs inhiben la ciclooxigenasa enzimática (COX), inhibiendo de ese modo la síntesis de prostaglandina y reduciendo la respuesta inflamatoria al dolor. Existen al menos dos isoformas COX, COX-1 y COX-2. Los inhibidores de COX no selectivos comunes incluyen, ibuprofeno y naproxeno. Se cree que la inhibición de COX-1, que se encuentra en las plaquetas, tracto GI, riñones y la mayor parte de otros tejidos humanos, está asociada a efectos adversos tales como sangrado gastrointestinal. El desarrollo de NSAIDs de COX-2 selectivos, tales como Celecoxib, Valdecoxib y Rofecoxib, tienen los beneficios de NSAIDs no selectivos con perfiles de efectos adversos reducidos en los intestinos y riñón. Sin embargo, la evidencia ahora sugiere que el uso crónico de ciertos inhibidores selectivos de COX-2 pueden dar como resultado un incremento en el riesgo de ocurrencia de apoplejía.

El uso de analgésicos opioides es recomendado por la Sociedad para el Dolor de Estados Unidos a ser iniciado en base a la historia dirigida al dolor y físico que incluye la evaluación repetida del dolor. Debido a los amplios perfiles de efectos adversos asociados al uso de opiáceos, la terapia debe incluir un diagnóstico, plan de tratamiento interdisciplinario integrado y monitoreo de paciente en curso apropiado. Además se recomienda que los opioides sean añadidos a no opioides para manejar el dolor agudo y dolor relacionado con cáncer que no responde a los no opioides solos. Los analgésicos opioides actúan como agonistas contra receptores específicos de los tipos μ y κ en el sistema nervioso central y periférico. Dependiendo del opioide y su formulación o modo de administración puede ser de duración más corta o más larga. Todos los analgésicos opioides tienen un riesgo de causar depresión respiratoria, falla hepática, adicción y dependencia, y como tal no son ideales para el manejo de dolor crónico o a largo plazo.

Un número de otras clases de fármacos puede potenciar los efectos de los opioides o NSAIDs, tienen actividad analgésica independiente en ciertas situaciones, o contrarrestan los efectos colaterales de los analgésicos. Sin importar cuales de estas acciones tiene el fármaco, conjuntamente se denominan "coanalgésicos". Los antidepresivos tricíclicos, fármacos antiepilépticos, anestésicos locales, glucocorticoides, relajantes del músculo esquelético, agentes antiespasmódicos, antihistaminas, benzodiazepinas, cafeína, agentes tópicos (por ejemplo capsaicina), dextroamfetamina y fenotizinas todos son utilizados en la medicina clínica como terapias adyuvantes o individualmente en el tratamiento de dolor. Los fármacos antiepilépticos en particular han tenido algún éxito en el tratamiento de afecciones dolorosas. Por ejemplo, Gabapentin, que tiene una diana terapéutica no confirmada, está indicada para el dolor neuropático. Otros ensayos clínicos intentan establecer que el dolor neuropático central puede responder a bloqueadores de canales de iones tales como bloqueadores de canales de calcio, sodio y/o NMDA (N-metil-D-aspartato). Actualmente en desarrollo están agentes bloqueadores del canal NMDA de baja afinidad para el tratamiento del dolor neuropático. La literatura proporciona evidencia sustancial electrofisiológica preclínica en

respaldo al uso de antagonistas NMDA en el tratamiento del dolor neuropático. Dichos agente también pueden encontrar uso en el control del dolor después de que se produce tolerancia a la analgesia por opioides, particularmente en pacientes con cáncer.

5 Los analgésicos sistémicos tales como NSAIDs y opioides deben distinguirse de los agentes terapéuticos que son útiles solamente como analgésicos locales/anestésicos. Los analgésicos locales bien conocidos tales como lidocaina y xilocaina son bloqueadores no selectivos de los canales de iones que pueden ser fatales cuando se administran sistémicamente. Una buena descripción de los bloqueadores de los canales de sodio se encuentra en Madge, D. et al., J. Med. Chem. (2001), 44(2):115-37.

10 Diversos moduladores de canales de sodio son conocidos por su uso como anticonvulsivos o antidepresivos, tales como carbamazepina, amitriptilina, lamotrigina y riluzol, todos se dirigen a los canales de sodio sensible a la tetradotoxina en el cerebro (TTX-S). Dichos agentes TTX-S sufren efectos colaterales que limitan la dosis, incluyendo mareo, ataxia y somnolencia, básicamente debido a la acción en los canales TTX-S en el cerebro.

Papel de los canales de sodio en el dolor

15 Los canales de sodio juegan un diverso conjunto de papeles en el mantenimiento de los estados normales y patológicos, incluyendo el papel ya reconocido de que los canales de sodio abiertos por voltaje tienen un papel en la generación de actividad neuronal anormal y dolor neuropático o patológico (Chung, J.M. et al.). El daño a los nervios periféricos después de traumatismo o enfermedad puede dar como resultado cambios en la actividad de los canales de sodio y el desarrollo de actividad aferente anormal incluyendo descargas ectópicas de aferentes axotomizados y actividad espontánea de noniceptores intactos sensibilizados. Estos cambios pueden producir hipersensibilidad anormal de larga duración a los estímulos normalmente inocuos, o alodinia. Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, neuralgia neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética, dolor de espalda inferior crónico, dolor de dolor de extremidades fantasma, y dolor resultante de cáncer y quimioterapia, dolor pélvico crónico, síndrome de dolor regional y neuralgias relacionadas.

25 Ha habido algún grado de éxito en el tratamiento de los síntomas de dolor neuropático utilizando medicamentos, tales como gabapentina, y más recientemente pregabalina, como tratamientos de primera línea a corto plazo. Sin embargo, la farmacoterapia para el dolor neuropático e general ha tenido éxito limitado con poca respuesta a los fármacos reductores de dolor comúnmente utilizado, tales como NSAIDs y opiáceos. En consecuencia, aún existe una considerable necesidad de explorar nuevas modalidades de tratamiento..

30 Queda un número limitado de potentes bloqueadores de los canales de sodio con un mínimo de eventos adversos en la medicina clínica. También existe una necesidad médica no satisfecha para tratar el dolor neuropático y otros estados patológicos asociados a los canales de sodio en forma efectiva y sin efectos colaterales adversos. La presente invención proporciona compuestos, métodos de uso y composiciones que incluyen estos compuestos para satisfacer estas necesidades críticas.

35 El documento US-A-2004/0038970 se refiere a compuestos de carboleno que se unen selectivamente a subtipos del receptor de somatostatina y el uso de dichos compuestos para tratar trastornos médicos que están mediados por los subtipos del receptor de somatostatina.

El documento US-A-2004/0167224 se refiere a compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno con efectos inhibidores de los canales de sodio.

40 El documento US-A-3,723,459 se refiere a derivados de oxoespiroindolina tiocromano y su uso como inhibidores de la secreción ácida gástrica.

Kende et al, Journal of the American Chemical Society 1988, 110, páginas 2210 a 2218 describe una ciclación radical intramolecular de enolatos fenólicos.

Walker et al, Journal of Organic Chemistry 1965, 30, páginas 2973 a 2983 describe estudios sobre la estabilidad de los compuestos de oxindol.

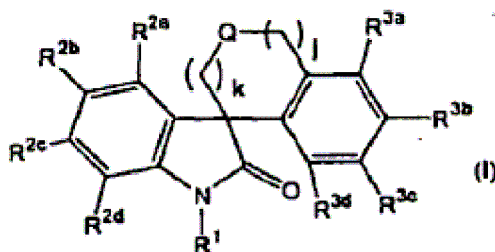
45 Fuchs et al, Organic Letters, 2005, 7, páginas 677 a 680 describe preparaciones de 2-indolinonas 3,3-disustituidas.

Compendio de la invención

50 La presente invención está dirigida a compuestos de espiro-oxindol que son útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y afecciones mediadas por los canales sodio, tal como dolor. Los compuestos de la presente invención son también útiles para el tratamiento de otras enfermedades y afecciones mediadas por los canales sodio, incluyendo, pero sin limitarse a afecciones nerviosas centrales tales como epilepsia, ansiedad, depresión y enfermedad bipolar; afecciones cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación atrial y fibrilación ventricular; afecciones neuromusculares tales como síndrome de las piernas inquietas, temblor esencial y parálisis muscular o tétanos; neuroprotección contra apoplejía, glaucoma, trauma neural y esclerosis múltiple; y canalopatías tales como

eritromialgia y síndrome de dolor rectal familiar. La presente invención se solventa en base a las reivindicaciones 1 a 55.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (I):



5 en la que:

j y k son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3;

Q es $-C(R^{1a})H-$, $-O-$, $-S(O)_m-$ (en el que m es 1 o 2), $-CF_2-$, $-C(O)O-$, $-C(O)_n(R^5)-$ o $-N(R^5)C(O)-$;

R^{1a} es $-OR^5$;

10 R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)$

R^5 , $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;

o R^1 es aralquilo sustituido por $-C(O)_n(R^8)R^7$ en el que:

R^6 es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

15 R^7 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-R^9-CN$, $-R^9-OR^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

20 o R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; y en la que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^6 y R^7 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, heterociclilo y heteroarilo;

o R^1 es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o R^1 es $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ o $-R^9-N(R^{10})C(O)_n(R^{10})R^{11}$ en el que:

25 cada R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$, o $-R^9-CN$; y

R^{12} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o $-C(O)R^5$;

30 y en la que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^6-CN$, $-R^6-OR^5$, $-R^6-C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;

35 o R^1 es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterocicilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^6-OR^5$, $-R^6-C(O)OR^5$, $-R^6-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8NO_2$;

40 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo,

5 aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^6)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^6$,

10 en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

15 o R^{2a} y R^{2b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

o R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

20 o R^{2c} y R^{2d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;

25 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^6)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

35 o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;

40 cada R^4 y R^5 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

45 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileno lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alquileno lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de los mismos o mezclas de los mismos;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o acetato, formato o benzoato derivado de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de dolor en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar al mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención según lo expuesto más arriba.

- En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso para tratar o disminuir la severidad de una enfermedad, afección, o trastorno en los que está implicada la activación o hiperactividad de uno o más de $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$, $Na_v1.4$, $Na_v1.5$, $Na_v1.6$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$, o $Na_v1.9$ en el estado de enfermedad. En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de un intervalo de enfermedades y afecciones mediadas por los canales sodio, por ejemplo, dolor asociado a VIH, neuropatía inducida por el tratamiento de VIH, neuralgia del trigémino, neuralgia post herpética, eudinia, sensibilidad al calor, sarcoidosis, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, dolor asociado a esclerosis múltiple (MS), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), neuropatía diabética, neuropatía periférica, artritis reumatoide, artritis, osteoartritis, aterosclerosis, distonia paroxística, síndromes de miastenia, miotonia, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabdomiolisis, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedades relacionadas con toxinas de canales de sodio, eritromelalgia familiar, eritromelalgia primaria, dolor rectal familiar, cáncer, epilepsia, convulsiones tónicas parciales y generales, síndrome de las piernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroprotección en afecciones isquémicas causadas por apoplejía, glaucoma o trauma neuronal, taquiarritmias, fibrilación atrial y fibrilación ventricular.
- En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de un intervalo de enfermedad o afección mediada por los canales de sodio a través de la inhibición de flujo iónico a través de un canal de sodio dependiente del voltaje en un mamífero, preferentemente un ser humano, que comprende administrar al mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención según lo expuesto más arriba.
- En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención, según lo expuesto más arriba, y excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad efectiva para tratar enfermedades o afecciones relacionadas con el dolor cuando se administra a un animal, preferentemente un mamífero, mucho más preferentemente un ser humano.
- En otro aspecto, la invención proporciona terapia farmacéutica en combinación con uno o más otros compuestos de la invención o uno o más otras terapias aceptadas o como cualquier combinación de los mismos para incrementar la potencia de una terapia existente o futura o para reducir los eventos adversos asociados a la terapia aceptada. En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que combina los compuestos de la presente invención con terapias establecidas o futuras para las indicaciones detalladas en la invención.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

- Ciertos grupos químicos nombrados en la presente están precedidos por una anotación taquigráfica que indica el número total de átomos de carbono que e deben encontrar en el grupo químico indicado. Por ejemplo; alquilo C_7-C_{12} describe un grupo alquilo, según lo definido más abajo, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo C_4-C_{12} describe un grupo cicloalquilalquilo, según lo definido más abajo, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la nota taquigráfica no incluye los carbonos que pueden existir en los sustituyentes del grupo descrito. Por ejemplo, los siguientes términos tienen el significado indicado:
- "Alquilo C_1-C_{10} " se refiere a un radical alquilo según lo definido más abajo que contiene uno a diez átomos de carbono. El radical alquilo C_1-C_{10} puede estar opcionalmente sustituido según lo definido más abajo por un grupo alquilo.
- "Alquinilo C_2-C_{12} " se refiere a un radical alquinilo según lo definido más abajo que contiene dos a doce átomos de carbono. El radical alquinilo C_2-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido según lo definido más abajo por un grupo alquenilo.
- "Alcoxi C_1-C_{12} " se refiere a un radical alcoxi según lo definido más abajo que contiene uno a doce átomos de carbono. La porción alquilo del radical alcoxi C_1-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido según lo definido más abajo por un grupo alquilo.
- "Alcoxialquilo C_2-C_{12} " se refiere a un radical alcoxialquilo según lo definido más abajo que contiene dos a doce átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo C_2-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido según lo definido más abajo por un grupo alquilo.
- "Aralquilo C_7-C_{12} " se refiere a un grupo aralquilo según lo definido más abajo que contiene siete a doce átomos de carbono. La porción arilo del radical aralquilo C_7-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido según lo que se describe más abajo por un grupo arilo. La porción alquilo del radical aralquilo C_7-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido según lo definido más abajo por un grupo alquilo.
- "Aralquenilo C_7-C_{12} " se refiere a un grupo aralquenilo según lo definido más abajo que contiene siete a doce átomos de carbono. La porción arilo del radical aralquenilo C_7-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido según lo que se

describe más abajo por un grupo arilo. La porción alqueno del radical aralqueno C_7-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido según lo definido más abajo por un grupo alqueno.

5 "Cicloalquilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical cicloalquilo según lo definido más abajo que tiene tres a doce átomos de carbono. El radical cicloalquilo C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido según lo definido más abajo por un grupo cicloalquilo.

"Cicloalquilalquilo C_4-C_{12} " se refiere a un radical cicloalquilalquilo según lo definido más abajo que tiene cuatro a doce átomos de carbono. El radical cicloalquilalquilo C_4-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido según lo definido más abajo por un grupo cicloalquilalquilo.

10 Además de lo anterior, según lo utilizado en la especificación y reivindicaciones anexadas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Amino" se refiere al radical $-NH_2$.

"Ciano" se refiere al radical $-CN$.

"Hidroxilo" se refiere al radical $-OH$.

"Imino" se refiere al sustituyente $=NH$.

15 "Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

"Oxo" se refiere al sustituyente $=O$.

"Tioxo" se refiere al sustituyente $=S$.

"Trifluorometilo" se refiere al radical $-CF_3$.

20 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene ninguna insaturación, con uno a doce átomos de carbono, preferentemente uno a ocho átomos de carbono o uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletil(iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletil(t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)_n(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)R^{16}$ (en el que t es 1 a 2), $-S(O)_tOR^{18}$ (en el que t es 1 a 2), $-S(O)_tR^{18}$ (en el que t es 0 a 2), y $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en el que t es 1 a 2) en el que cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{18} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores no es sustituido a menos que se indique lo contrario.

35 "Alqueno" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble, con dos a doce átomos de carbono, preferentemente uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)_n(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{18}$ (en el que t es 1 a 2), $-S(O)_tOR^{18}$ (en el que t es 1 a 2), $-S(O)_tR^{18}$ (en el que t es 0 a 2), y $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en el que t es 1 a 2) en el que cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupo halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{18} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores no es sustituido a menos que se indique lo contrario.

50 "Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une al resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y con uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno. La cadena de alquileno se une al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Os puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical puede ser a través de un carbono o dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, una cadena de alquileno puede estar opcionalmente sustituida por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)_n(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{18}$

(en el que t es 1 a 2), $-S(O)_tOR^{10}$ (en el que t es 1 a 2), $-S(O)_tR^{18}$ (en el que t es 0 a 2), y $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en el que t es 1 a 2) en el que cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores no es sustituido a menos que se indique lo contrario.

"Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble y con dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, n-butenileno. La cadena alquenileno se une al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace doble o un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical puede ser a través de un carbono o dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, una cadena alquenileno puede estar opcionalmente sustituida por uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)_n(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{18}$ (en el que t es 1 a 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (en el que t es 1 a 2), $-S(O)_tR^{16}$ (en el que t es 0 a 2), y $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en el que t es 1 a 2) en el que cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{18} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores no es sustituido a menos que se indique lo contrario.

"Alquinileno" o "cadena de alquinileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple y con dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, propinileno, n-butenileno. La cadena alquinileno se une al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace doble o un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquinileno al resto de la molécula y al grupo radical puede ser a través de un carbono o dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, una cadena de alquinileno puede estar opcionalmente sustituida por uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)_n(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{10}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (en el que t es 1 a 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (en el que t es 1 a 2), $-S(O)_tR^{16}$ (en el que t es 0 a 2), y $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en el que t es 1 a 2) en el que cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores no es sustituido a menos que se indique lo contrario.

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple, con dos a doce átomos de carbono, preferentemente uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)_n(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (en el que t es 1 a 2), $-S(O)_tOR^{18}$ (en el que t es 1 a 2), $-S(O)_tR^{16}$ (en el que t es 0 a 2), y $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en el que t es 1 a 2) en el que cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-ORa$ en la que Ra es un radical alquilo según lo que se define más arriba que contiene uno a doce átomos de carbono. La porción alquilo del radical alcoxi puede estar opcionalmente sustituido según lo que se define más arriba por un radical alquilo.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-Ra-O-Ra$ en la que cada Ra es independientemente un radical alquilo según lo que se define más arriba. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier carbono en cualquier radical alquilo. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituido según lo que se define más arriba por un grupo alquilo.

"Arilo" se refiere al sistema anular de hidrocarburo multicíclico o monocíclico aromático que consiste solamente en hidrógeno y carbono y que contiene de 6 a 18 átomos de carbono, en el que el sistema anular puede estar parcialmente saturado. Los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") quiere incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes

- independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)_n(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (en el que t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (en el que t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (en el que t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en el que t es 1 a 2) en el que cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido.
- 5 "Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-RaRb$ en la que Ra es un radical alquilo según lo que se define más arriba y Rb es uno o más radicales arilo según lo que se define más arriba, por ejemplo, benzilo, difenilmetilo. El/los radical/es arilo puede/n estar opcionalmente sustituido/s según lo que se describe más arriba.
- "Arioxi" se refiere a un radical de la fórmula $-ORb$ en la que Rb es un grupo arilo según lo que se define más arriba. La porción arilo del radical arioxi puede estar opcionalmente sustituido según lo que se define más arriba.
- 15 "Aralqueno" se refiere a un radical de la fórmula $-RcRb$ en la que Rc es un radical alqueno según lo que se define más arriba y Rb es uno o más radical arilo según lo que se define más arriba, que puede estar opcionalmente sustituido según lo que se describe más arriba. La porción arilo del radical aralqueno puede estar opcionalmente sustituido según lo que se describe más arriba por un grupo arilo. La porción alqueno del radical aralqueno puede estar opcionalmente sustituido según lo que se define más arriba por un grupo alqueno.
- 20 "Aralquiloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-ORb$ en la que Rb es un grupo aralquilo según lo que se define más arriba. La porción aralquilo del radical aralquiloxi puede estar opcionalmente sustituida según lo que se define más arriba.
- "Cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo policíclico o monocíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas anulares con puente o fusionados, con tres a quince átomos de carbono, preferentemente con tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o no saturado unido al resto de la molécula mediante un enlace simple. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo [2.2.1]heptanilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, el término "cicloalquilo" quiere incluir radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)_n(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (en el que t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (en el que t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (en el que t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en el que t es 1 a 2) en el que cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido.
- 35 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-RaRd$ en la que Ra es un radical alquilo según lo que se define más arriba y Rd es un radical cicloalquilo según lo que se define más arriba. El radical alquilo y el radical cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido según lo que se define más arriba.
- "Halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.
- 45 "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, según lo que se define más arriba, que está sustituido por uno o más halo radicales, según lo que se define más arriba, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo. La porción alquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido según lo que se define más arriba por un grupo alquilo.
- "Heterociclilo" se refiere a un radical anular no aromático de 3 a 18 miembros estable que consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, el radical heterociclilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares con puente o fusionados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcialmente o completamente saturado. Los ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se establezca

específicamente lo contrario en la especificación, el término "heterociclilo" quiere incluir radicales heterociclilo según lo que se define más arriba que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclihalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)_n(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)R^{16}$ (en el que t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)R^{16}$ (en el que t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (en el que t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en el que t es 1 a 2) en el que cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclihalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclihalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido.

"Heterociclihalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-RaRe$ en la que Ra es un radical alquilo según lo que se define más arriba y Re es un radical heterociclilo según lo que se define más arriba, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La porción alquilo del radical heterociclihalquilo puede estar opcionalmente sustituido según lo que se define más arriba por un grupo alquilo. La porción heterociclilo del radical heterociclihalquilo puede estar opcionalmente sustituido según lo que se define más arriba por un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical anular aromático de 5 a 18 miembros que consiste en uno a diecisiete átomos de carbono y de uno a diez heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de la presente invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares con puente o fusionados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranyl, benzopiranonyl, benzofuranilo, benzofuranonyl, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinolidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir tienilo). A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, el término "heteroarilo" quiere incluir radicales heteroarilo según lo que se define más arriba que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclihalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)_n(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)R^{16}$ (en el que t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)R^{16}$ (en el que t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (en el que t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (en el que t es 1 a 2) en el que cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclihalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclihalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores es no sustituido.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-RaRf$ en la que Ra es un radical alquilo según lo que se define más arriba y Rf es un radical heteroarilo según lo que se define más arriba. La porción heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida según lo que se define más arriba por un grupo heteroarilo. La porción alquilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida según lo que se define más arriba por un grupo alquilo.

"Heteroarilalquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-RbRf$ en la que Rb es un radical alquenilo según lo que se define más arriba y Rf es un radical heteroarilo según lo que se define más arriba. La porción heteroarilo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida según lo que se define más arriba por un grupo heteroarilo. La porción alquenilo del radical heteroarilalquenilo puede estar opcionalmente sustituida según lo que se define más arriba por un grupo alquenilo.

"Trihaloalquilo" se refiere a un radical alquilo, según lo que se define más arriba, que está sustituido por tres radicales halo, según lo que se define más arriba, por ejemplo, trifluorometilo. La porción alquilo del radical trihaloalquilo puede estar opcionalmente sustituido según lo que se define más arriba por un grupo alquilo.

"Trihaloalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR^9$ en la que R^9 es un grupo trihaloalquilo según lo que se define más arriba. La porción trihaloalquilo del grupo trihaloalcoxi puede estar opcionalmente sustituida según lo que se define más arriba por un grupo trihaloalquilo.

"Analgésia" se refiere a una ausencia de dolor en respuesta a un estímulo que normalmente sería doloroso.

"Alodinia" se refiere a una afección en la que se percibe como extremadamente dolorosa una sensación normalmente inocua, tal como presión o tacto ligero.

5 "Profármacos" quiere indicar un compuesto que puede convertirse en afecciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. De ese modo, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto que necesita el mismo, pero se convierte en un compuesto activo de la invención in vivo. Los profármacos típicamente son rápidamente transformados in vivo para producir el compuesto progenitor de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejido o liberación retardada en el organismo de un mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Profármacos (1985), páginas 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Un debate de profármacos se proporciona en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

15 El término "profármaco" también quiere incluir cualquier vehículo covalentemente unido, que libere el compuesto activo de la invención in vivo cuando dicho profármaco es administrado a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal manera que las modificaciones sean escindidas, en la manipulación de rutina o in vivo, generando el compuesto progenitor de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, acetato, formato y derivados de benzoato de alcohol o derivados amida de grupos funcionales amina en los compuestos de la invención.

25 La invención divulgada en la presente también quiere contemplar todos los compuestos de fórmula (t) farmacéuticamente aceptables que son etiquetados isotópicamente por tener uno o más átomos reemplazados por un átomo con una masa atómica o número de masa diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{38}Cl , ^{123}I , y ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos radioetiquetados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la efectividad de los compuestos, mediante la caracterización, por ejemplo, del sitio o modo de acción en los canales de sodio, o mediante la afinidad de unión al sitio de acción farmacológicamente importante en los canales de sodio. Ciertos compuestos de fórmula (I) isotópicamente etiquetados, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución en tejido del fármaco y/o sustrato. Los isótopos radioactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vistas de su facilidad de incorporación y medios listos de detección.

35 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un incremento en la vida útil in vivo o una reducción en los requerimientos de dosificación, y por ello pueden ser preferentes en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato.

40 Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente en general se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y preparaciones según lo expuesto más abajo usando un reactivo etiquetado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no etiquetado empleado previamente.

45 La invención divulgada en la presente también quiere contemplar los productos metabólicos in vivo de los compuestos divulgados. Dichos productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación del compuesto administrado, básicamente debido a los procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos producidos por un proceso que comprende contactar un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Dichos productos son típicamente identificados por la administración de un compuesto radioetiquetado de la invención de una dosis detectable a un animal, tal como rata, ratón, cerdo de guinea, mono, o a un ser humano, permitiendo el tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo, y el aislamiento de sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

55 "Compuesto estable" y "estructura estable" quiere indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Mamífero" incluye seres humanos, y animales domésticos tales como animales de laboratorio y mascotas del hogar, (por ejemplo gatos, perros, cerdo, ganado, oveja, cabras, caballos, conejos), y animales no domésticos tales como de vida salvaje.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento de circunstancias descrito posteriormente puede o no suceder, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancias se produce y casos en los que no se produce. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto los radicales de arilo sustituido como los radicales de arilo que no tienen ninguna sustitución.

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin límite cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, edulcorante, diluyente, conservante, tintura/colorante, potenciador de sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente, o emulsionante que ha sido aprobado por La Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos como aceptables para su uso en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adiciones ácidas y básicas.

"Sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de las bases libre, que no son biológicamente o de otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido caprico, ácido caproico, ácido capílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido gluónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfónico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobionico, ácido láurico, ácido maleico, ácido malico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucico, ácido naftalene-1,5-disulfónico, ácido naftalene-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebaácico, ácido estearico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico.

"Sal de adición farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de las los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio. Las sales inorgánicas preferentes son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio, y magnesio. Las sales obtenidas de bases orgánicas incluyen sales de aminas primaria, secundaria y terciaria, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaina, hidrabamina, colina, betaina, benetamina, benzatina, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, reínas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferentes son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitohexilamina, colina y cafeína.

A menudo las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Según lo utilizado en la presente, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. De ese modo, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, y tetrahidrato, así como las formas solvadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser solvato verdadero, si bien en otros casos, el compuesto de la invención puede retener simplemente agua accidental o ser una mezcla de agua más algunos disolventes accidentales.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio en general aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes y excipientes de los mismos.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que cuando se administrar a un mamífero, preferentemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, según lo definido más abajo, de una enfermedad o afección mediada por los canales de sodio en el mamífero, preferentemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la afección y su severidad, la forma de administración, y la edad del mamífero a ser tratado, pero puede ser determinada en forma rutinaria por uno con experiencia común en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento y la presente divulgación.

"Tratar" o "tratamiento" según lo utilizado en la presente contempla el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferentemente un ser humano, con la enfermedad o afección de interés, e incluye:

(i) prevenir que se produzca la enfermedad o afección en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la afección pero aún no sido diagnosticado como que la padece.

5 (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo;

(iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, causando la regresión de la enfermedad o afección ; o

10 (iv) aliviar los síntomas resultantes de la enfermedad o afección , es decir, aliviar el dolor sin tratar la enfermedad o afección subyacente. Según lo utilizado en la presente, los términos "enfermedad" y "afección" pueden utilizarse en forma intercambiable o pueden ser diferentes en que la malignidad particular o afección pueden no tener un agente causante conocido (de manera que la etiología no se haya trabajado aún) y por ello aún no es reconocida como una enfermedad sino solamente como una afección o síndrome no deseable , en la que un conjunto más o menos específico de síntomas han sido identificados por los médicos clínicos.

15 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden de ese modo dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para los aminoácidos. La presente invención quiere incluir todos dichos posibles isómeros, así como sus formas óptimamente puras y racémicas. Los isómeros óptimamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse utilizando 20 sintones quirales o reactivos quirales, o descomponerse utilizando técnica convencional, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionaria. Las técnicas convencionales para la preparación/ aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quirales a partir de un precursor óptimamente puro apropiado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida a alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se intenta que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z. De la misma manera, todas las formas tautoméricas también está previsto que sean 25 incluidas.

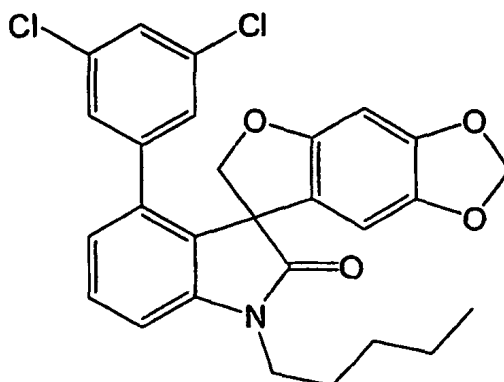
Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por átomos iguales unidos por los mismos enlaces pero con diferentes estructuras de tres dimensiones, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes espejo no superponible entre sí.

30 Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos.

También dentro del ámbito de la invención están los compuestos intermediarios de fórmula (I) y todos los polimorfos de las especies antes mencionadas y hábitos de cristal de los mismos.

35 El protocolo de denominación química y diagramas de estructura utilizados en la presente son una forma modificada del sistema de nomenclatura I.U.P.A.C., utilizando el programa de software Versión 9.07 de ACD/Nombre, en el que los compuestos de la invención son denominados en la presente como derivados de la estructura central principal, es decir, la estructura 2-oxindol. Para los nombres químicos de complejos empelados en la presente, se nombre un grupo sustituyente antes del grupo al que está unido. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una estructura principal de etilo con sustituyente ciclopropilo. En los diagramas de estructura química, todos los enlaces están identificados, 40 excepto por algunos átomos de carbono, que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

45 [De ese modo, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en la que j es 0, k es 1, Q es -O-, R¹ es pentilo, R^{2a} es 3,5-diclorofenilo, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno, R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno, y R^{3b} y R^{3c}, junto con los átomos del anillo de carbono al que están unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado; es decir, un compuesto de la siguiente fórmula:



se nombra en la presente como 4'-(3,5-diclorofenil)-1'-pentilspiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona.

Realizaciones de la invención

5 De los diversos aspectos de la invención expuestos más arriba en el Compendio de la invención, ciertas realizaciones son preferentes.

Una realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1;

Q es -O-;

10 R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;

15 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^6)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$;

R^5 , en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

20 y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o R^{2a} y R^{2b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

30 o R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

35 o R^{2c} y R^{2d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;

40 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$,

$-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

5 o R^{3a} y R^{3b} , o junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

10 o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

15 o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

20 cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

25 R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, halo o alquilo;

30 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

35 o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

40 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^6 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

45 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

R^1 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, halo o alquilo;

R^{3a} y R^{3d} son ambos hidrógeno;

- 5 R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo de dioxolilo fusionado;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

- 10 o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alqueno lineal o ramificada; y

- 15 cada R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alqueno lineal o ramificada.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

R^1 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;

- 20 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, halo o alquilo;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

- 30 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alqueno lineal o ramificada; y

- 35 cada R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alqueno lineal o ramificada.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

- 40 R^1 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, halo o alquilo;

R^{3a} y R^{3d} son ambos hidrógeno;

R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido fusionado o un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido fusionado;

- 45 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquencileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

- 5 cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquencileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

R^1 es arilo, heteroarilo o heterociclilo;

- 10 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno; y

R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

- 15 al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1;

Q es -O-;

R^1 es hidrógeno, alquilo, $-R^8-C(O)OR^5$ o $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$;

- 20 R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquencilo, alquinilo; alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquencilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquencilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^6-CN$, $-R^5-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^6-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^6-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

- 25 y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquencilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquencilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquencilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquencilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

- 30 R^{2b} , R^{20} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o halo;

- 35 o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquencilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

- 40 o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquencileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

- 45 cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquencileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

j es 0 y k es 1 o j es 1 y k es 0;

Q es -O-;

R¹ es hidrógeno o alquilo;

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, haloalqueno, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heteroarilo, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, y -R⁸-N(R⁴)R⁵;

- 5 en la que cada uno de los grupos arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo y heteroarilo para R^{2a} es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -R⁸-S(O)_n(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)R⁴, -R⁸-C(O)OR⁴, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, y -N(R⁵)S(O)_nR⁴, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o halo;

- 15 o R^{3b} y R^{3c}, o junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado o un anillo tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido fusionado, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

- 20 o cuando R⁴ y R⁶ cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R⁸ es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

- 25 al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1

Q es -O-;

R¹ es aralquilo sustituido por -C(O)_n(R⁸)R⁷ en el que:

R⁸ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

- 30 R⁷ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -R⁹-CN, -R⁹-OR⁵, -R⁹-N(R⁴)R⁵, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

o R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; y en la que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R⁶ y R⁷ puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, heterociclilo y heteroarilo;

- 35 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -N=C(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -OS(O)₂CF₃, -R⁸-C(O)R⁴, -C(S)R⁴, -C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁴, -C(S)OR⁴, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, -N(R⁵)C(S)R⁴, -N(R⁵)C(O)OR⁴, -N(R⁵)C(S)OR⁴, -N(R⁵)C(O)_n(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)S(O)_nR⁴, -N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁶, y -N(R⁵)C(=N-CN)N(R⁴)R⁵, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

- 45 y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -ROR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -R⁸-S(O)_n(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)R⁴, -R⁸-C(O)OR⁴, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, y -N(R⁵)S(O)_nR⁴, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

- o R^{2a} y R^{2b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;
- 5 o R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;
- o R^{2c} y R^{2d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;
- 10 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^6-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;
- o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;
- 20 o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;
- o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;
- 25 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;
- o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;
- 30 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y
- cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.
- 35 Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:
- j es 0 y k es 1;
- Q es -O-;
- R^1 es aralquilo sustituido por $-C(O)_n(R^6)R^7$ en el que:
- 40 R^6 es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y
- R^7 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-R^9-CN$, $-R^9-OR^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;
- o R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; y en la que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^6 y R^7 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, heterociclilo y heteroarilo;
- 45 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;
- R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;
- R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
- 50

- cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;
- 5 o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; y
- cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y
- cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.
- 10 Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:
- j es 0 y k es 1;
- Q es -O-;
- R^1 es aralquilo sustituido por $-C(O)_n(R^6)R^7$ en el que:
- 15 R^6 es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y
- R^7 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-R^9-CN$, $-R^9-OR^5$ o $-R^9-N(R^4)R^5$;
- o R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; en el que cada grupo arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo para R^6 y R^7 está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, heterociclilo y heteroarilo;
- 20 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;
- R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;
- R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo sioxolilo fusionado;
- 25 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;
- o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;
- 30 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y
- cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.
- Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:
- 35 j es 0 y k es 1;
- Q es -O-;
- R^1 es aralquilo sustituido por $-C(O)_n(R^6)R^7$ en el que:
- R^6 es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y
- 40 R^7 es arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo; o heteroarilalquilo;
- y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^6 y R^7 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, heterociclilo y heteroarilo;
- 45 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

R^{3b} y R^{3c}, junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxililo fusionado;

5 cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R⁴ y R⁵ cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

10 cada R⁶ es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alqueno lineal o ramificada.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1;

Q es -O-;

15 R¹ es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R⁸-OR⁵, -C(O)OR⁵, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵,

20 -R⁸-N(R⁴)R⁵, -N=C(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -OS(O)₂CF₃, -R⁸-C(O)R⁴, -C(S)R⁴, -C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁴, -C(S)OR⁴, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, -N(R⁵)C(S)R⁴, -N(R⁵)C(O)OR⁴, -N(R⁵)C(S)OR⁴, -N(R⁵)C(O)_n(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(S)_n(R⁴)R⁵, -N(R⁵)S(O)_nR⁴, -N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, y -N(R⁵)C(=NCN)N(R⁴)R⁵, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

25 y en la que cada uno de los grupo cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -R⁸-S(O)_n(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)R⁴, -R⁸-C(O)OR⁴, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, y -N(R⁵)S(O)_nR⁴, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

30 o R^{2a} y R^{2b}, junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

35 o R^{2b} y R^{2c}, junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

o R^{2c} y R^{2d}, junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;

40 R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -N=C(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -OS(O)₂CF₃, -R⁸-C(O)R⁴, -C(S)R⁴, -C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁴, -C(S)OR⁴, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, -N(R⁵)C(S)R⁴, -N(R⁵)C(O)OR⁴, -N(R⁵)C(S)OR⁴, -N(R⁵)C(O)_n(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(S)_n(R⁴)R⁵, -N(R⁵)S(O)_nR⁴, -N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, y -N(R⁵)C(=NC(R⁴)R⁵)N(R⁴)R⁵, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

45 o R^{3a} y R^{3b}, junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

50 o R^{3b} y R^{3c}, junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

- o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;
- 5 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;
- o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;
- 10 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada.
- Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:
- j es 0 y k es 1;
- Q es -O-;
- 15 R^1 es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;
- R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo o halo;
- 20 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^4)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;
- 25 o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;
- o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;
- 30 o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;
- 35 cada R^5 es independientemente seleccionado de grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo; y
- cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada.
- Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:
- 40 j es 0 y k es 1;
- Q es -O-;
- R^1 es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;
- R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo o halo;
- 45 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, y $-R^8-OR^5$
- O R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, dioxolilo, tetrahidrofuranilo, y heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo; y

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

- 5 Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1;

Q es -O-;

R^1 es $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ o $-R^9-N(R^{10})C(O)_n(R^{10})R^{11}$ en el que:

- 10 cada R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$, o $-R^9-CN$; y

- 15 R^{12} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o $-C(O)R^5$; y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;

- 20 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, en la que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

- 25 y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o R^{2a} y R^{2b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

- 35 o R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

o R^{2c} y R^{2d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;

- 40 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

- 50 o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;

5 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

10 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileo lineal o ramificada o una cadena de alquinileo lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileo lineal o ramificada o una cadena de alquinileo lineal o ramificada.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

15 j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

R^1 es $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ o $-R^9-N(R^{10})C(O)_n(R^{10})R^{11}$ en el que:

cada R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

20 cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$, o $-R^9-CN$; y

25 R^{12} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o $-C(O)R^5$; y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

30 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

35 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileo lineal o ramificada o una cadena de alquinileo lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileo lineal o ramificada o una cadena de alquinileo lineal o ramificada.

40 Otra realización de la invención are los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

R^1 es $-R^9-N(R^{10})R^{11}$ en el que:

cada R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

45 cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo,

- heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$, o $-R^9-CN$; y en la que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;
- 5 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;
- R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;
- R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado;
- 10 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;
- o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;
- 15 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y
- cada R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.
- 20 Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:
- j es 0 y k es 1;
- Q es -O-;
- R^1 es $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ en el que:
- cada R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;
- 25 cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$, o $-R^9-CN$; y
- R^{12} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o $-C(O)R^5$; y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} pueden estar
- 30 opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;
- R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;
- R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;
- R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo de dioxolilo fusionado;
- 35 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;
- o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;
- 40 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y
- cada R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.
- 45 Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:
- j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

R^1 es $-R^9-N(R^{10})C(O)_n(R^{10})R^{11}$ en el que:

cada R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

5 cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$, o $-R^9-CN$; y en la que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;

10 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado;

15 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

20 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

25 al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1;

Q es -O-;

30 R^1 es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterocicilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8-NO_2$;

35 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$; $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)$

R^5 , en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

40 y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$; $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

45 o R^{2a} y R^{2b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

o R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

5 o R^{2c} y R^{2d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;

10 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, aralqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^5-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

15 o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

20 o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;

25 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; y

30 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquencileno lineal o ramificada o una cadena de alquencileno lineal o ramificada.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

35 R^1 es heterociclicilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterociclicilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-OR^6$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8-NO_2$;

40 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo o $-R^8-OR^5$;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo o $-R^8-OR^5$;

o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

45 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo; y

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquencileno lineal o ramificada o una cadena de alquencileno lineal o ramificada.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

50 j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

5 R^1 es heterociclilaquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterociclilaquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilaquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8-NO_2$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo o $-R^8-OR^5$;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo o $-R^8-OR^5$;

10 o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de dioxolilo o tetrahidrofuranilo, y R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo; y

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

15 Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1;

Q es -O-;

20 R^1 e heterociclilaquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterociclilaquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilaquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8-NO_2$;

25 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilaquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$; $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^8)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

30 y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilaquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilaquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$; $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y

cada n es independientemente 1 o 2;

40 R^{3a} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilaquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$; $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^8)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$,

45 en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; o R^{3d} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de dioxolilo o tetrahidrofuranilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

50 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilaquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

- 5 Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1;

Q es -O-;

- 10 R^1 es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterociclilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8-NO_2$;

- 15 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquilenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquilenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^6$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=NCN)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquilenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquilenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquilenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$ y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

- 20 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquilenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquilenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^6$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=NC(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

- 35 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

- 40 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

- 45 Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

j es 0 y k es 1 o 2;

Q es -O-;

- 50 R^1 es hidrógeno, alquilo, alquilenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-ORs$, $-Re-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

- 5 o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

- 10 cada R^8 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

j es 0 y k es 1 o 2;

Q es $-C(R^{1a})H-$, $-C(O)-$, $-CF_2-$, $-C(O)O-$ o $-N(R^5)C(O)-$;

- 15 R^{1a} es hidrógeno o $-OR^5$;

R^1 es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo, 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-R^9-S(O)_mR^5$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^8-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^8-O-R^9-OR^5$;

o R^1 es aralquilo sustituido por $-C(O)_n(R^6)R^7$ en el que:

- 20 R^8 es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R^7 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-R^9-CN$, $-R^9-OR^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

- 25 O R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; y en la que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^6 y R^7 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, heterociclilo y heteroarilo;

o R^1 es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o R^1 es $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ o $-R^9-N(R^{10})C(O)_n(R^{10})R^{11}$ en el que:

- 30 cada R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$, o $-R^9-CN$; y

- 35 R^{12} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o $-C(O)R^5$; y en la que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;

- 40 o R^1 es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterocicilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8-NO_2$;

- 45 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^4)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

- y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^6$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y
- 5 cada n es independientemente 1 o 2;
- o R^{2a} y R^{2b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;
- 10 o R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;
- 15 o R^{2c} y R^{2d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;
- R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^6)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;
- 20 o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;
- o R^{3b} y R^{3c} junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;
- 30 o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;
- 35 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;
- o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;
- 40 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y
- cada R^9 es una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.
- Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:
- 45 j es 0 y k es 1 o 2;
- Q es $-C(R^{1a})H-$;
- R^{1a} es hidrógeno o $-OR^5$;
- R^1 es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo, 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;
- 50

- 5 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-Ra-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^6)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;
- 10 y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$ y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;
- 15 o R^{2a} y R^{2b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;
- 20 o R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;
- o R^{2c} y R^{2d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;
- 25 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^3)C(S)N(R^4)R^5$, $-M(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^4)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;
- 30 o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;
- 35 o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;
- o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;
- 40 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;
- o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;
- 45 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinielilo lineal o ramificada; y
- cada R^9 es una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinielilo lineal o ramificada.
- 50 Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:
- j es 0 y k es 1 o 2;
- Q es $-C(R^{1a})H-$;
- R^{1a} es hidrógeno o $-R^5$.

R^1 es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo, 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, alqueniilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^8-OR^5$; R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

5 R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

10 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alqueniileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alqueniileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

15 Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

j es 0 y k es 1 o 2;

Q es $-C(R^{1a})H-$;

R^{1a} es hidrógeno o $-OR^5$;

R^1 es pentilo;

20 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado; y

25 cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

j es 0 y k es 1 o 2;

Q es $-C(O)-$, $-CF_2-$, $C(O)O-$ o $-N(R^5)C(O)-$;

30 R^1 es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo, 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, alqueniilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^8-OR^5$;

O R^1 es aralquilo sustituido por $-C(O)_n(R^6)R^7$ en el que:

R^6 es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

35 R^7 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-R^9-CN$, $-R^9-OR^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

o R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; y en la que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^6 y R^7 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, heterociclilo y heteroarilo;

40 o R^1 es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o R^1 es $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ o $-R^9-N(R^{10})C(O)_n(R^{10})R^{11}$ en el que:

cada R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$, o $-R^9-CN$; y

5 R^{12} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o $-C(O)R^5$; y en la que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y

R^{11} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;

10 o R^1 es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterocicilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8-NO_2$;

15 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-5(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^6$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

20 y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o R^{2a} y R^{2b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

30 o R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

35 o R^{2c} y R^{2d} , o junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;

40 R^{3a} , R^{3b} , y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

45 o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

50 o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R⁴ y R⁵ cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R⁸ es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

- 5 cada R⁹ es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

j es 0 y k es 1 o 2;

- 10 Q es -C(O)-, -CF₂-, -C(O)O- o -N(R⁵)C(O)-;

R¹ es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo, 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, alqueno, alquino, haloalquilarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R⁸-C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁵, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -S(O)₂-R⁵, -R⁹-S(O)_m-R⁵ (en el que m es 0, 1 o 2), -R⁸-OR⁵, -R⁸-CN, -R⁹-P(O)(OR⁵)₂, o -R⁹-O-R⁹-OR⁵;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

- 15 R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

R^{3b} y R^{3c}, junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

- 20 cada R³ es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

cada R⁹ es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

- 25 Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) según lo expuesto más arriba en el Compendio de la invención en la que:

j es 0 y k es 1 o 2;

Q es -C(O)-, -CF₂-, -C(O)O- o -N(R⁵)C(O)-;

R¹ es pentilo;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

- 30 R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

R^{3b} y R^{3c}, junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado; y

cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo.

- 35 Las realizaciones específicas de los compuestos de fórmula (I) e describen en más detalle en la Preparación de los compuestos de la invención.

Utilidad y análisis de los compuestos de la invención

- La presente invención se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los compuestos y las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por el canal de sodio, preferiblemente enfermedades relacionadas con dolor, afecciones del sistema nervioso central tales como epilepsia, ansiedad, depresión y enfermedad bipolar; alteraciones cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación atrial y fibrilación ventricular; estados neuro-musculares tales como síndrome de las piernas inquietas y parálisis muscular o tétano; protección neurológica contra el accidente cerebrovascular, trauma neural y esclerosis múltiple; y canalopatías tales como eritromialgia y síndrome de dolor rectal hereditario, por medio de la administración a un paciente que necesita de dicho tratamiento de una cantidad efectiva de un agente modulador, especialmente inhibidor, del bloqueador del canal de sodio.

En general, la presente invención provee un método para el tratamiento de un paciente por, o la protección de un paciente del desarrollo de, una enfermedad mediada por los canales de sodio, especialmente dolor, que comprende administrar a un animal, tales como un mamífero, especialmente un paciente humano que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en donde el compuesto modula la actividad de uno o más canales de sodio que dependen del voltaje.

El valor general de los compuestos de la invención en la mediación, especialmente inhibición, del flujo de iones de canal de sodio puede determinarse con el uso de los ensayos descritos a continuación en la sección Ensayos Biológicos. En forma alternativa, el valor general de los compuestos en el tratamiento de afecciones y enfermedades puede establecerse en modelos animales estándares en la industria para demostrar la eficacia de compuestos en el tratamiento de dolor. Se han desarrollado modelos animales de afecciones de dolor neuropático humano que dan como resultado déficit sensoriales reproducibles (alodinia, hiperalgesia, y dolor espontáneo) durante un período prolongado de tiempo que puede evaluarse por análisis sensorial. Al establecer el grado presente de alodinia e hiperalgesia inducida por temperatura, medios químicos o mecánicos, varias afecciones fisiopatológicas observadas en humanos pueden modelarse al permitir la evaluación de las terapias farmacológicas.

En los modelos en ratas de lesión al nervio periférico, la actividad ectópica en el nervio lesionado corresponde a los signos de comportamiento de dolor. En estos modelos, la aplicación intravenosa del bloqueador de los canales de sodio y lidocaína como anestésico local pueden suprimir la actividad ectópica y revertir la alodinia táctil en concentraciones que no afecten el comportamiento general y la función motora (Mao, J. and Chem, L.L, Pain (2000), 87:7-17). El aumento escalonado alimétrico de las dosis efectivas en estos modelos en ratas, se traduce en dosis similares a las que se muestran como eficaces en los humanos (Tanelian, D. L and Brose, W. G., Anesthesiology (1991), 74(5):949-951). En forma adicional, Lidoderm®, la lidocaína aplicada en la forma de parche dérmico, es actualmente un tratamiento aprobado por la FDA para la neuralgia post-herpética (Devers, A. and Glaser, B.S., Clin. J. Pain (2000), 16(3):205-8).

Los bloqueadores de los canales de sodio tienen usos clínicos además del dolor. La epilepsia y arritmias cardíacas son con frecuencia objetivos de los bloqueadores de los canales de sodio. Evidencia reciente de los modelos animales sugiere que los bloqueadores de los canales de sodio también pueden ser útiles para la neuro protección en condiciones isquémicas causadas por el accidente cerebrovascular o trauma neural y en pacientes con esclerosis múltiple (MS) (Clare, J.J. et al., op. cit. y Anger, T. et al., op. cit.).

Los compuestos de la invención modulan, preferiblemente inhiben, el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente del voltaje en un mamífero, especialmente en un humano. Cualquiera de dichas modulaciones, ya sea inhibición parcial o completa del flujo de iones, se denomina aquí en ocasiones "bloqueo" y los compuestos correspondientes se llaman "bloqueadores". En general, los compuestos de la invención modulan la actividad de un canal de sodio descendente, inhibe la actividad dependiente del voltaje del canal de sodio, y/o reduce o previene el flujo de iones de sodio a través de la membrana celular al prevenir la actividad de los canales de sodio tales como el flujo de iones.

Los compuestos de la presente invención son bloqueadores de los canales de sodio y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones en humanos y otros organismos, incluyendo todas aquellas enfermedades y afecciones en humanos que son el resultado de actividad biológica aberrante de los canales de sodio que dependen del voltaje o que pueden aliviarse por la modulación de la actividad biológica del canal de sodio dependiente del voltaje.

Como se define aquí, una enfermedad o afección mediada por los canales de sodio se refiere a una enfermedad o afección que se alivia luego de la modulación del canal de sodio e incluye, sin carácter limitativo, dolor, afecciones del sistema nervioso central tales como epilepsia, ansiedad, depresión y enfermedad bipolar; alteraciones cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación atrial y fibrilación ventricular; estados neuro-musculares tales como síndrome de las piernas inquietas y parálisis muscular o tétano; protección neurológica contra el accidente cerebrovascular, trauma neural y esclerosis múltiple; y canalopatías tales como eritromialgia y síndrome de dolor rectal hereditario.

Una enfermedad o afección mediada por los canales de sodio también incluye dolor asociado con VIH, neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, neuralgia del trigémino, neuralgia glossofaríngea, neuropatía secundaria una infiltración metastásica, adiposis dolorosa, lesiones talámicas, hipertensión, enfermedad autoinmune, asma, adicción a las drogas (por ej., opiáceos, benzodiazepina, anfetamina, cocaína, alcohol, inhalación de butano), Alzheimer, demencia, problemas de memoria relacionados con la edad, síndrome de Korsakoff, restenosis, disfunción urinaria, incontinencia, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebrovascular, neurosis, enfermedad gastrointestinal, anemia de células falciformes, rechazo a los trasplantes, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, claudicación intermitente, angina, convulsión, alteraciones respiratorias, isquemias cerebrales o de miocardio, síndrome del segmento QT extenso, taquicardia ventricular polimórfica catecoléminérgica, enfermedades oftálmicas, espasticidad, paraplejía espástica, miopatías, miastenia grave, paramiotonía congénita, parálisis periódica hipercalcemia, parálisis periódica hipocalémica, alopecia, trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, manía, paranoia, trastorno afectivo estacional, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), fobias, autismo,

Síndrome de Aspergers, Síndrome de Retts, trastorno de desintegración, trastorno de déficit de atención, agresividad, trastornos del control de impulsos, trombosis, pre eclampsia, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardíaco, ataxia de Freidrich, ataxia Espinocerebelar, mielopatía, radiculopatía, lupus eritematoso sistémico, enfermedad granulomatosa, atrofia olivo-ponto-cerebelar, ataxia espinocerebelar, ataxia episódica, mioquimia, atrofia palidal progresiva, parálisis supranuclear progresiva y espasticidad, lesión cerebral traumática, edema cerebral, lesión del hidrocéfalo, lesión de la médula espinal, anorexia nerviosa, bulimia, síndrome de Prader-Willi, obesidad, neuritis óptica, cataratas, hemorragia retiniana, retinopatía isquémica, retinitis pigmentosa, glaucoma agudo y crónico, degeneración macular, oclusión de la arteria retiniana, Corea, Corea de Huntington, edema cerebral, proctitis, neuralgia post-herpética, eudinia, sensibilidad al calor, sarcoidosis, síndrome de intestino irritable, síndrome de Tourette, Síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Brugado, síndrome de Liddle, Enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple y el dolor asociado con esclerosis múltiple (MS), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis diseminada, neuropatía diabética, neuropatía periférica, síndrome dental de charcot marie, artritis, artritis reumatoide, osteopatía degenerativa, condrocalcinosis, ateroesclerosis, distonía paroxismal, síndromes de miastenia, miotonía, distrofia miotónica, distrofia pulmonar, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabdomiólisis, retraso mental, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedad relacionada con los canales de sodio, eritromelalgia familiar, dolor rectal por eritromelalgia primaria, dolor, cáncer, epilepsia, convulsiones tónicas parciales y generales, convulsiones febriles, convulsiones de ausencia (petit mal), convulsiones mioclónicas, convulsiones atónicas, convulsiones clónicas, Lennox Gastaut, Síndrome de West (espasmos infantiles), convulsiones multi-resistentes, profilaxis de convulsiones (anti-epileptogénica), síndrome de fiebre Mediterránea hereditaria, gota, síndrome de las piernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroprotección en condiciones isquémicas causadas por accidente cerebrovascular o trauma neural, taqui-arritmias, fibrilación atrial y fibrilación ventricular y como anestésico local o general.

Como se usa aquí, el término "dolor" se refiere a todas las categorías de dolor e incluye dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor idiopático, dolor neurálgico, dolor oro facial, dolor vago, síndrome de quemazón en la boca, dolor somático, dolor visceral, dolor miofascial, dolor dental, dolor por cáncer, dolor producido por quimioterapia, dolor por trauma, dolor quirúrgico, dolor post-quirúrgico, dolor por parto, distrofia simpática refleja, avulsión del plexo braquial, vesícula neurogénica, dolor agudo (por ej., dolor post-operatorio y musculo-esquelético), dolor crónico, dolor persistente, dolor mediado en forma periférica, dolor mediado en forma central, cefalea crónica, cefalea por migraña, migraña hemipléjica hereditaria, afecciones asociadas con dolor cefálico, cefalea de seno, cefalea por tensión, dolor de extremidades fantasma, lesión del nervio periférico, dolor posterior al accidente cerebrovascular, lesiones talámicas, radiculopatía, dolor por VIH, dolor post-herpético, dolor de pecho no cardíaco, síndrome de intestino irritable y dolor asociado con trastornos de intestino y dispepsia, y combinaciones de los anteriores.

Los compuestos identificados en la presente memoria descriptiva inhiben el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente del voltaje. Preferiblemente, los compuestos son modificadores dependientes del estado o la frecuencia de los canales de sodio, que tienen una baja afinidad por el estado en descanso/cerrado y con alta afinidad por el estado inactivado. Estos compuestos probablemente interactúen con sitios superpuestos ubicados en la cavidad interna del poro conductor de sodio del canal similar al que se describe para otros los bloqueadores de los canales de sodio dependientes del estado (Cestéle, S., et al., op. cit.). Estos compuestos también probablemente puedan interactuar con sitios fuera de la cavidad interna y tienen efectos alostéricos sobre la conducción de iones de sodio a través del poro del canal.

Cualquiera de estas consecuencias pueden ser finalmente responsables del beneficio terapéutico provisto por estos compuestos.

La presente invención fácilmente produce muchos medios diferentes para la identificación de los agentes moduladores del canal de sodio que son útiles como agentes terapéuticos. La identificación de los moduladores de los canales de sodio puede evaluarse con el uso de una variedad de ensayos *in vitro* e *in vivo*, por ej., medición de la corriente, medición del potencial de membrana, medición del flujo de iones, (por ej., sodio o guanidinio), medición de la concentración de sodio, medición de los niveles de segundos mensajeros y niveles de transcripción, y con el uso de por ej., colorantes sensibles al voltaje, rastreadores reactivos, electrofisiología parche-abrazadera.

Uno de dichos protocolos incluye la selección de agentes químicos para determinar la capacidad de modular la actividad de un canal de sodio identificándolo como agente modulador.

Un ensayo típico que se describe en Bean et al., *J. General Physiology* (1983), 83:613-642, y Leuwer, M., et al., *Br. J. Pharmacol* (2004), 141(1):47-54, usa técnicas de parche-abrazadera para estudiar el comportamiento de los canales, y puede desarrollarse, con el uso de tecnologías actuales, en ensayos de medio o bajo rendimiento para evaluar compuestos para determinar su capacidad de modular el comportamiento de los canales de sodio.

Un ensayo de unión competitiva con toxinas conocidas del canal de sodio tales como tetrodotoxina, toxinas alfa-escorpión, aconitina, BTX y similares, puede ser apropiado para identificar potenciales agentes terapéuticos con alta selectividad por un canal de sodio particular. El uso de BTX en dicho ensayo de unión se conoce bien y se describe en McNeal, E.T., et al., *J. Med. Chem.* (1985), 28(3):381-8; y Creveling, C.R., et al., *Methods in Neuroscience*, Vol. 8: Neurotoxins (Conn PM Ed) (1992), pp. 25-37, Academic Press, New York.

Estos ensayos pueden llevarse a cabo en células o en extractos de células o tejidos que expresan el canal de interés en un marco endógeno natural o en un marco recombinante. Los ensayos que pueden usarse incluyen ensayos en placas que miden el flujo de entrada de Na⁺ a través de marcadores sustitutos tales como el flujo de entrada de ¹⁴C-guanidina o determinar la despolarización celular con el uso de tinturas fluorescentes tales como los ensayos basados en FRET u otros ensayos fluorescentes o un ensayo de unión radio-marcado que emplea aconitina radio-marcada, BTX, TTX o STX. Pueden realizarse mediciones más directas con sistemas de electrofisiología manual o automática. El ensayo de flujo de entrada de guanidina se explica en mayor detalle a continuación en la sección Ensayos Biológicos.

En la totalidad de los compuestos de prueba es una consideración importante en la elección del ensayo de selección que se usará. En algunas estrategias, donde cientos de miles de compuestos se someterán a análisis, no se desea el uso de medios de alto rendimiento. En otros casos, sin embargo, el bajo rendimiento es satisfactorio para identificar diferencias importantes entre un número limitado de compuestos. Con frecuencia, será necesario combinar los tipos de ensayos para identificar los compuestos específicos que modulan los canales de calcio.

Los ensayos electro-fisiológicos con el uso de técnicas de parche abrazadera se aceptan como un estándar dorado para la caracterización detallada de las interacciones de compuestos del canal de sodio, y como se describe en Bean et al., op. cit. y Leuwer, M., et al., op. cit. Existe un método de selección de bajo rendimiento manual (LTS) que puede comparar 2-10 compuestos por día; un sistema recientemente empleado para la selección automática de rendimiento medio (MTS) en 20-50 parches (es decir, compuestos) por día; y una tecnología de Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA) que permite la selección automática de alto rendimiento (HTS) en 1000-3000 parches (es decir, compuestos) por día.

Un sistema automático de parche-abrazadera utiliza tecnología de electrodos planos para acelerar la velocidad de descubrimiento del fármaco. Los electrodos planos son capaces de lograr sellos de alta resistencia, unidos a las células seguido de registros estables de bajo ruido, de células completas que son comparables con los registros convencionales. Un instrumento apropiado es el PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA). Una variedad de líneas celulares y técnicas de cultivo, que incluyen células adherentes como también células que crecen en forma espontánea en suspensión se clasifican para determinar la velocidad y estabilidad del éxito del sellado. Las células inmortalizadas (por ej., HEK y CHO) que expresan en forma estable niveles altos del canal de iones de sodio relevantes pueden adaptarse en cultivos de suspensión de alta densidad.

Pueden seleccionarse otros ensayos que permitan al investigador identificar compuestos que bloquean estados específicos del canal, tales como el estado abierto, estado cerrado o el estado de descanso, o que bloquea la transición del estado abierto a cerrado, cerrado a descanso o en descanso a abierto. Aquellas personas con experiencia en la técnica están generalmente familiarizadas con tales ensayos.

Los ensayos de unión también están disponibles, sin embargo, éstos sólo son de valor funcional y contenido de información limitados.

Los diseños incluyen ensayos de unión basados en filtro radiactivo tradicional o el sistema fluorescente con base confocal disponible del grupo de empresas Evotec OAI (Hamburgo, Alemania), ambos de los cuales son HTS.

Los ensayos de flujo radiactivo también pueden usarse. En este ensayo, se estimulan los canales para abrirse con veratridina o aconitina y mantenerse en estado abierto estabilizado con una toxina, y los bloqueadores del canal se identifican por su capacidad de prevenir el flujo de entrada de iones. El ensayo puede usar iones radiactivos de ²²[Na] y ¹⁴[C] guanidinio como rastreadores. Las placas FlashPlate y Cytostar-T en células vivas evitan los pasos de separación y son apropiadas para HTS. La tecnología de placa con centelleo también ha avanzado este método para la adaptabilidad a HTS. Debido a los aspectos funcionales del ensayo, el contenido de la información es razonablemente bueno.

Incluso otro formato mide la redistribución del potencial de formar membrana con el uso del kit potencial de membrana del sistema FLIPR (HTS) provisto por Molecular Dynamics (una división de Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). Este método se limita a cambios potenciales lentos de membrana. Algunos problemas pueden ser el resultado del fondo fluorescente de los compuestos. Los compuestos de prueba también pueden influir directamente la fluidez de la membrana celular y conducir a un aumento en las concentraciones de colorante intracelular. Incluso, debido a los aspectos funcionales del ensayo, el contenido de la información es razonablemente bueno.

Los colorantes de sodio pueden usarse para medir la velocidad o la cantidad de flujo de entrada de iones de sodio a través de un canal. Este tipo de ensayo provee un contenido de información muy alto con respecto a los potenciales bloqueadores del canal. El ensayo es funcional y medirá directamente el flujo de entrada de Na⁺. Pueden usarse sondas CoroNa Red, SBFI y/o verde de sodio (Molecular Probes, Inc. Eugene OR) para medir el flujo de entrada de Na⁺; todos son colorantes sensibles al Na. Pueden usarse en combinación con el instrumento FLIPR. El uso de estos colorantes en una pantalla no se ha descrito con anterioridad en la literatura. Los colorantes de calcio también tienen potencial en ese formato.

En otro ensayo, los sensores de voltaje basados en FRET se usan para medir la capacidad de un compuesto de prueba para bloquear directamente el flujo de entrada de Na. Los sistemas de HTS disponibles en el mercado incluyen el sistema VIPR™ II FRET (Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, una división de Vertex Pharmaceuticals, Inc.) que pueden usarse en conjunción con los colorantes FRET, también provistos por Aurora Biosciences. Este ensayo mide las respuestas sub-secundarias a los cambios de voltaje. No hay requerimiento de un modificador de la función del canal. El ensayo mide la despolarización y las hiperpolarizaciones, y provee resultados ratiométricos para la cuantificación. Una versión en cierta forma menos costosa de MTS de este ensayo emplea la FLEXstation™ (Molecular Devices Corporation) en conjunción con los colorantes FRET de Aurora Biosciences. Otros métodos para analizar los compuestos divulgados aquí también se conocen ampliamente y están disponibles para aquellos con experiencia en la técnica.

Estos resultados proveen la base para análisis de la relación estructura-actividad (SAR) entre los compuestos de prueba y el canal de sodio. Ciertos sustituyentes sobre la estructura del núcleo del compuesto de prueba tienden a proveer compuestos inhibidores más potentes. El análisis SAR es una de las herramientas que pueden emplear las personas con experiencia en la técnica para identificar las realizaciones preferidas de los compuestos de la invención para usar como agentes terapéuticos.

Los agentes moduladores así identificados se evalúan a continuación en una variedad de modelos in vivo con el fin de determinar si alivian el dolor, especialmente dolor crónico y otras enfermedades tales como arritmias y epilepsia con mínimos eventos adversos. Los ensayos descritos a continuación en la sección Ensayos Biológicos son útiles en la evaluación de la actividad biológica en los compuestos de esta invención.

Normalmente, un agente terapéutico exitoso de la presente invención encontrará algunos o todos los siguientes criterios. La disponibilidad oral deberá ser del 20% o superior. La eficacia en el modelo animal es de menos de aproximadamente 0,1 µg hasta aproximadamente 100 mg/Kg de peso corporal y la dosis pretendida en humanos es de entre 0,1 µg hasta aproximadamente 100 mg/Kg de peso corporal, aunque pueden ser aceptables dosis fuera de este rango ("mg/Kg" significa miligramos de compuesto por kilogramo de masa corporal del sujeto al cual se administra). El índice terapéutico (o proporción de dosis tóxica a dosis terapéutica) debe ser mayor que 100. La potencia (según se expresa por el valor IC₅₀) debe ser menor que 10 PM, preferiblemente menos de 1 PM y mucho más preferiblemente menos de 50 nM. La IC₅₀ ("concentración inhibitoria - 50%") es una medida de la cantidad de compuesto requerido para lograr el 50% de inhibición del flujo de iones a través de un canal de calcio, durante un período de tiempo específico, en un ensayo de la invención. Los compuestos de la presente invención en un ensayo de flujo de entrada de guanidina han demostrado IC-50s que oscilan desde menos de un nanomolar hasta menos de 10 micromolar.

En un uso alternativo de la invención, los compuestos de la invención pueden usarse en estudios in vitro o in vivo como agentes ilustrativos de los fines comparativos para encontrar otros compuestos también útiles en el tratamiento de, o la protección contra, varias enfermedades divulgadas aquí.

Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad de Na_v1.1, Na_v1.2, Na_v1.3, Na_v1.4, Na_v1.5, Na_v1.6, Na_v1.7, Na_v1.8, o Na_v1.9 en una muestra biológica o un paciente, cuyo método comprende administrar al paciente, o contactar dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", como se usa aquí, incluye cultivos celulares o extractos de los anteriores; material para biopsia obtenido de un mamífero o extractos de los anteriores; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los anteriores.

La inhibición de la actividad de de Na_v1.1, Na_v1.2, Na_v1.3, Na_v1.4, Na_v1.5, Na_v1.6, Na_v1.7, Na_v1.8, o Na_v1.9 en una muestra biológica es útil para una variedad de fines que son conocidos para una persona con experiencia en la técnica. Algunos ejemplos de dichos fines incluyen, sin carácter limitativo, el estudio de los canales de iones de sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de los canales de iones de sodio.

Composiciones farmacéuticas de la invención y administración

La presente invención se refiere, además, una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención que se divulgan aquí. En una realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende compuestos de la invención en un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y en una cantidad efectiva para modular, preferiblemente inhibir, el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente del voltaje para tratar enfermedades mediadas por los canales de sodio, tales como dolor, cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, mucho más preferiblemente un paciente humano.

Las composiciones farmacéuticas útiles en esta memoria también contienen un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, incluyendo cualquier diluyente o excipiente apropiado, que incluye cualquier agente farmacéutico que no induce en sí mismo la producción de anticuerpos perjudiciales para el individuo que recibe la composición, y que puede administrarse sin la indebida toxicidad. Los vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen líquidos, tales como agua, solución salina, glicerol y etanol, y similares. Una discusión

extensiva de los vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, diluyentes y otros excipientes se presenta en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. current edition).

5 Aquellas personas con experiencia en la técnica saben cómo determinar las dosis apropiadas de los compuestos para usar en el tratamiento de las enfermedades y afecciones que se contemplan aquí. Las dosis terapéuticas se identifican en general a través de un estudio de determinación de la dosis en humanos basado en evidencia preliminar derivada de estudios realizados en animales. Las dosis deben ser suficientes para producir un beneficio terapéutico deseado sin causar los efectos colaterales indeseados para el paciente.

10 Un régimen típico para el tratamiento de la enfermedad mediada por el canal de sodio comprende la administración de una cantidad efectiva durante un período de uno a varios días, hasta entre una semana, inclusive y aproximadamente seis meses, o puede ser crónica. Se entiende que la administración de la dosis de un compuesto de diagnóstico/farmacéutico o una composición de la invención administrados in vivo o in vitro serán dependientes de la edad, el sexo, la salud, y el peso del receptor, la severidad de los síntomas, la clase de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia del tratamiento, la respuesta del individuo, y la madurez del efecto de diagnóstico/farmacéutico deseado. Los rangos de dosis efectivas provistos en esta memoria representan rangos de 15 dosis preferidas. Sin embargo, la administración de la dosis más preferida se diseñará para el sujeto individual, como lo entiende y puede determinarlo una persona con experiencia en las técnicas relevantes. (ver, por ej., Berkow et al., eds., The Merck Manual, 16th edition, Merck and Co., Rahway, N.J., 1992; Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, Pergamon Press, Inc., Elmsford, N.Y., (2001); Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3rd edition, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, Pharmacology, Little, Brown and Co., Boston, (1985); 20 Osolci et al., eds., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)).

25 La dosis total requerida para cada tratamiento puede administrarse por medio de múltiples dosis o en una dosis única durante el transcurso del día, si se desea. En general, el tratamiento se inicia con dosis más bajas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces la administración de la dosis se aumenta en incrementos pequeños hasta alcanzar el efecto óptimo según las circunstancias. El compuesto o la composición farmacéutica puede administrarse sólo/a o en conjunción con otros productos de diagnóstico y/o farmacéutico orientados a la patología, o dirigidos a otros síntomas de la patología. Las cantidades efectivas de un compuesto 30 farmacéutico de diagnóstico o composición de la invención son desde aproximadamente 0,1 µg hasta aproximadamente 100 mg/Kg de peso corporal, administrados en intervalos de 4-72 horas, durante un período de 2 horas hasta 1 año, y/o cualquier rango o valor comprendido en el medio, tales como 0,0001-0,001, 0,001-0,01, 0,01-0,1, 0,1-1,0, 1,0-10, 5-10, 10-20, 20-50 and 50-100 mg/Kg, en intervalos de 1-4, 4-10, 10-16, 16-24, 24-36, 24-36, 36-48, 48-72 horas, durante un período de 1-14, 14-28, o 30-44 días, o 1-24 semanas, o cualquier rango o valor comprendido en el medio. Los receptores de administración de compuestos y/o composiciones de la invención 35 pueden ser cualquier animal vertebrado, tales como mamíferos. Entre los mamíferos, los receptores preferidos son mamíferos de las Órdenes de los Primates (incluyendo humanos, simios y monos), Arteriodáctilos (incluyendo caballos, cabras, vacas, ovejas, cerdos.), Roedores (incluyendo ratones, ratas, conejos y hámsteres), y Carnívoros (incluyendo gatos y perros). Entre las aves, los receptores preferidos son los pavos, pollos y otros del mismo orden. Los receptores más preferidos son los humanos.

40 Para aplicaciones tópicas, se prefiere administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención a un área pretendida, por ej., las superficies de la piel, membranas mucosas, que son adyacentes a las neuronas periféricas que desean tratarse. Esta cantidad oscilará en general desde aproximadamente 0,0001 mg hasta aproximadamente 1 g de un compuesto de la invención por aplicación, dependiendo del área que desea tratarse, si el uso es de diagnóstico, profiláctico o terapéutico, la severidad de los 45 síntomas y la naturaleza del vehículo tópico empleado. Una preparación tópica preferida es un ungüento, en donde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 50 mg de principio activo se usa por cc de ungüento base. La composición farmacéutica puede formularse como composiciones transdérmicas o dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichas composiciones incluyen, por ejemplo, un acompañamiento, un reservorio de compuesto activo, una membrana de control, adhesivo de contacto y revestimiento. Dichos parches transdérmicos 50 pueden usarse para proveer pulsos continuos, o administración a demanda de los compuestos de la presente invención según se desea.

55 La composición puede tener como destino la administración rectal, en forma, por ej., de un supositorio que se fundirá en el recto, y libera el medicamento. Una formulación típica para supositorios estará formada normalmente por principio activo con un agente aglutinante y/o lubricante como una gelatina o manteca de cacao, u otra cera o grasa sintética o vegetal de bajo punto de fusión.

60 Una formulación típica para administración intramuscular o intratecal consistirá en una suspensión o solución de principio activo en un aceite o solución de principio activo en un aceite, por ejemplo aceite de cártamo o aceite de sésamo. Una formulación típica para administración intravenosa o intratecal consistirá en una solución acuosa isotónica que contiene, por ejemplo principio activo y dextrosa o cloruro de sodio o una mezcla de dextrosa y cloruro de sodio.

Las composiciones de la invención pueden formularse para proveer una liberación rápida, prolongada o sostenida del principio activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de medicamentos de liberación controlada incluyen sistemas de bombeo osmótico y sistemas de disolución que contienen reservorios recubiertos con polímero o formulaciones de matriz de medicamento-polímero. Los ejemplos de sistemas de liberación controlada se presentan en las Patentes de EE UU Nos. 3.845.770 y 4.326.525 y en P. J. Kuzma et al, Regional Anesthesia 22 (6): 543-551 (1997), la totalidad de las cuales se incorpora aquí como referencia.

Las composiciones de la invención también pueden administrarse a través de sistemas de administración de medicamentos por vía intranasal para terapias locales, sistémicas, y de nariz a cerebro. La tecnología de Dispersión de Partículas Controladas (en inglés: Controlled Particle Dispersion (CPD)TM), frascos tradicionales de aerosol nasal, inhaladores o nebulizadores son conocidos por aquellas personas con experiencia en la técnica para proporcionar una administración sistémica y local efectiva de los fármacos al orientarse a la región olfativa y los senos paranasales.

La invención se refiere, además, a un dispositivo de administración de medicamento con recubrimiento o núcleo intravaginal apropiado para administración a la hembra animal o a la mujer. El dispositivo puede estar formado por un principio farmacéutico activo en una matriz polimérica, rodeado por una vaina, y capaz de liberar el compuesto en un patrón de orden sustancialmente cero en una base diaria similar a los dispositivos usados para aplicar testosterona que se describen en la Patente por PCT No. WO 98/50016.

Los métodos actuales para administración ocular incluyen administración tópica (gotas oftálmicas), inyecciones en la sub-conjuntiva, inyecciones peri oculares, inyecciones intra-cristalino, implantes quirúrgicos e iontoforesis (utiliza una pequeña corriente eléctrica para transportar los fármacos ionizados en y a través de los tejidos corporales). Aquellas personas con experiencia en la técnica podrían combinar los excipientes que mejor se adaptan con el compuesto para administración intra-ocular segura y efectiva.

La vía más apropiada dependerá de la naturaleza y la severidad de la afección sometida a tratamiento. Aquellas personas con experiencia en la técnica también están familiarizadas con la determinación de los métodos de administración (oral, intravenosa, inhalación, sub-cutánea, rectal etc.), las formas de administración, los excipientes farmacéuticos apropiados y otros asuntos relevantes para la administración de los compuestos a un sujeto que lo necesita.

Tratamiento combinado

Los compuestos de la invención pueden combinarse en forma útil con uno o más compuestos adicionales de la invención o uno o más agentes terapéuticos adicionales o como combinación de los anteriores, en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por el canal de sodio. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) puede administrarse en forma simultánea, secuencial o separada en combinación con otros agentes terapéuticos, entre los que se incluyen:

- analgésicos del tipo de los opiatos, por ej., morfina, heroína, cocaína, oximorfina, levorfanol, levalorfan, oxicodone, codeína, dihidrocodeína, propoxifeno, nalmefeno, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, meripidina, metadona, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;

- analgésicos no opiatos, por ej., acetomenifeno, salicilatos (por ej., aspirina);

- medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE), por ej., ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, cetoprofeno, celecoxib, diclofenac, diflusal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina y zomepirac;

- anticonvulsivantes, por ej., carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, valproato, topiramato, gabapentina y pregabalina;

- antidepresivos tales como antidepresivos tricíclicos, por ej., amitriptilina, clomipramina, despramina, imipramina y nortriptilina;

- Inhibidores selectivos de la COX-2, por ej., celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, y lumiracoxib;

- alfa-adrenérgicos, por ej., doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo, y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil) quinazolina;

- sedantes de la rama de los barbituratos, por ej., amobarbital, aprobarbital, butobarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal y tiopental;

- antagonista de taquiquinina (NK), en particular un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ej., (aR, 9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-

diona (TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometilfenil)etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi5-(trifluorometoxi) fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);

- analgésicos de carbón-alcitrán, en particular paracetamol;
- 5
- inhibidores de la recaptación de serotonina, por ej., paroxetina, sertralina, norfluoxetina (metabolito de desmetil fluoxetina), metabolito demetilsertralina, '3 fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina, trazodona y fluoxetina;
- 10
- inhibidores de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), por ej., maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropion, metabolito de bupropion hidroxibupropion, nomifensina y viloxazina (Vivalan®)), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tales como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina, y sedantes/ansiolíticos neurolépticos que contienen venlafaxina duloxetina;
- 15
- inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina, tales como venlafaxina, metabolito venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;
 - inhibidores de acetilcolinesterasa tales como donepezil;
 - antagonistas de 5-HT₃ tales como ondansetron;
 - antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico (mGluR);
- 20
- anestésicos locales tales como mexiletina y lidocaína;
 - corticosteroides tales como dexametasona;
 - antiarrítmicos, por ej., mexiletina y fenitoína;
 - antagonistas muscarínicos, por ej., tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio t, darifenacina, solifenacina, temiverina y ipratropio;
- 25
- canabinoides;
 - agonistas del receptor vainilloide (por ej., resinferatoxina) o antagonistas (por ej., capsazepina);
 - sedantes, por ej., glutetimida, meprobamato, metaqualona, y dicloralfenazona;
 - ansiolíticos tales como benzodiazepinas,
 - antidepresivos tales como mirtazapina,
- 30
- agentes de aplicación tópica (por ej., lidocaína, capsacina y resiniferotoxina);
 - relajantes musculares tales como benzodiazepinas, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol y orfrenadina;
 - anti-histaminas o antagonistas H₁;
 - antagonistas del receptor de NMDA;
- 35
- agonistas/antagonistas del receptor de 5-HT;
 - inhibidores de PDEV;
 - Tramadol®;
 - analgésicos colinérgicos (nicotina);
 - ligandos alfa-2-delta;
- 40
- antagonistas de prostaglandina del subtipo E₂;
 - antagonistas de leucotrieno B₄;
 - inhibidores de 5-lipoxigenasa; y

- antagonistas de 5-HT₃.

Las enfermedades y afecciones mediadas por el canal de sodio que pueden tratarse y/o prevenirse con el uso de dichas combinaciones incluyen dolor, enfermedades mediadas en forma central y periférica, agudas, crónicas neuropáticas, como también otras enfermedades asociadas con el dolor y otros trastornos del sistema nervioso central tales como epilepsia, ansiedad, depresión y enfermedad bipolar; o trastornos cardiovasculares tales como arritmias, fibrilación atrial y fibrilación ventricular; trastornos neuromusculares tales como síndrome de las piernas inquietas y parálisis muscular o tétano; protección neurológica contra el accidente cerebrovascular, trauma neural y esclerosis múltiple; y canalopatías tales como eritromialgia y síndrome de dolor rectal hereditario.

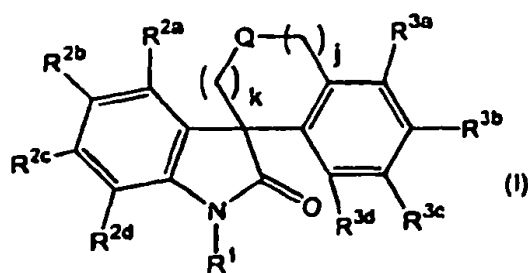
Como se usa aquí "combinación" se refiere a cualquier mezcla o permuta de uno o más compuestos de la invención y uno o más compuestos adicionales de la invención o uno o más agentes terapéuticos adicionales. Salvo que el contexto lo aclare de otro modo, la "combinación" puede incluir la administración simultánea o consecutiva de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos. Salvo que el contexto lo aclare de otro modo, la "combinación" puede incluir formas de dosificación de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. Salvo que el contexto lo aclare de otro modo, la "combinación" puede incluir las vías de administración de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. Salvo que el contexto lo aclare de otro modo, la "combinación" puede incluir las formulaciones de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. Las formas de dosificación, las vías de administración y composiciones farmacéuticas incluyen aquellas que se describen en esta memoria.

Kits de partes

La presente invención también proporciona kits que contienen una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de las fórmulas anteriores. El kit también incluye instrucciones para el uso de la composición farmacéutica para modular la actividad de los canales de iones, para el tratamiento del dolor, así como otras utilidades según lo divulgado en la presente. Preferentemente, un envase comercial contendrá una o más dosis unitarias de la composición farmacéutica. Por ejemplo, dicha dosis unitaria puede ser una cantidad suficiente para la preparación de una inyección intravenosa. Será evidente para aquellos con experiencia común en la técnica que los compuestos que son livianos y/o sensibles al aire pueden requerir envasado y/o formulación especial. Por ejemplo puede utilizarse un envasado que sea opaco a la luz, y/o sellado al contacto con el aire ambiental, y/o formulado con recubrimientos o excipientes apropiados.

Preparación de los compuestos de la invención

Los siguientes Esquemas de Reacción ilustran los procedimientos para fabricar los compuestos de la presente invención, es decir, los compuestos de fórmula (I):



en la que k, j, Q, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son según o que se define en la presente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de los mismos o mezclas de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se entiende que en la siguiente descripción, son permisibles las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas descritas solamente si dichas contribuciones dan como resultado compuestos estables.

Aquellos con experiencia en la técnica también apreciarán que en el proceso descrito más abajo los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos mediante grupos protectores apropiados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores apropiados para hidroxilo incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, benzilo. Los grupos protectores apropiados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo. Grupos protectores apropiados para mercapto incluyen -C(O)-R" (en el que R" es alquilo, arilo o arilalquilo), p-metoxibenzilo, tritilo. Los grupos protectores apropiados para ácido carboxílico incluyen ésteres alquilo, arilo o arilalquilo.

Los grupos protectores pueden añadirse o eliminarse en conformidad con técnicas estándar, que son conocidas por uno con experiencia en la técnica y según lo que se describe en la presente.

El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Síntesis* (1999), 3rd Ed., Wiley. El grupo protector también puede ser una resina polimérica tal como una resina Wang o una resina de 2-clorotritil-cloruro.

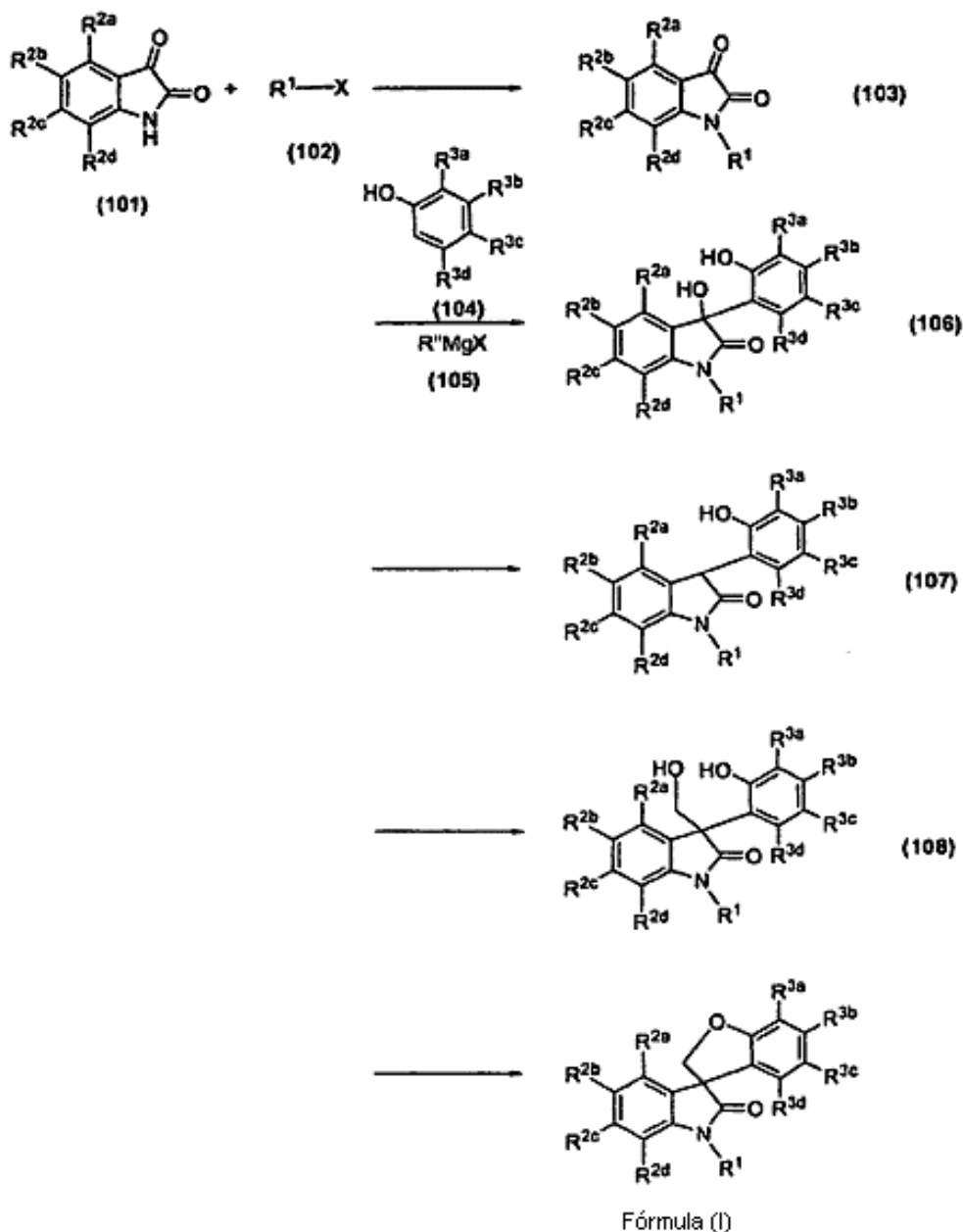
5 Aquellos con experiencia en la técnica también apreciarán, aunque dichos derivados protegidos de compuestos de la presente invención pueden no tener actividad farmacológica como tales, ue pueden administrarse a un mamífero y a partir de allí ser metabolizados en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Dichos derivados por ello pueden describirse como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de la presente invención se incluyen dentro del ámbito de la invención.

10 Los siguientes Esquemas de Reacción ilustran métodos para fabricar los compuestos de la presente invención. Se entiende que uno con experiencia en la técnica sería capaz de fabricar estos compuestos mediante métodos similares o mediante métodos conocidos por uno con experiencia en la técnica. También se entiende que uno con experiencia en la técnica sería capaz de fabricar en forma similar según lo que se describe más abajo otros compuestos de fórmula (I) no ilustrados específicamente más abajo utilizando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis según sea necesario. En general, los componentes de
15 partida pueden obtenerse a partir de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Síntesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse en conformidad con fuentes conocidas por aquellos con experiencia en la técnica (véase, por ejemplo, Smith, M.B. y J. March, *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, y Structure*, 5° edición (Wiley, December 2000)) o prepararse según lo que se describe en la presente.

20 En los siguientes Esquemas de Reacción, R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , y R^{3d} se definen como en la especificación a menos que se defina específicamente lo contrario. X es Cl o Br. R" es un grupo alquilo.

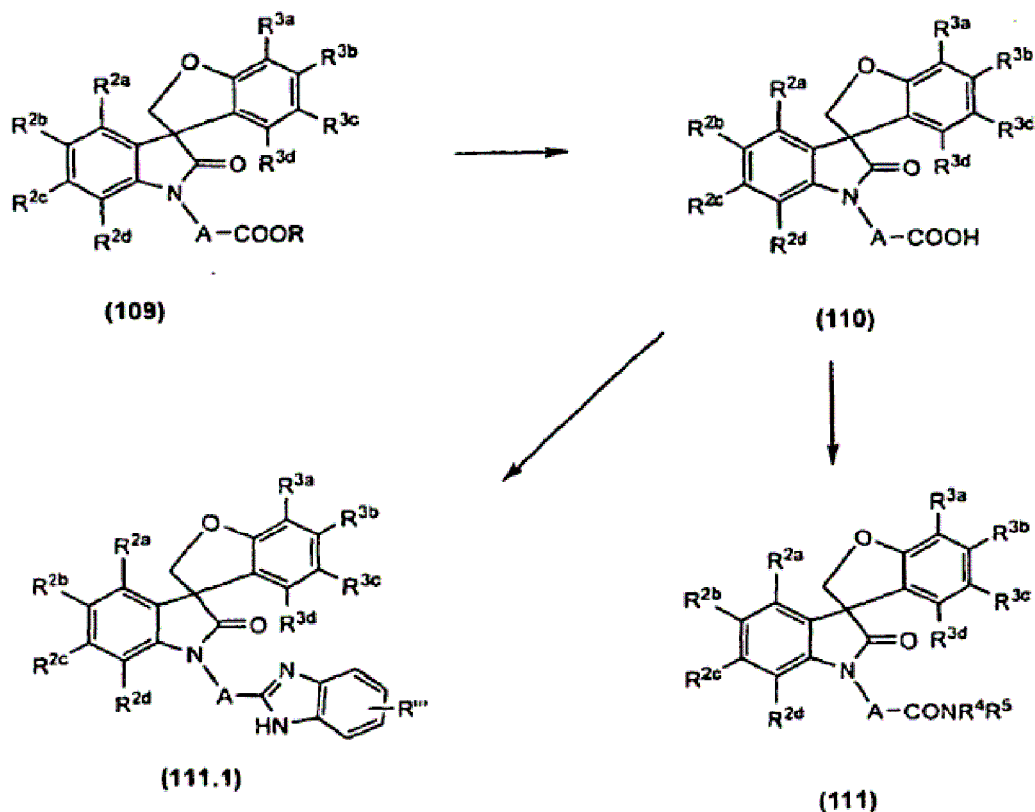
En general, los compuestos de fórmula (I) de la invención en la que Q es -O-, j es 0 y k es 1 pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general según lo que se describe más abajo en el ESQUEMA DE REACCIÓN 1. Según lo expuesto más abajo, un compuesto isatina de fórmula (101) es alquilado con el compuesto cloro o bromo de fórmula (102) para proporcionar el producto de fórmula (103). El compuesto fenol de fórmula (104) se trata con un reactivo de Grignard de fórmula (105) a baja temperatura (0 °C) para formar el intermediario de haluro de
25 fenoximagnesio que reacciona con el grupo cetona-carbonilo del compuesto isatina de fórmula (103) en un disolvente, tal como, pero sin limitarse a, cloruro de metileno o tolueno, para proporcionar el oxindol de fórmula (106). El compuesto de fórmula (107) se obtiene después de la eliminación del grupo hidroxilo en la posición C-3 del oxindol tratando el compuesto de fórmula (106) con silano tal como trietilsilano. El compuesto de fórmula (107) también puede lograrse tratando el compuesto de fórmula (106) con $\text{SOCl}_2/\text{NEt}_3$ después de la reducción con Zn en polvo. El
30 compuesto de fórmula (107) se trata con un compuesto sililo, tal como cloruro de trimetilsililo, para generar e intermediario silil éter que se trata con iterbio (III) trifluorometanosulfonato y formaldehído para proporcionar el compuesto de fórmula (108). Alternativamente, el compuesto de fórmula (108) puede obtenerse tratando el compuesto de fórmula (107) con una base, tal como LiOH, $i\text{PR}^2\text{NH}$, LDA, y posteriormente reaccionando con formaldehído. La ciclización intramolecular a través de la reacción Mitsunobu produce el compuesto de fórmula (I) de la invención en el que Q es -O-, j es 0 y k es 1.
35

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



El ESQUEMA DE REACCIÓN 1.1 a continuación ilustra una síntesis esquemática de amida y compuestos heterocíclicos como compuestos de fórmula (I). Cuando R^1 consiste en un grupo éster, un compuesto tal como un compuesto de fórmula (109) (en el que A es alquilo o aralquilo) puede convertirse en el compuesto de ácido carboxílico correspondiente de fórmula (110) mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (109) con una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en un disolvente mixto tal como, tetrahidrofurano o metanol con agua. El compuesto de adición de fórmula (110) puede convertirse en un anhídrido mixto, mediante el tratamiento con clorofornato de iso-butilo en presencia de una base tal como N-metilmorfolina, o en el cloruro de ácido correspondiente, mediante el tratamiento con cloruro de oxalilo en presencia de cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida en un disolvente tal como tolueno, diclorometano o cloroformo. El anhídrido mixto puede reaccionar directamente con, o el cloruro de ácido puede reaccionar con, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropil etilamina, una amina primaria o secundaria para formar el compuesto amida de fórmula (111) como un compuesto de fórmula (I). El compuesto de ácido de fórmula (110) puede reaccionar con un compuesto diamina aromático en un disolvente tal como, pero sin limitarse a, tolueno para formar el compuesto benzimidazol de fórmula (111.1) como un compuesto de fórmula (I).

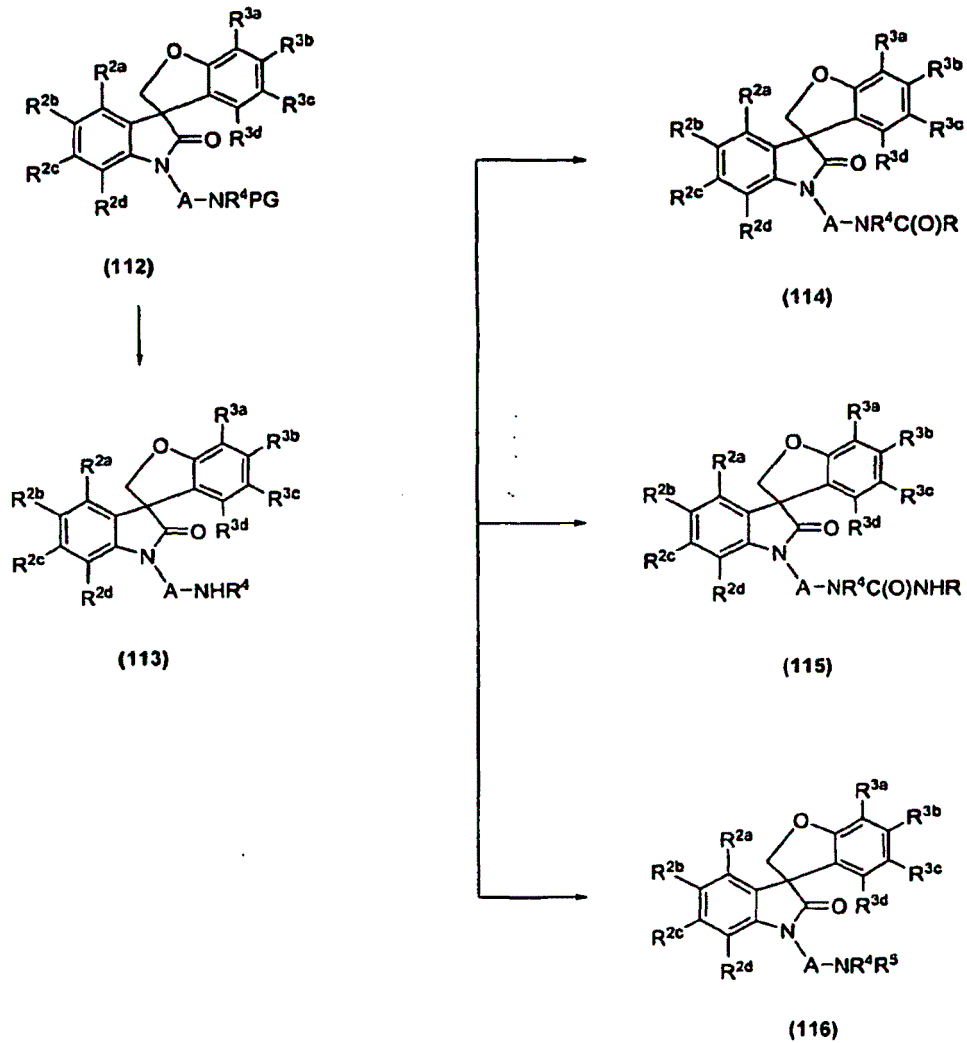
ESQUEMA DE REACCIÓN 1.1



El ESQUEMA DE REACCIÓN 1.2 a continuación ilustra una síntesis esquemática de los compuestos amina como compuestos de fórmula (I). A partir del compuesto (112), después de la eliminación del grupo protector (PG) tal como o terc-butiloxicarbonilo, puede formarse el compuesto amina primario o secundario de fórmula (113). La reacción del compuesto amina de fórmula (113) con un cloruro de acilo en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropil etilamina, en un disolvente tal como tolueno, diclorometano o cloroformo proporciona el compuesto amida de fórmula (114) como un compuesto de fórmula (I). El tratamiento del compuesto amina de fórmula (113) con un isocianato en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a, trietilamina o diisopropil etilamina, en un disolvente tal como, pero sin limitarse a, diclorometano o cloroformo lleva a la formación del compuesto urea de fórmula (115) como un compuesto de fórmula (I). Cuando el compuesto amina primario o secundario de fórmula (113) se trata con un aldehído o una cetona en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente tal como diclorometano, se produce una amina funcionalizada de alto orden (116) como un compuesto de fórmula (I).

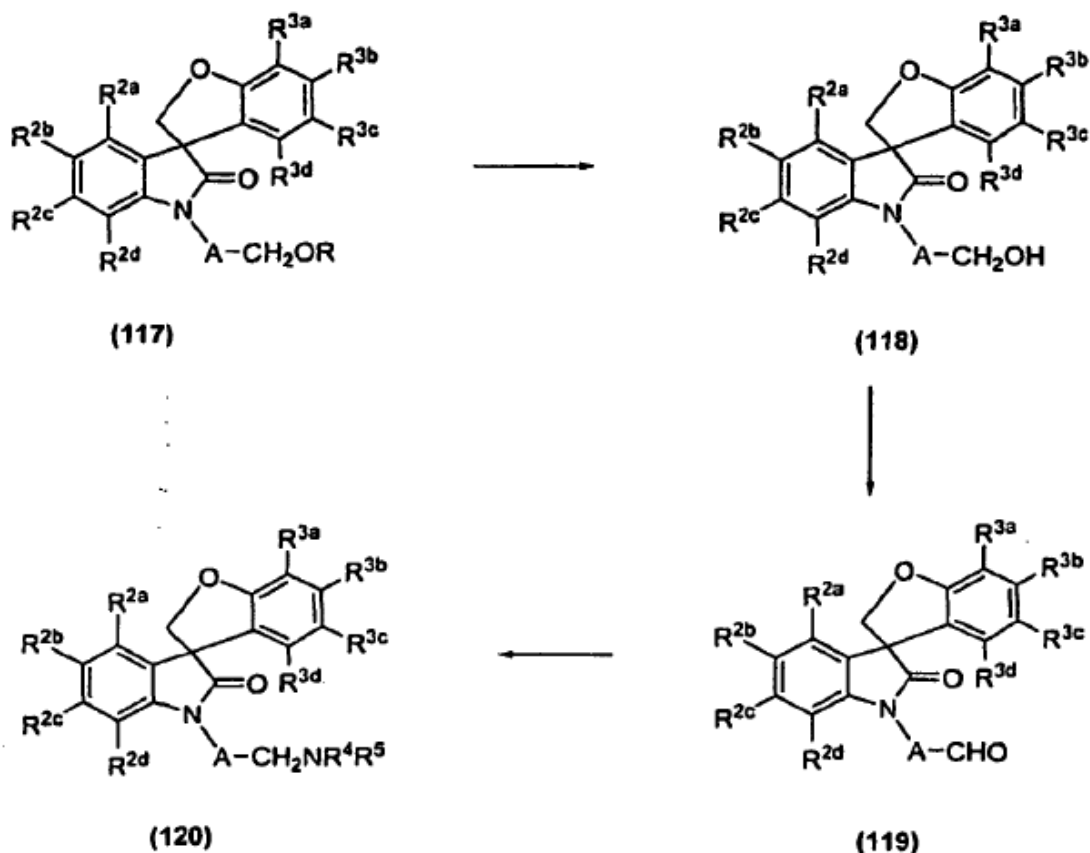
15

ESQUEMA DE REACCIÓN 1.2



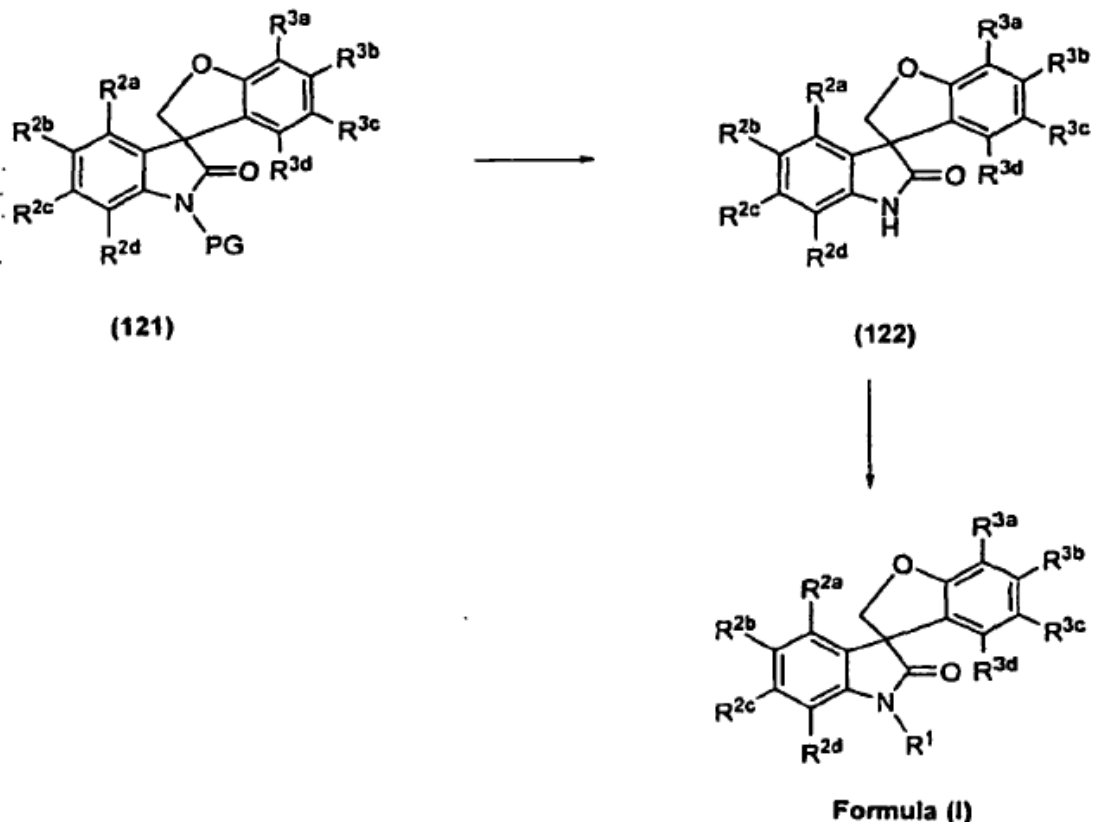
El ESQUEMA DE REACCIÓN 1.3 a continuación ilustra una síntesis esquemática de compuestos amina como compuestos de fórmula (I). El compuesto alcohol de fórmula (118), con la eliminación del grupo protector en el compuesto de fórmula (117), puede oxidarse para dar el compuesto aldehído de (119) utilizando un oxidante tal como dicromato de piridinio o reactivo de Dess-Martin. En forma similar a la transformación del compuesto de fórmula (113) en el compuesto de fórmula (116) según lo ilustrado en el ESQUEMA DE REACCIÓN 1.2, el compuesto amina de fórmula (120) puede obtenerse como un compuesto de fórmula (I) a través de la aminación reductora del compuesto aldehído de fórmula (119) con una amina primaria o secundaria.

ESQUEMA DE REACCIÓN 1.3



El ESQUEMA DE REACCIÓN 1.4 a continuación ilustra una síntesis alternativa de compuestos de fórmula (I) con la introducción de una variedad de grupos R^1 . El compuesto de fórmula (121) en el que PG es un grupo protector tal como, pero sin limitarse a, difenilmetilo, puede sintetizarse a través de la secuencia según lo que se muestra en el ESQUEMA DE REACCIÓN 1 anterior. El grupo protector puede eliminarse bajo una alta presión de hidrógeno tal como 60 psi para formar el compuesto oxindol de fórmula (122). La formación de un compuesto de fórmula (I) puede lograrse por la alquilación del compuesto de fórmula (122) con un reactivo haluro XR' (en el que X es cloro, promo o yodo) en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a, hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, e hidróxido de litio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetona o acetonitrilo. Alternativamente, la reacción del compuesto de fórmula (122) con un alcohol en condiciones de reacción de Mitsunobu en presencia de un reactivo fosfina tal como trifenilfosfina, tributilfosfina o trimetil fosfina, y azadicarboxilato de dietilo, diisopropilo o di-terc-butilo en un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetato de etilo o diclorometano, proporciona el compuesto de fórmula (I). Alternativamente, el tratamiento del compuesto de fórmula (122) con una base tal como hidruro de sodio o hidróxido de litio, seguido por la reacción con un cloruro o anhídrido de acilo, o con un reactivo de cloruro de sulfonilo, proporciona el correspondiente compuesto acilo o sulfonilo (R^1) de fórmula (I) respectivamente.

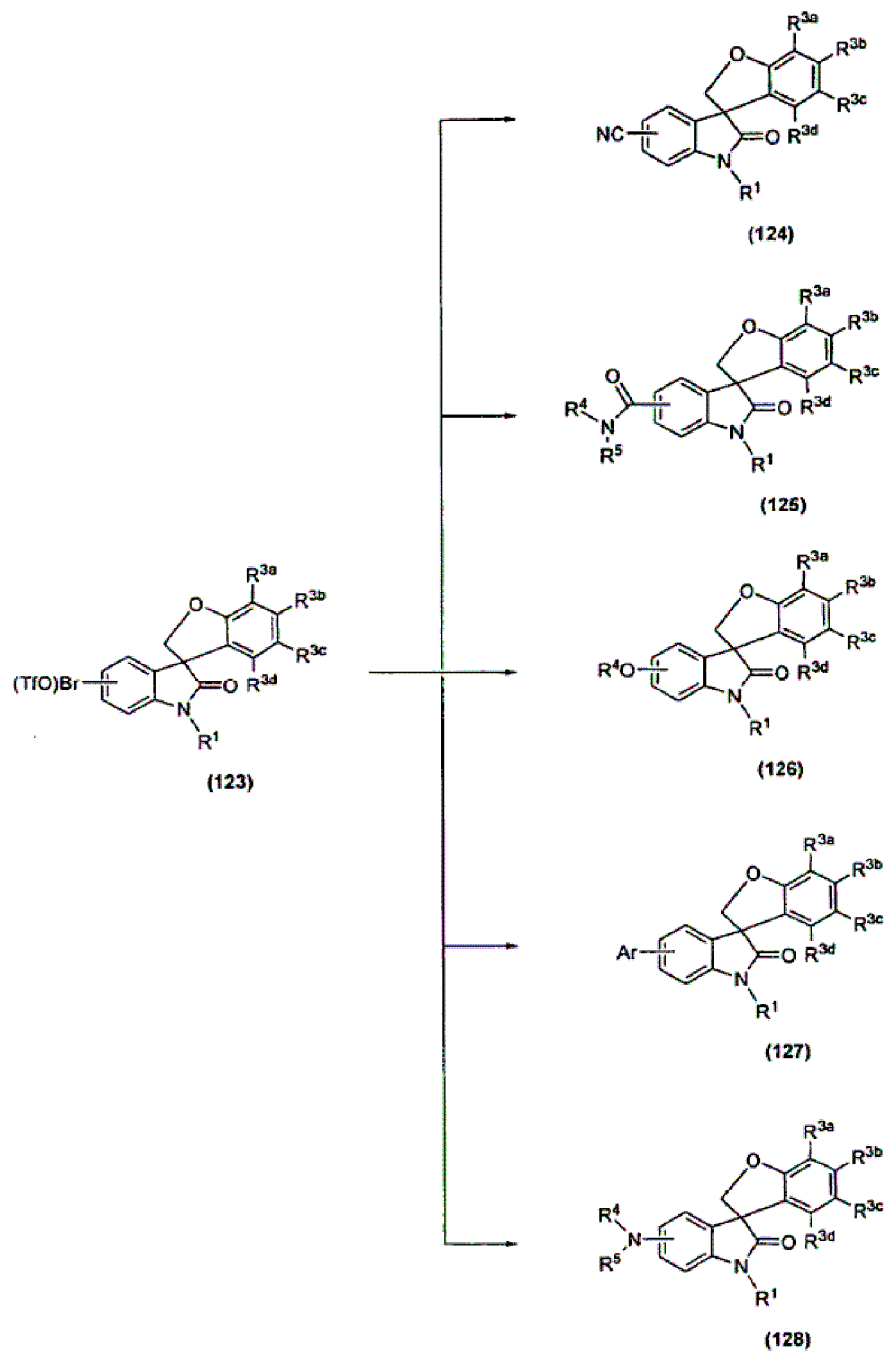
ESQUEMA DE REACCIÓN 1.4



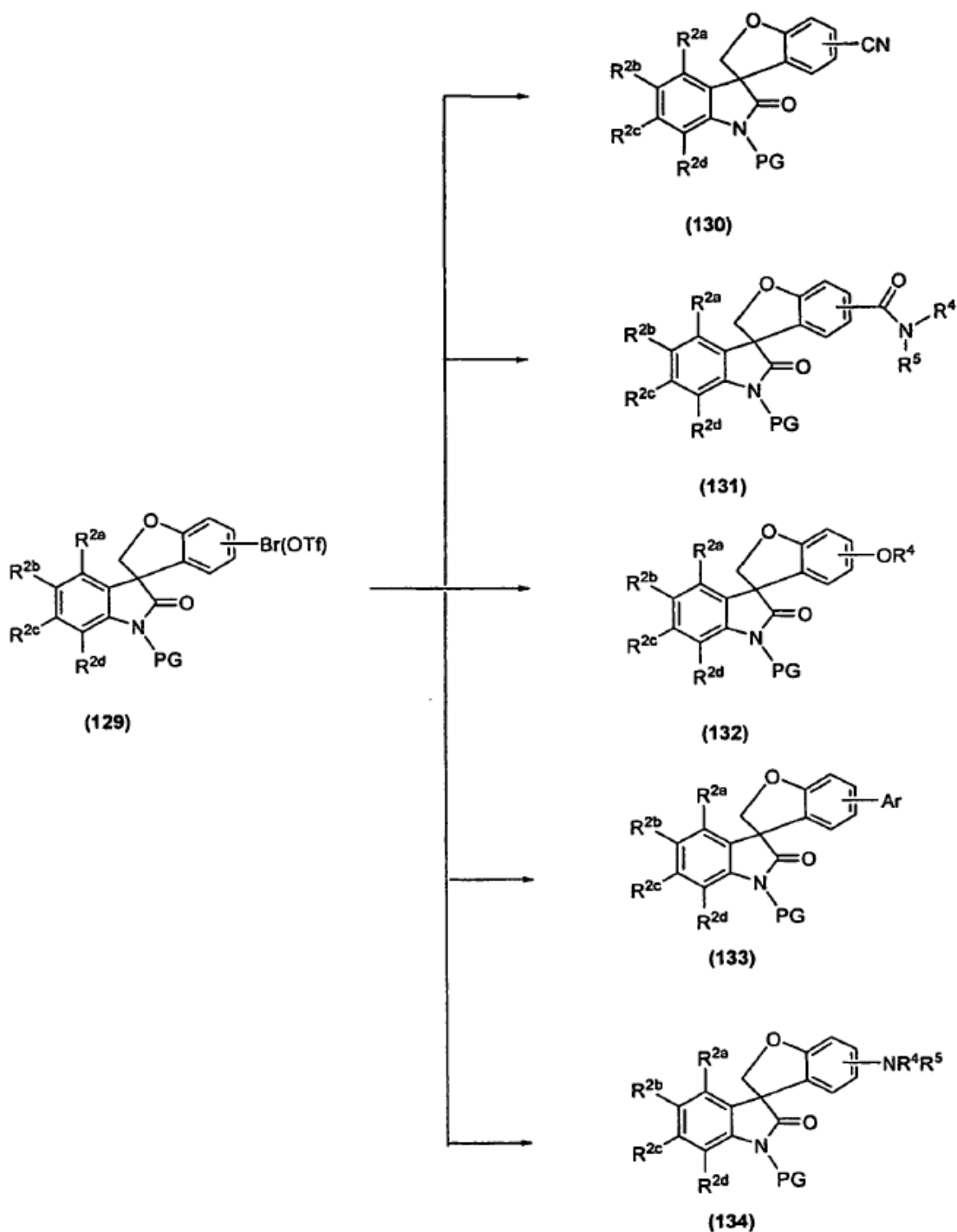
Cuando R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} o R^{3d} del compuesto de fórmula (I) es un grupo bromo o trifluorometilsulfonilo, pueden sintetizarse otros derivados según lo que se muestra en el ESQUEMA DE REACCIÓN 1.5 y ESQUEMA DE REACCIÓN 1.6 más abajo. El compuesto triflato puede obtenerse tratando el compuesto bromo con diborano en presencia de un catalizador de paladio seguido por la oxidación secuencial con peróxido de hidrógeno/hidróxido de sodio y la reacción con anhídrido de trifluorometanosulfonilo. Los compuestos de fórmula (123) o (129) (con un bromo o un grupo trifluorometilsulfonilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} o R^{3d}) pueden reaccionar con cianuro de zinc o cianuro de tributilestaño y cianuro de potasio en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio o tris(dibenzilideneacetona)dipaladio(0), y un ligando tal como tri(o-tolil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno o 2-(di-terc-butilfosfina)bifenilo en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida o acetonitrilo para proporcionar los compuestos ciano de fórmula (124) o fórmula (130) como compuestos de fórmula (I) (véase Marcantonio, K.M., et al, Org. Lett. (2004), 6:3723-5 y Yang, C., et al, Org. Lett. (2004), 6:2837-40). La reacción de los compuestos de fórmula (123) o fórmula (129) (con un bromo o un grupo trifluorometilsulfonilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} o R^{3d}) con una amina primaria o secundaria en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), o tris(dibenzilideneacetona)dipaladio(0), bajo una presión de monóxido de carbono en un disolvente tal como, pero sin limitarse a, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo lleva a la formación del compuesto amida de fórmula (125) o fórmula (131) como compuestos de fórmula (I) (véase Takahashi, T., et al, Tetrahedron Lett. (1999), 40:7843-6 y Schnyder, A., et al, J. Org. Chem. (2001), 68:4311-5). En condiciones típicas de reacción de acoplamiento de Ullmann, los compuestos de fórmula (123) o fórmula (129) (con bromo o grupo trifluorometilsulfonilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} o R^{3d}) pueden reaccionar con un compuesto fenol en presencia de un reactivo de cobre tal como yoduro de cobre o bromuro de cobre, una base tal como, pero sin limitarse a, carbonato de cesio o carbonato de potasio, un aminoácido tal como, pero sin limitarse a, N,N-dimetilglicina, en un disolvente tal como sulfóxido de dimetilo, dioxano o acetonitrilo, para formar los compuestos diaril éter de fórmula (126) o fórmula (132) como compuestos de fórmula (I) (véase Sawyer, J.S. Tetrahedron (2000), 56:5045-65 y Ma, D., et al, Org. Lett. (2003), 5 (21):3799-802). Los compuestos de fórmula (123) o fórmula (129) (con bromo o grupo trifluorometilsulfonilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} o R^{3d}) pueden reaccionar con un ácido arilborónico en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), o tris(dibenzilideneacetona)dipaladio(0), con o sin un ligando tal como trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno o 2-(di-terc-butilfosfina)bifenilo, una base tal como, carbonato de sodio, carbonato de cesio, o bicarbonato de sodio, en un disolvente tal como dimetoxietano, dioxano, o tetrahydrofurano para proporcionar el producto acoplado de fórmula (127) o fórmula (133) como compuestos de fórmula (I) (véase Kotha, S., et al, Tetrahedron (2002), 58:9633 y Miyaura, N., et al, Chem. Rev. (1995), 95:2457). El compuesto de fórmula (123) o fórmula (129) (con un bromo o un grupo trifluorometilsulfonilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} o R^{3d}) puede reaccionar con una amina primaria o

5 secundaria en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o tris(dibenzilideneacetona)dipaladio(0), con o sin un ligando tal como trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o 2-(di-terc-butilfosfino) bifenilo, una base tal como carbonato de sodio, carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio, en un disolvente tal como dioxano o tetrahydrofurano, para proporcionar el compuesto amino de fórmula (128) o fórmula (134) como compuestos de fórmula (I) (véase Muci, A. R., et al, Topics in Current Chemistry (2002), 219:131).

ESQUEMA DE REACCIÓN 1.5



ESQUEMA DE REACCIÓN 1.6

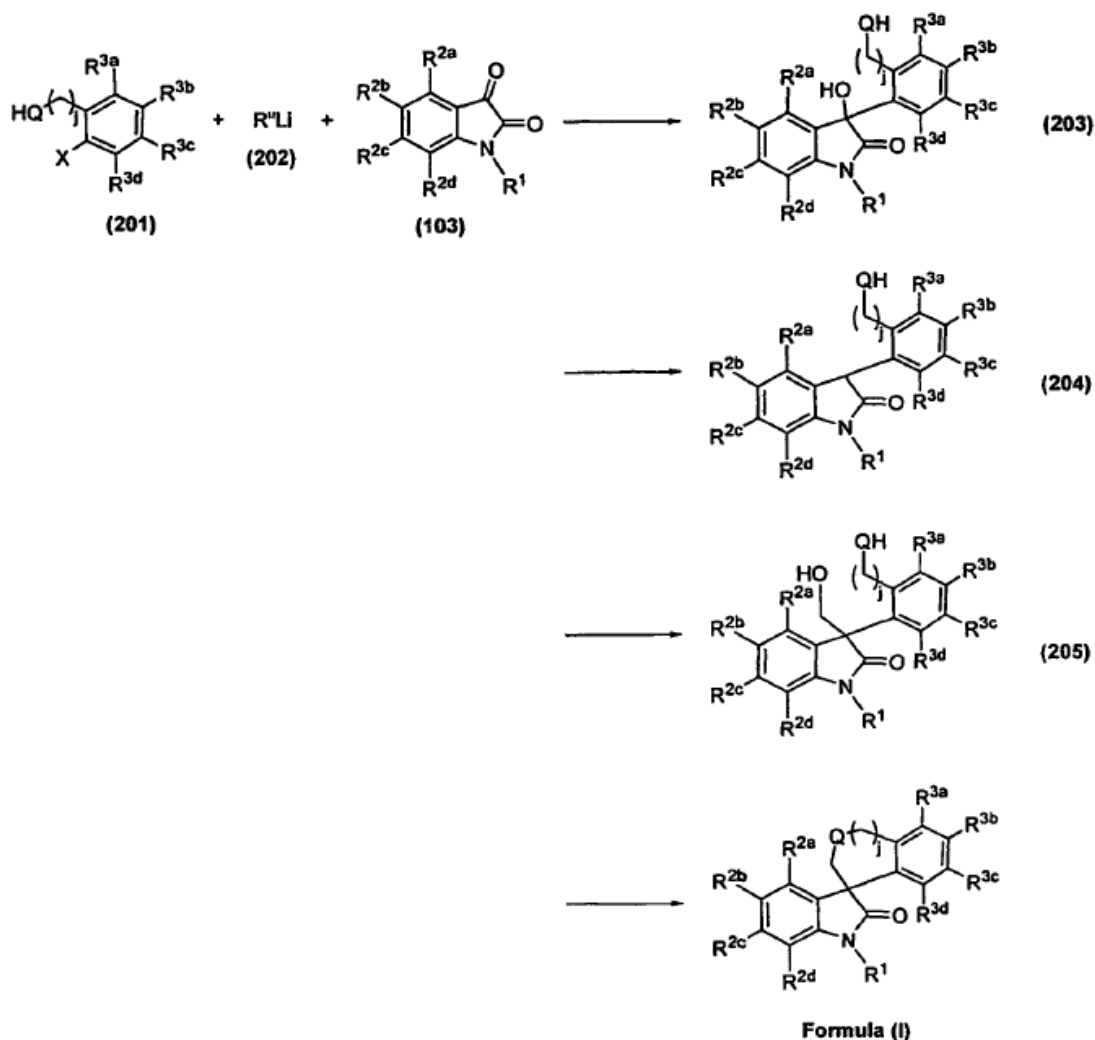


Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) de la invención en el que Q es -O y k es 1 puede sintetizarse siguiendo el procedimiento general según lo que se describe más abajo en el ESQUEMA DE REACCIÓN 2. Según lo expuesto más abajo, un compuesto de fórmula (201) se trata con un reactivo de litio de fórmula (202), tal como, pero sin limitarse a, n-Buli a baja temperatura seguido por la reacción con el grupo cetona-carbonilo del compuesto isatrina de fórmula (103) en un disolvente, tal como THF para proporcionar el oxindol de fórmula (203). El compuesto de fórmula (204) se obtiene después de la eliminación del grupo hidroxilo en la posición C-3 del oxindol tratando el compuesto de fórmula (203) con silano tal como trietilsilano. El compuesto de fórmula (204) también puede lograrse tratando el compuesto de fórmula (203) con SOCI₂/NEt₃ después de la reducción con Zn en polvo. El compuesto de fórmula (204) se trata con un compuesto sililo, tal como cloruro de trimetilsililo para generar el intermediario silil éter que se trata con iterbio (III) trifluorometanosulfonato y formaldehído para proporcionar el compuesto de fórmula

(205). Alternativamente, un compuesto de fórmula (205) puede obtenerse tratando el compuesto de fórmula (204) con una base, tal como LiOH, $i\text{Pr}^2\text{NH}$, o LDA, y posteriormente reaccionando con formaldehído. La reacción de Mitsunobu de ciclización intramolecular produce el compuesto de fórmula (I) de la invención en el que Q es -O- y k es 1.

5

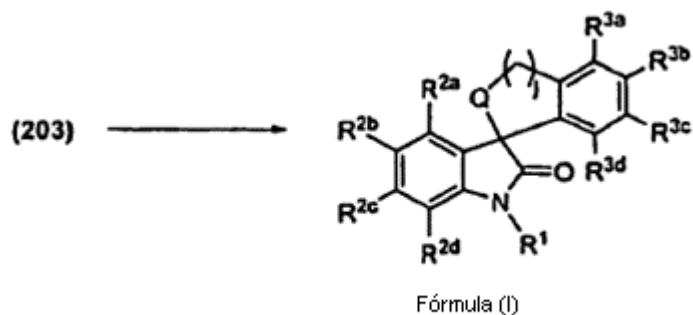
ESQUEMA DE REACCIÓN 2



Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) de la invención en la que Q es -O- o -S- y k es 0 puede sintetizarse siguiendo el procedimiento general según lo que se describe más abajo en el ESQUEMA DE REACCIÓN 3 en la que la ciclización intramolecular del compuesto de fórmula (203) a través de la reacción de Mitsunobu produce el compuesto de fórmula (I) de la invención en el que Q es -O- o -S- y k es 0.

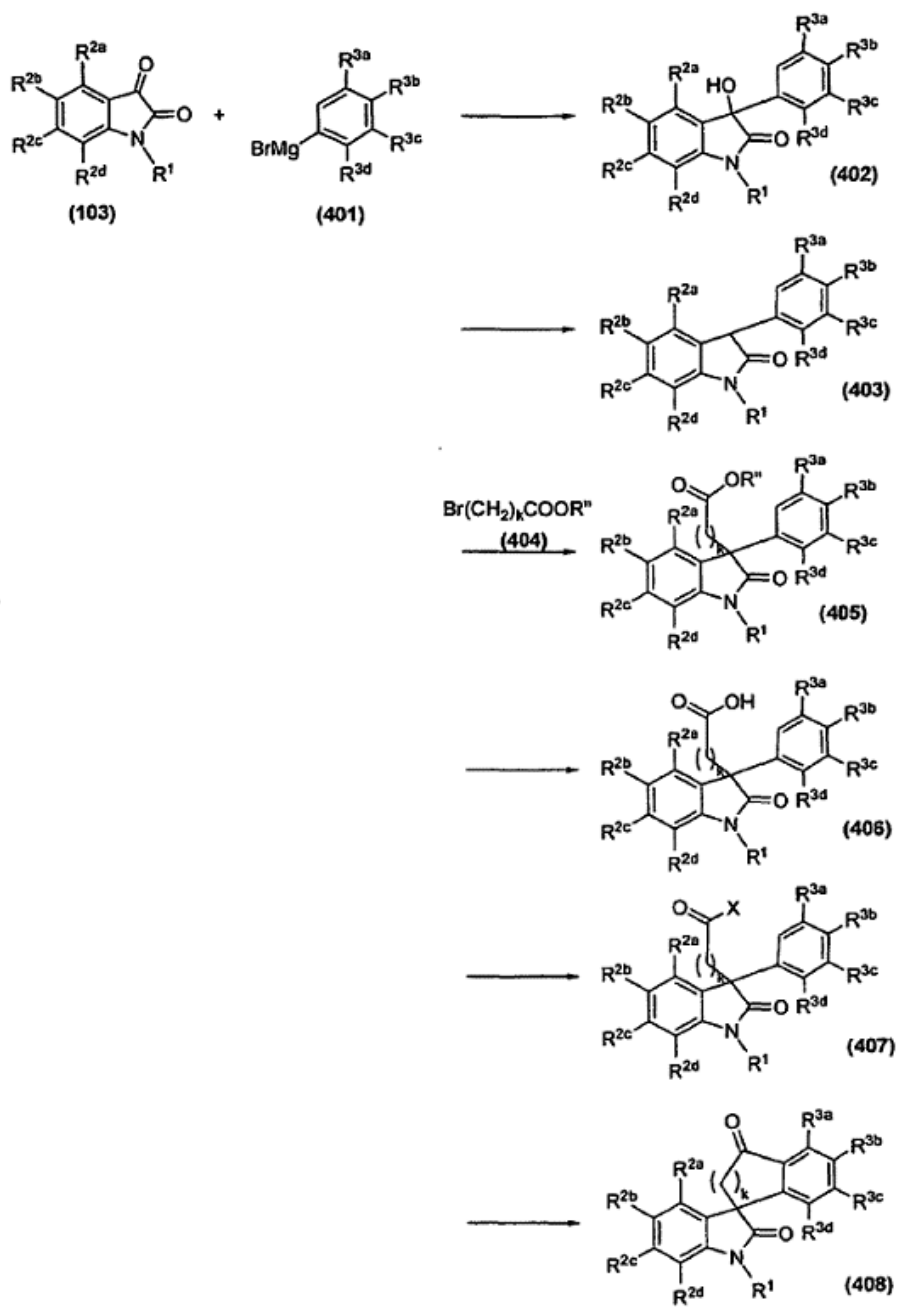
10

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



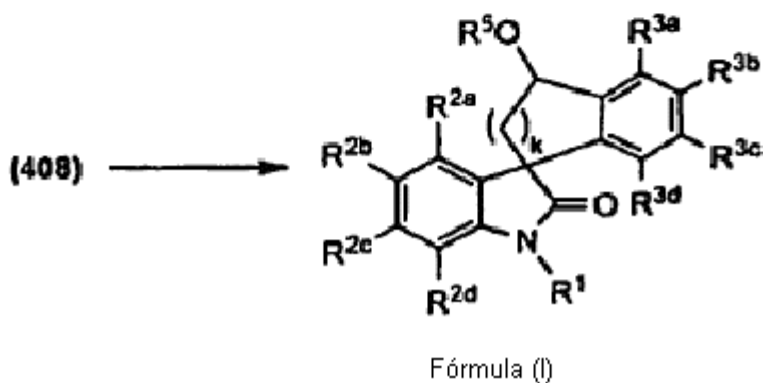
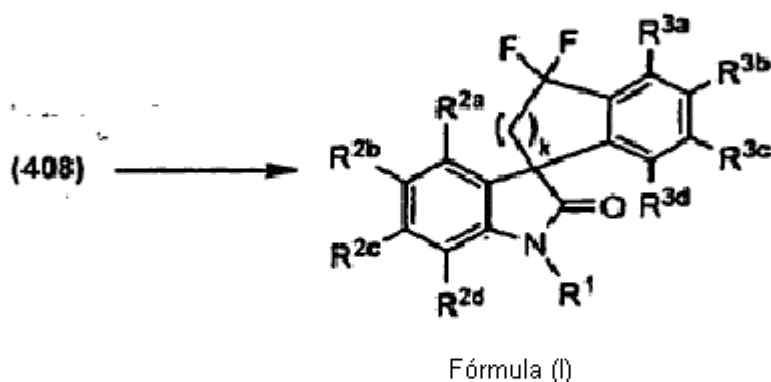
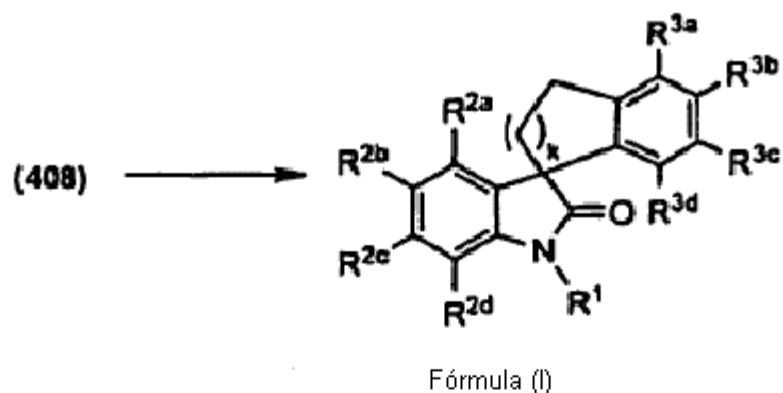
Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) de la invención en la que Q es -C(O)-, -(CH₂)- o -(CF₂)- y j es 0 puede sintetizarse siguiendo el procedimiento general según lo que se describe más abajo en el ESQUEMA DE REACCIÓN 4. Según lo expuesto más abajo, el reactivo de Grignard de fórmula (401) reacciona con el grupo ceto-carbonilo del compuesto isatina de fórmula (103) en un disolvente, tal como, pero sin limitarse a, cloruro de metileno o tolueno para proporcionar el oxindol de fórmula (402). El compuesto de fórmula (403) se obtiene después de la eliminación del grupo hidroxilo en la posición C-3 del oxindol tratando el compuesto de fórmula (402) con silano tal como trietilsilano. El compuesto de fórmula (403) también puede lograrse tratando el compuesto de fórmula (402) con SOCI₂/NEt₃, seguido por la reducción con Zn en polvo. El compuesto de fórmula (403) es alquilado en la posición C-3 del anillo oxindol con un compuesto de fórmula (404) para proporcionar el compuesto de fórmula (405) que se somete a saponificación para generar el ácido carboxílico de fórmula (406). Este ácido carboxílico después se convierte en un cloruro de ácido de fórmula (407) siguiendo los procedimientos conocidos por uno con experiencia en la técnica. La ciclización intramolecular en presencia de un ácido de Lewis, tal como, pero sin limitarse a, cloruro de estaño (IV), produce el compuesto de fórmula (I) de la invención en la que Q es -C(O)- y j es 0. La eliminación del grupo carbonilo del compuesto de fórmula (I) utilizando un silano, tal como trietilsilano, u otros reactivos conocidos por uno con experiencia en la técnica, produce el compuesto de fórmula (I) de la invención en la que Q es -CH₂- y j es 0. La reacción del grupo carbonilo del compuesto (408) de fórmula (I) con un reactivo fluorante tales como trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre lleva a la formación del compuesto di-fluoro de fórmula (I) de la invención en la que Q es -CF₂- y j es 0. La reducción del grupo carbonilo del compuesto (408) de fórmula (I) con un agente reductor tal como borohidruro de sodio proporciona el compuesto hidroxilo de fórmula (I) de la invención en la que Q es -CH(OH)- y j es 0. La alquilación adicional del compuesto hidroxilo de fórmula (I) mediante el método conocido por uno con experiencia en la técnica da el compuesto alquilado de fórmula (I) de la invención en la que Q es -CH(OR⁵)- y j es 0.

ESQUEMA DE REACCIÓN 4



Fórmula (I)

ESQUEMA DE REACCIÓN 4 (CONTINUADO)

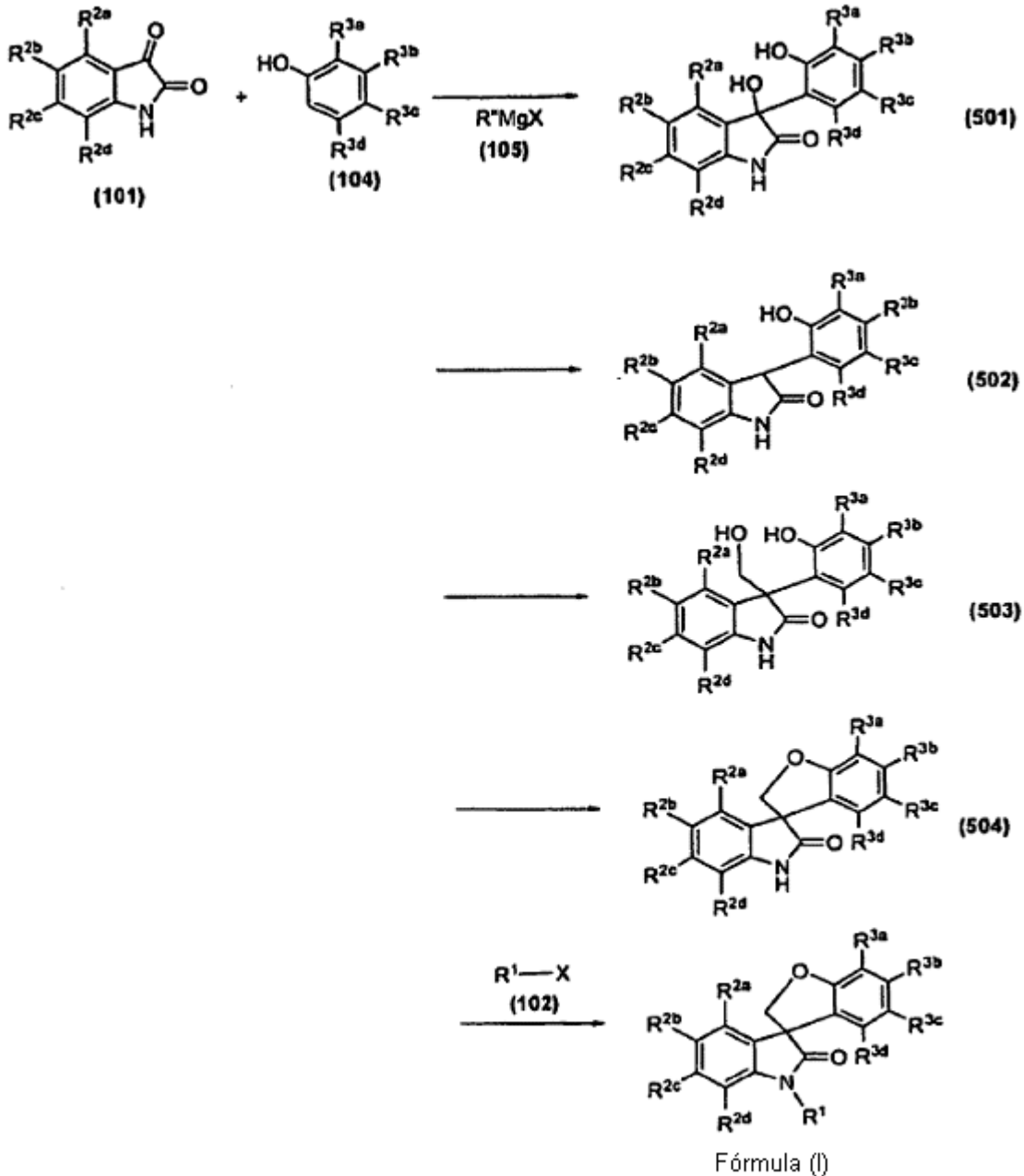


Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) de la invención en la que Q es -O-, j es 0 y k es 1 puede sintetizarse siguiendo el procedimiento general según lo que se describe más abajo en el ESQUEMA DE REACCIÓN 5. Según lo expuesto más abajo, el compuesto fenol de fórmula (104) se trata con un reactivo de Grignard de fórmula (105) a baja temperatura (0 °C) para formar el intermediario de haluro de fenoximagnesio que reacciona con el grupo carbonilo del compuesto isatina de fórmula (101) en un disolvente, tal como tetrahydrofurano, cloruro de metileno o tolueno, para proporcionar el compuesto heterocíclico de fórmula (501).

El compuesto de fórmula (502) puede obtenerse después de la eliminación del grupo hidroxilo del compuesto heterocíclico tratando el compuesto de fórmula (501) con un silano tal como trietilsilano. El compuesto de fórmula (502) también puede lograrse tratando el compuesto de fórmula (501) con SOCl₂/NEt₃ seguido por la reducción con Zn en polvo. El compuesto de fórmula (502) se trata con un compuesto sililo tal como cloruro de trimetilsililo, para generar el intermediario silil éter que se trata con iterbio (III) trifluorometanosulfonato y formaldehído para proporcionar el compuesto de fórmula (503).

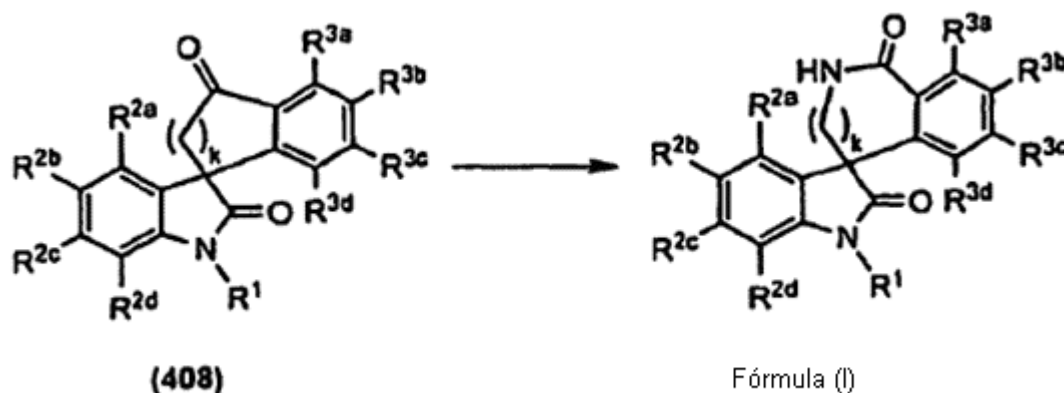
Alternativamente, el compuesto de fórmula (503) puede obtenerse tratando el compuesto de fórmula (502) con una base tal como LiOH, $i\text{Pr}^2\text{NH}$, o LDA, y reaccionando posteriormente con formaldehído. La reacción de Mitsunobu de ciclización intramolecular produce el compuesto de fórmula (504) que puede alquilar con un cloro o bromo compuesto de fórmula (102) para proporcionar el compuesto de fórmula (I) de la invención en la que Q es -O-, j es 0 y k es 1.

EQUEMA DE REACCIÓN 5



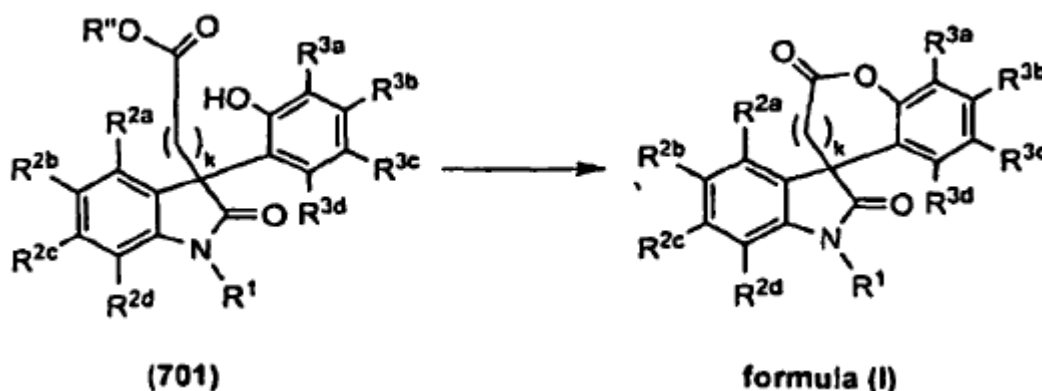
Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) de la invención en la que Q es -NHC(O)-j es 0 puede sintetizarse siguiendo el procedimiento general según lo que se describe más abajo en el ESQUEMA DE REACCIÓN 6. Según lo expuesto más abajo, el tratamiento del compuesto cetona (408) con una azida tal como azida sódica en un ácido tal como ácido trifluoroacético proporciona el producto de reacción de Schmidt de fórmula (I) de la invención en la que Q es -NHC(O)-, j es 0.

ESQUEMA DE REACCIÓN 6



Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) de la invención en la que Q es -C(O)O-, j es 0 puede sintetizarse siguiendo el procedimiento general según lo que se describe más abajo en el ESQUEMA DE REACCIÓN 7. Según lo expuesto más abajo, el tratamiento del compuesto de fórmula (701), que puede obtenerse siguiendo un procedimiento similar como para la síntesis del compuesto de fórmula (405) según lo que se describe en el ESQUEMA DE REACCIÓN 4, con una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en un disolvente mixto tal como tetrahidrofurano o metanol con agua, lleva a la formación del producto lactona de fórmula (I) de la invención en la que Q es -C(O)O-, j es 0.

ESQUEMA DE REACCIÓN 7



En las siguientes Preparaciones, que están dirigidas a intermediarios utilizados en la preparación de los compuestos de fórmula (I), y en los siguientes Ejemplos, que están dirigidos a los compuestos de fórmula (I), los números de compuesto presentados en los mismos no corresponden con los números de compuesto en los ESQUEMAS DE REACCIÓN anteriores.

PREPARACIÓN 1

Síntesis de 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 4-bromo-1-pentil-1H-indol

A una mezcla de hidruro de sodio (2,54 g, 66,3 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral) en N,N-dimetilformamida anhidra (50,0 ml) se añadió 4-bromoindol (10,0 g, 51,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó durante 0,5 horas seguido por la adición de 1-bromopentano (9,25 g, 61,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se desactivó con solución salina (20,0 ml). La mezcla de la reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con hexano (100%) para dar el compuesto del título (13,3 g, 98%) como un aceite amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,307,27 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,08 (t, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,39-1,22 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 136,3, 129,2, 128,4, 122,2, 122,1, 114,9, 108,7, 101,3, 46,8, 29,9, 29,1, 22,3, 13,9.

B. Síntesis de 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2.3-diona

A una solución de 4-bromo-1-pentil-1H-indol (25,0 g, 93,9 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (350 ml) se añadió N-bromosuccinimida (50,2 g, 282 mmol) en porciones durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas, en cuyo tiempo la temperatura interna aumentó hasta 120 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se vertió en acetato de etilo/agua (1/1, 600 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (25,7 g, 92%) como un sólido amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,68 (t, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,39-1,25 (m, 4H), 0,86 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 180,9, 157,2, 152,6, 138,4, 128,3, 121,7, 116,3, 108,9, 40,4, 28,9, 26,9, 22,3, 13,9.

C. Síntesis de 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A una solución de 1,3-benzodioxol-5-ol (12,8 g, 92,9 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió solución de cloruro de isopropilmagnesio (50,7 ml, 101 mmol, 2,0 M en éter) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas, en cuyo tiempo se formó el precipitado incoloro. Después de que se eliminó el disolvente bajo presión reducida, el residuo se disolvió en cloruro de metileno (100 ml) y se añadió a una solución de 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona (25,0 g, 84,5 mmol) en diclorometano (100 ml) a través de una cánula durante 10 minutos a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se desactivó con solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título (34,9 g, 97%) como un material gomoso marrón: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,86 (dd, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,70-3,52 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 4H), 0,83 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 177,6, 152,6, 149,1, 144,8, 141,2, 131,7, 127,7, 127,6, 121,0, 113,8, 108,3, 106,7, 101,7, 101,4, 80,5, 40,5, 28,8, 26,7, 22,2, 13,9.

D. Síntesis de 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A una solución de 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (34,9 g, 80,4 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió ácido trifluoroacético (18,7 g, 161 mmol) y trietilsilano (18,3 g, 161 mmol). La solución marrón se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con solución saturada de cloruro de amonio (50,0 ml), solución salina (3 x 50,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de éter para dar el compuesto del título (16,5 g, 49%) como un sólido marrón: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,297,21 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,85 (dd, 2H), 5,01 (s, 1H), 3,75-3,55 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,35-1,21 (m, 4H), 0,86 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 150,9, 147,6, 145,4, 141,6, 130,3, 127,1, 126,8, 120,8, 113,3, 108,0, 106,7, 101,5, 101,2, 59,9, 48,6, 40,7, 28,9, 26,9, 22,3, 13,9; MS (ES+) m/z 418,3 (M + 1), 420,3 (M + 1).

E. Síntesis de 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A una solución de 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (7,50 g, 17,9 mmol) en diclorometano seco (150 ml) se añadió trietilamina (10,9 g, 108 mmol) y clorotrimetilsilano (7,80 g, 71,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y se diluyó con diclorometano (100 ml). La mezcla se lavó con agua (3 x 50,0 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en THF (150 ml) seguido por las adiciones de solución de formaldehído (4,90 ml, 179 mmol), 37 % en peso en agua) y iterbio (III) trifluorometanosulfonato (1,11 g, 1,79 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. Después de que se eliminó el disolvente bajo presión reducida, el residuo se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50,0 ml), cloruro de amonio saturado (50,0 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (6,32 g, 79%) como un sólido esponjoso: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,85 (dd, 2H), 4,52-4,41 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 3,70-3,65 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H), 1,36-1,29 (m, 4H), 0,83 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 150,3, 147,2, 147,2, 140,5, 129,6, 129,2, 125,6, 118,4, 114,8, 109,2, 106,9, 101,0, 98,2, 62,6, 57,6, 39,9, 28,9, 26,7, 22,2, 13,5.

PREPARACIÓN 2

Síntesis de 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona

A una suspensión de hidruro de sodio (1,61 g, 41,9 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral) en N,N-dimetilformamida anhidra (25,0 ml) se añadió isatina (6,17 g, 41,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó durante 0,5 horas seguido por la adición de (2-bromoetil)ciclopropano (Maercker, A., et al, Justus Liebigs Ann.

Chem. (1972), 759:132-157) (9,25 g, 61,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se desactivó con agua (50,0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50,0 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (6,50 g, 90%) como una goma viscosa: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57-7,51 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,79-3,74 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 2H), 0,70-0,61 (m, 1H), 0,44-0,38 (m, 2H), 0,05-0,02 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 183,7, 158,2, 152,2, 138,4, 125,4, 123,6, 117,5, 110,3, 40,3, 32,2, 8,6, 4,3.

B. Síntesis de 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A una solución de 1,3-benzodioxol-5-ol (1,25 g, 9,06 mmol) en THF (20,0 ml) se añadió en gotas una solución de solución de cloruro de isopropilmagnesio (4,53 ml, 9,06 mmol, 2,0 M en THF) a 0 °C durante 5 minutos. La mezcla de la reacción se agitó durante 0,5 horas en cuyo tiempo se formó un precipitado incoloro. Después de que se eliminó el disolvente bajo presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano (20,0 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Una solución de 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona (1,77 g, 8,23 mmol) en diclorometano (20,0 ml) se añadió a la solución anterior a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se desactivó con solución saturada de cloruro de amonio (30,0 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con agua (3 x 25,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró: El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo y éter para dar el compuesto del título (2,22 g, 76%) como un sólido incoloro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,52 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,37 (dt, 1H), 7,18 (dt, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,84 (dd, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,87-3,63 (m, 2H), 1,64-1,44 (m, 2H), 0,68-0,55 (m, 1H), 0,41-0,27 (m, 2H), -0,02(-0,07) (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 179,1, 152,4, 148,8, 142,7, 141,3, 130,3, 129,1, 126,3, 123,7, 117,3, 109,5, 106,9, 101,9, 101,4, 79,3, 40,6, 32,2, 8,6, 4,3, 4,2; MS (ES+) m/z 337,6 (M - 17).

C. Síntesis de 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A una solución de 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (2,22 g, 6,27 mmol) en diclorometano (30,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,12 g, 18,8 mmol) y trietilsilano (2,14 g, 18,8 mmol). La solución marrón se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (3 x 50,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (20/80) para dar el compuesto del título (1,69 g, 80%) como un sólido marrón: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,21-9,10 (br, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,84 (dd, 2H), 5,01 (s, 1H), 3,87-3,72 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 2H), 0,69-0,59 (m, 1H), 0,43-0,30 (m, 2H), 0,09-0,06 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 178,8, 151,3, 147,6, 144,1, 141,5, 128,7, 126,2, 123,1, 115,2, 109,5, 109,4, 106,5, 101,5, 101,2, 47,4, 40,5, 32,2, 8,6, 4,3, 4,2; MS (ES+) m/z 338,3 (M + 1).

D. Síntesis de 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, haciendo variaciones para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (53%): Rf = 0,28 (EtOAc/Hexanos, 1/1).

PREPARACIÓN 3

Síntesis de [3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo A.

40 Síntesis de (2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con bromoacetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (79%) como un polvo amarillo claro ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,647,54 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 1,26 (t, 3H); MS(ES+) m/z 256,2 (M + 23).

45 B. Síntesis de [3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con (2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (95%): ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,08 (s, 1H), 7,247,13 (m, 2H), 6,93-6,86 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,88 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,13 (q, 2H), 1,19 (t, 3H); MS (ES-) m/z 370,2 (M - 1).

50 C. Síntesis de [3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del

título (84%) como un polvo blanco ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,37 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,046,90 (m, 3H), 6,43 (s, 2H), 5,84 (m, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 1,18 (t, 3H); MS (ES+) m/z 378,2 (M + 23).

D. Síntesis de 3-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

- 5 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,03 (s, 1H), 7,176,85 (m, 5H), 6,22 (s, 1H), 5,83 (s, 2H), 5,04 (t, 1H), 4,56-4,08 (m, 5H), 3,69 (m, 1H), 1,18 (t, 3H); MS (ES+) m/z 408,1 (M + 23).

PREPARACIÓN 4

- 10 Síntesis de 3-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo

A. Síntesis de 3-[[2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo

- 15 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con 3-(bromometil)benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (84%) como un sólido naranja: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,997,95 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

B. Síntesis de 3-[[3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo

- 20 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 3-[[2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (96%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,65 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,04-6,9 (m, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,83 (dd, 2H), 3,80 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 178,7, 167,0, 151,0, 148,5, 142,1, 141,1, 135,7, 131,6, 130,5, 130,1, 129,1, 129,0, 128,4, 125,5, 123,9, 116,7, 109,7, 106,5, 101,3, 100,5, 78,6, 60,6, 52,4, 43,6; MS (ES+) m/z 456,1 (M + 23).

- 25 C. Síntesis de 3-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-[[3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (98%): MS (ES+) m/z 418,2 (M + 1).

- 30 D. Síntesis de 3-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo

- 35 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (81%) como un polvo blanco: MS (ES+) m/z 470,3 (M + 23), 448,3 (M + 1).

PREPARACIÓN 5

Síntesis de 4-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo

A. Síntesis de 4-[[2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo

- 40 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con 4-(bromometil)benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (84%) como un sólido naranja: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,88 (s, 3H); MS (ES+) m/z 296,1 (M + 1).

B. Síntesis de 4-[[3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo

- 45 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 4-[[2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (79%): MS (ES+) m/z 416,1 (M - 17).

C. Síntesis de 4-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro 1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo

- 50 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 4-[[3-

hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil}benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (98%) como un sólido: MS (ES+) m/z 418,1 (M + 1).

D. Síntesis de 4-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil}benzoato de metilo

- 5 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1 E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 4-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil}benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (81 %): MS (ES+) m/z 448,1 (M + 1).

PREPARACIÓN 6

- 10 Síntesis de 2-{3-[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]propil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A. Síntesis de 1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propil]-1H-indol-2,3-diona

- 15 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con 2-(3-bromopropil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, se obtuvo el compuesto del título (92%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,897,79 (m, 4H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 4H), 1,97-1,92 (m, 2H).

B. Síntesis de 2-{3-[3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]propil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

- 20 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propil]-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (96%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,867,78 (m, 4H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,86-5,844 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 4H), 2,46-2,45 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 2H); MS (ES+) m/z 473,4 (M - 17).

C. Síntesis de 2-{3-[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]propil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

- 25 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 2-{3-[3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]propil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, se obtuvo el compuesto del título (94%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,817,78 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,86 (dd, 2H), 4,82 (s, 1H), 3,96-3,66 (m, 4H), 2,17-2,04 (m, 2H); MS (ES+) m/z 457,0 (M + 1).

- 30 D. Síntesis de 2-{3-[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]propil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

- 35 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1 E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 2-{3-[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]propil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, se obtuvo el compuesto del título (94%) como un sólido espumoso: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (s, 1H), 7,817,79 (m, 2H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,86 (dd, 2H), 4,64 (d, 1H), 3,67-4,13 (m, 5H), 2,18-2,05- (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 180,6, 168,6, 151,2, 147,8 143,2, 141,2, 134,2, 134,2, 131,9, 130,0, 128,7, 125,1, 123,2, 113,9, 108,7, 108,3, 101,3, 100,6, 64,9, 58,0, 37,6, 36,1, 26,5; MS (ES+) m/z 487,3 (M + 1).

PREPARACIÓN 7

Síntesis de 2-{2-[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

A. Síntesis de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-1H-indol-2,3-diona

- 45 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con 2-(2-bromoetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, se obtuvo el compuesto del título (75%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,857,78 (m, 4H), 7,65 (td, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,25(d, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,00-3,80 (m, 4H); MS (ES+) m/z 321 (M + 1), 343 (M + 23).

- 50 B. Síntesis de 2-{2-[3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

- Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (99%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,857,68 (m, 4H), 7,29 (td, 1H), 7,18-6,96 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,81-4,01 (m, 4H); MS (ES+) m/z 441 (M - 17), 458 (M + 23).
- 5 C. Síntesis de 2-{2-[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona
- Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 2-{2-[3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, se obtuvo el compuesto del título (90%) como un sólido blanco: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 10,1510,05 (br, 1H), 8,66-8,58 (m, 4H), 8,07-7,70 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,91-4,56 (m, 4H); MS (ES+) m/z 443 (M + 1).
- 10 D. Síntesis de 2-{2-[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona
- Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, haciendo variaciones para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 2-{2-[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, se obtuvo el compuesto del título (56%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 9,97 (s, 1H), 8,728,62 (m, 4H), 8,07-7,67 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,79 (t, 1H), 4,88-4,50 (m, 6H); MS (ES+) m/z 455 (M - 17), 473 (M + 1), 495 (M + 23).
- 15 PREPARACIÓN 8
- Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
- A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-1H-indol-2,3-diona
- Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con 1,1'-(bromometileno)dibenceno, se obtuvo el compuesto del título (68%) como un sólido naranja: MS (ES+) m/z 336,4 (M + 23).
- 25 B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
- Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-(difenilmetil)-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (99%) como un polvo blancuzco: MS (ES+) m/z 474,5 (M + 23).
- 30 C. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
- Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (84%) como un sólido blancuzco: MS (ES+) m/z 458,4 (M + 23).
- 35 D. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
- Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (56%): MS (ES+) m/z 488,3 (M + 23).
- 40 PREPARACIÓN 9
- Síntesis de 1-[3-(benciloxi)propil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
- A. Síntesis de 1-[3-(benciloxi)propil]-1H-indol-2,3-diona
- Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromoindol con isatina, y 1-bromopentano con éter 3-bromopropílico de bencilo, se obtuvo el compuesto del título (95%) como un jarabe amarillo pálido: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,576,92 (m, 9H), 4,50 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H); MS (ES+) m/z 296,3 (M + 1), 318,3 (M + 23).
- 45 B. Síntesis de 1-[3-(benciloxi)propil]-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona
- Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-[3-(benciloxi)propil]-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (70%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,42 (s, 1H), 7,327,16 (m, 8H), 6,96 (d.), 6,61 (s, 1H), 6,23
- 50

(s, 1H), 5,86-5,83 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,88-3,73(m, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,06-1,85 (m, 2H); MS (ES+) m/z 416,3 (M - 17), 456,3 (M + 23).

C. Síntesis de 1-[3-(benciloxi)propil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

5 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-[3-(benciloxi)propil]-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (92%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-6,95 (m, 9H), 6,56 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,86 (ABq, 1H), 5,81 (ABq, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,91-3,76 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H); MS (ES+) m/z 418,3 (M + 1).

D. Síntesis de 1-[3-(benciloxi)propil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

10 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-[3-(benciloxi)propil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (93%): MS (ES+) m/z 448,2 (M + 1).

PREPARACIÓN 10

15 Síntesis de 2-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo

A. Síntesis de 2-[(2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)metil]benzoato de metilo

20 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con 2-(bromometil)benzoato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (68%) como un sólido amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,507,31 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

B. Síntesis de 2-[[3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo

25 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 2-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (97%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (td, 1H), 6,96-6,83 (m, 2H), 6,59 (d, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,95-5,86 (m, 2H), 5,31-5,07 (m, 2H), 3,88 (s, 3H); MS (ES+) m/z 456,1 (M + 23).

C. Síntesis de 2-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo

30 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-{2-ciclopropiletil}-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 2-[[3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (100%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,32 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,50-7,34 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,00-6,86 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,93-5,86 (m, 2H), 5,34-5,12 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 3,87 (s, 3H); MS (ES+) m/z 418,2 (M + 1).

35 D. Síntesis de 2-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo

Una solución de 2-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo (17,1 g, 40,0 mmol) y paraformaldehído (10,3 g, 330 mmol) en THF (500 ml) se desgasificó haciendo burbujear argón durante 2 horas. A esta solución se añadió solución de diisopropilamida de litio (45,1 ml, solución 2 M, 90,0 mmol) lentamente a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se desactivó con solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se concentró al vacío para eliminar THF seguido por la adición de acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título (13,7 g, 75%): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,537,33 (m, 3H), 7,08-6,82 (m, 4H), 6,53 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,93-5,86 (m, 2H), 5,31-5,07 (m, 3H), 4,26-4,17 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,88 (s, 3H); MS (ES+) m/z 448,3 (M + 1).

PREPARACIÓN 11

Síntesis de ácido [3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pentil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético

A. Síntesis de 1-pentil-1H-indol-2,3-diona

50 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con 1-bromopentano, se obtuvo el compuesto del título (85%) como un

sólido naranja: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,697,52 (m, 2H), 7,08 (td, 1H), 6,87 (d, 1H), 3,69 (t, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 4H), 0,88 (t, 3H).

B. Síntesis de 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

5 A una solución de 1-pentil-1H-indol-2,3-diona (2,80 g, 12,8 mmol) en THF (50,0 ml) se añadió bromuro de 3,4-(metilendioxi)fenilmagnesio (14,0 ml, solución de THF 1 M, 14,0 mmol) lentamente a -78°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y se desactivó con solución de cloruro de amonio. La mezcla se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna flash para proporcionar el compuesto del título (3,10 g, 71%) como un aceite naranja: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,347,23 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,91-6,85 (m, 2H), 6,83-6,78 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,92-5,89 (m, 2H), 3,82-3,55 (m, 2H), 3,40 (br, 1H), 1,76-1,61 (m, 2H), 1,39-1,28 (m, 4H), 0,87 (t, 3H).

C. Síntesis de 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

15 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (90%) como un aceite: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (td, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (td, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,81-3,62 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,41-1,28 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,8, 148,1, 147,2, 143,5, 130,0, 129,4, 128,4, 125,1, 122,9, 122,0, 108,7, 108,6, 101,1, 51,9, 40,4, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0.

20 D. Síntesis de [3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pentil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de metilo

Una solución de 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,00 g, 3,10 mmol) y bromoacetato de metilo (0,44 ml, 4,60 mmol) en THF (20,0 ml) se desgasificó haciendo burbujear argón durante una hora. Se añadió hidruro de sodio (0,19 g, 4,60 mmol) a 0°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y se desactivó con solución de cloruro de amonio. La mezcla se vertió en agua (150 ml), y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna flash para proporcionar el compuesto del título (0,94 g, 76%) como un aceite incoloro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (td, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,06 (td, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,74-6,65 (m, 2H), 5,90-5,87 (m, 2H), 3,71-3,64 (m, 2H), 3,45 (d, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,18 (d, 1H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,39-1,22 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,8, 170,0, 147,9, 147,0, 143,9, 133,1, 131,3, 128,6, 124,6, 122,3, 119,9, 108,7, 108,1, 107,4, 101,2, 52,8, 51,6, 41,8, 40,4, 29,0, 26,8, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 418,1 (M + 23), 396,1 (M + 1).

E. Síntesis de ácido [3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pentil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético

35 A una solución de [3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pentil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de metilo (5,90 g, 15,0 mmol) en THF/agua (2/1 v/v, 120 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,26 g, 28,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mayor parte de THF se eliminó al vacío y se añadió agua (150 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo/hexanos (1/3 v/v, 50,0 ml). La capa de agua se acidificó con solución de HCl 1 N hasta que el valor de pH llegó a 2 y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (5,00 g, 88%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (td, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,05 (td, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,72-6,64 (m, 2H), 5,90-5,86 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,36-1,22 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 178,2, 174,0, 148,0, 147,1, 143,4, 132,6, 131,4, 128,7, 124,4, 122,7, 119,8, 108,9, 108,2, 107,2, 101,2, 52,6, 41,5, 40,4, 29,0, 26,6, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 404,0 (M + 23), 382,0 (M + 1).

PREPARACIÓN 12

45 Síntesis de ácido 3-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pentil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]propanoico

A. Síntesis de 3-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pentil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]propanoato de metilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 11D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar bromoacetato de metilo con 3-bromopropionato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (76%) como un aceite incoloro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (td, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,06 (td, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,89-5,84 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,54-2,41 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,38-1,24 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,8, 173,1, 147,9, 146,9, 143,2, 133,5, 131,6, 128,5, 124,9, 122,6, 120,1, 108,7, 108,1, 107,6, 101,1, 55,2, 51,6, 40,2, 32,4, 29,5, 29,1, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 410,1 (M + 1), 432,0 (M + 23).

B. Síntesis de ácido 3-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pentil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]propanoico

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 11E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar [3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pentil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de metilo con 3-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pentil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]propanoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (92%) como un sólido incoloro: MS (ES-) m/z 394,2 (M - 1).

5 PREPARACIÓN 13

Síntesis de 3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 3,4-difluorofenol, se obtuvo el compuesto del título (31 %): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,69-9,65 (br, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,99-6,57 (m, 3H), 4,18-4,14 (br, 1H), 3,78-3,58 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 330 (M - 17), 370 (M + 23).

B. Síntesis de 3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (98%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,467,19 (m, 3H), 7,03-6,68 (m, 3H), 5,03 (s, 1H), 3,76-3,67 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 332 (M + 1).

C. Síntesis de 3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (96%): MS (ES+) m/z 344 (M - 17), 384 (M + 23).

PREPARACIÓN 14

25 Síntesis de 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 4-fluorofenol, se obtuvo el compuesto del título (53%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,429,14 (br, 1H), 7,53-6,86 (m, 6H), 6,56-6,48 (m, 1H), 4,58-4,28 (br, 1H), 3,79-3,58 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,41-1,24 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 312 (M - 17), 352 (M + 23).

B. Síntesis de 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A una solución de 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (2,42 g, 7,35 mmol) en diclorometano (10,0 ml) se añadieron ácido trifluoroacético (1,00 ml) y trietilsilano (1,00 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a 40 °C durante 15 horas y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se trituró con éter para dar el compuesto del título (2,10 g, 91%) como un sólido: MS (ES+) m/z 314 (M + 1).

C. Síntesis de 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A una solución de 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (2,10 g, 6,70 mmol) en THF (20,0 ml) se añadieron paraformaldehído (1,76 g, 58,8 mmol) y diisopropilamida de litio (7,35 ml, 2,0 M en THF, 14,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas seguido por la adición de solución de cloruro de amonio (10,0 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,55-9,10 (br, 1H), 7,53-6,86 (m, 6H), 6,57-6,49 (m, 1H), 4,74-4,30 (br, 1H), 4,18-4,07 (m, 2H), 3,79-3,60 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,41-1,24 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 326 (M - 17), 366 (M + 23).

45 PREPARACIÓN 15

Síntesis de 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 4-bromofenol, se obtuvo el compuesto del título (41%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,469,25 (br, 1H), 7,51-6,80 (m,

7H), 4,73-4,51 (br, 1H), 3,79-3,56 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 2H), 1,41-1,22 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 377 (M - 17), 379 (M - 17), 412 (M + 23), 414 (M + 23).

B. Síntesis de 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-fenil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

5 A una solución de 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (2,22 g, 5,64 mmol) en diclorometano (10,0 ml) se añadieron ácido trifluoroacético (1,00 ml) y trietilsilano (1,00 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a 50 °C durante 15 horas y se concentró al vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título: MS (ES+) m/z 374 (M + 1), 376 (M + 1).

C. Síntesis de 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

10 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 14C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 386 (M - 17), 388 (M - 17), 426 (M + 23), 428 (M + 23).

PREPARACIÓN 16

Síntesis de 3-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

15 A. Síntesis de 3-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

20 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 4-cloro-3-fluorofenol, se obtuvo el compuesto del título (33%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,80 (s, 1H), 7,527,41 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,79-3,58 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 346 (M - 17), 386 (M + 23).

B. Síntesis de 3-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

25 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 15B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (99%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,09,70 (br, 1H), 7,45-7,18 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,90-6,82 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 348 (M + 1).

C. Síntesis de 3-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

30 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (46%): MS (ES+) m/z 360 (M - 17), 400 (M + 23).

PREPARACIÓN 17

Síntesis de 3-(4-cloro-5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 3-(4-cloro-5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

35 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 3-cloro-4-fluorofenol, se obtuvo el compuesto del título (14%): MS (ES+) m/z 346 (M - 17), 386 (M + 23).

B. Síntesis de 3-(4-cloro-5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

40 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 15B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(4-cloro-5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 348 (M + 1).

C. Síntesis de 3-(4-cloro-5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

45 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(4-cloro-5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (50% para los dos pasos): MS (ES+) m/z 360 (M - 17), 400 (M + 23).

PREPARACIÓN 18

Síntesis de 3-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 3-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 3,4-diclorofenol, se obtuvo el compuesto del título (26%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,60 (s, 1H), 7,597,40 (m, 2H), 7,22 (td, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,31-4,12 (br, 1H), 3,79-3,59 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); MS (ES+) m/z 363 (M - 17), 403 (M + 23).

B. Síntesis de 3-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 15B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (86%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,09,50 (br, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,22 (td, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,04(s, 1H), 3,77-3,68 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); MS (ES+) m/z 348 (M + 1).

C. Síntesis de 3-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 376 (M - 17), 416 (M + 23).

PREPARACIÓN 19

20 Síntesis de 3-(hidroximetil)-3-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 3-hidroxi-3-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con α , α -trifluorocresol, se obtuvo el compuesto del título (46%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,75 (s, 1H), 7,507,39 (m, 3H), 7,21 (td, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,82-3,59 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); MS (ES+) m/z 362 (M - 17), 402 (M + 23).

B. Síntesis de 3-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 15B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-hidroxi-3-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (78%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,208,00 (br, 1H), 7,43-7,14 (m, 5H), 7,02 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,11(s, 1H), 3,82-3,72 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); MS (ES+) m/z 364 (M + 1).

C. Síntesis de 3-(hidroximetil)-3-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 376 (M - 17), 416 (M + 23).

PREPARACIÓN 20

Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

40 A. Síntesis de 3-(5-bromo-2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 4-bromo-3-metoxifenol, se obtuvo el compuesto del título (48%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,85 (s, 1H), 7,527,38 (m, 2H), 7,22 (td, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,13-4,03 (br, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80-3,57 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); MS (ES+) m/z 402 (M - 17), 404 (M - 17), 442 (M + 23), 444 (M + 23).

B. Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 15B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(5-bromo-2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (83%): $^1\text{H RMN}$ (300

MHz, CDCl₃) δ 9,789,20 (br, 1H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 6,38 (dd, 1H), 5,02 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 326 (M + 1).

C. Síntesis de 3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 5 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1 E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (41%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,79 (s, 1H), 7,547,37 (m, 2H), 7,26 (td, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,78-3,69 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 338 (M - 17), 378 (M + 23).

PREPARACIÓN 21

Síntesis de [3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

A. Síntesis de [3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

- 15 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con (2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 5-indanol, se obtuvo el compuesto del título (84%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (td, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,45 (ABq, 2H), 4,32-4,25 (br, 1H), 4,20 (q, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,27 (t, 3H); MS (ES+) m/z 350 (M - 17), 390 (M + 23).

B. Síntesis de [3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

- 20 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 15B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,597,90 (br, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,38 (td, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,48 (ABq, 2H), 4,21 (q, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,81-2,61 (m, 2H), 2,09-1,92 (m, 2H), 1,25 (t, 3H); MS (ES+) m/z 352 (M + 1).

C. Síntesis de [3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

- 30 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1 E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 364 (M - 17), 404 (M + 23).

PREPARACIÓN 22

Síntesis de [3-(hidroximetil)-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

A. Síntesis de etil [3-(3-hidroxi-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato

- 35 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con (2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 5, 6, 7, 8-tetrahidronaftalen-2-ol, se obtuvo el compuesto del título (81%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,38 (td, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,45 (ABq, 2H), 4,21 (q, 2H), 4,18-4,14 (br, 1H), 2,73-2,47 (m, 4H), 1,77-1,63 (m, 4H), 1,24 (t, 3H); MS (ES+) m/z 364 (M - 17), 404 (M + 23).

- 40 B. Síntesis de [3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

- 45 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 15B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-4H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, COCl₂) δ 7,427,32 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,47 (ABq, 2H), 4,21 (q, 2H), 2,76-2,44 (m, 4H), 1,78-1,64 (m, 4H), 1,24 (t, 3H); MS (ES+) m/z 366 (M + 1).

C. Síntesis de [3-(hidroximetil)-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

- 50 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 378 (M - 17), 418 (M + 23).

PREPARACIÓN 23

Síntesis de [4-bromo-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

A. Síntesis de (4-bromo-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo

- 5 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar isatina con 4-bromoisatina y (2-bromoetil)ciclopropano con bromoacetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (68%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (t, 1H), 7,27(dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 1,27 (t, 3H); MS (ES+) m/z 312 (M + 1), 314 (M + 1), 334 (M + 23), 336 (M + 23).

B. Síntesis de [4-bromo-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

- 10 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con (4-bromo-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo y 1,3-benzodioxol-5-ol con 3,4-difluorofenol, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (42%); MS (ES+) m/z 424 (M - 17), 426 (M - 17), 464 (M + 23), 466 (M + 23).

C. Síntesis de [4-bromo-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

- 15 Una mezcla de [4-bromo-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo (0,90 g, 2,00 mmol), trietilsilano (2,00 ml, 12,2 mmol) y ácido trifluoroacético (0,94 ml, 12,2 mmol) se calentó a 90°C durante dos días. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos, 1/3) para dar el compuesto del título (0,37 g, 43%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,357,22 (m, 3H), 6,82-6,71 (m, 2H), 6,52 (t, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 1,23 (t, 3H); MS (ES+) m/z 426,4 (M + 1), 428,4 (M + 1).
- 20

D. Síntesis de [4-bromo-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

- 25 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1 E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [4-bromo-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (83%): MS (ES+) m/z 456,3 (M+1), 458,3 (M+1).

PREPARACIÓN 24

Síntesis de [4-bromo-3-(6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

A. Síntesis de 6-(benciloxi)-2,2-dimetilbenzofuran-3(2H)-ona

- 30 A una solución de 6-(benciloxi)benzofuran-3(2H)-ona (Adams, J. L., et al., J. Med. Chem. (1996), 39(26):5035-46) (1,60 g, 6,67 mmol) en DMF (50,0 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,59 g, 14,7 mmol) y yodometano (1,46 ml, 23,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se desactivó con cloruro de amonio saturado (50,0 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/10) para dar el compuesto del título (0,85 g, 47%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, 1H), 7,447,30 (m, 5H), 6,69 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 1,43 (s, 6H); MS (ES+) m/z 269,5 (M + 1).
- 35

B. Síntesis de 2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-6-ol

- 40 A una solución de 6-(benciloxi)-2,2-dimetilbenzofuran-3(2H)-ona (0,85 g, 3,20 mmol) en metanol (100 ml) se añadió hidróxido de paladio (0,22 g, 20 % en peso de carga, 0,32 mmol). La mezcla resultante se hidrogenó durante 16 horas bajo 60 psi de hidrógeno. La mezcla de la reacción se filtró a través de celite, se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/5) para dar el compuesto del título (0,46 g, 88%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,92 (d, 1H), 6,306,21 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 2,90 (s, 2H), 1,44 (s, 6H).

- 45 C. Síntesis de [4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

- 50 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con (4-bromo-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo y 1,3-benzodioxol-5-ol con 2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-6-ol, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 498,5 (M + 23), 500,5 (M + 23).

D. Síntesis de [4-bromo-3-(6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

Una mezcla de [4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo (1,32 g, 2,80 mmol), trietilsilano (2,00 ml, 12,2 mmol) y ácido trifluoroacético (0,94 ml, 12,2 mmol) en diclorometano (50,0 ml) se agitó a 35°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/3) para dar el compuesto del título (1,04 g, 81%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,327,15 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,50-6,36 (br, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,51-4,34 (m, 2H), 4,25-4,14 (m, 2H), 2,92-2,69 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,23 (t, 3H); MS (ES+) m/z 460,5 (M + 1), 462,5 (M + 1).

E. Síntesis de [4-bromo-3-(6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [4-bromo-3-(6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (25%): MS (ES+) m/z 490,5 (M + 1), 492,5 (M + 1).

PREPARACIÓN 25

Síntesis de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ol

A. Síntesis de 4-(benciloxi)-1-bromo-2-(2-metilaliloxi)benceno

A una solución de 5-(benciloxi)-2-bromofenol (Simas, A.B.C., et al, Síntesis, (1999):1017-21) (8,15 g, 29,3 mmol) en DMF (150 ml) se añadió carbonato de potasio (4,46 g, 32,2 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante media hora, seguido por la adición de 3-bromo-2-metilpropeno (3,35 ml, 32,2 mmol) durante media hora a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se desactivó con cloruro de amonio saturado (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/20) para dar el compuesto del título (10,0 g, 94%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,437,29 (m, 5H), 6,53 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 5,15-4,94 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 1,82 (s, 3H); ¹³CRMN (75 MHz, CDCl₃) δ 159,1,155,6,140,1,136,5,133,1, 128,6, 128,1, 127,5, 112,9, 107,2, 103,3, 102,0, 72,4, 70,3,19,3.

B. Síntesis de 6-(benciloxi)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobencofurano

A una solución de 4-(benciloxi)-1-bromo-2-(2-metilaliloxi)benceno (5,00 g, 15,1 mmol) en benceno (400 ml) se añadió hidruro de tributilestaño (7,42 ml, 27,2 mmol) y peróxido de benzoilo (0,70 g, 2,90 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se sometió a reflujo a 100 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/20) para dar el compuesto del título (3,48 g, 91%): MS (ES+) m/z 255,6 (M + 1).

C. Síntesis de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ol

A una solución de 6-(benciloxi)-3,3-dimetil-2,3-dihidrobencofurano (3,48 g, 13,7 mmol) en metanol (200 ml) se añadió Pd/C (1,45 g) y la mezcla se hidrogenó bajo 40 psi de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla de la reacción se filtró a través de celite, se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/7) para dar el compuesto del título (1,66 g, 74%): MS (ES+) m/z 165,4 (M + 1).

PREPARACIÓN 26

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1,3-benzodioxol-5-ol con 2,3-dihidrobencofuran-5-ol, (Alabaster, R.J., et al.; Síntesis (1988), 12:950-2) y 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-(difenilmetil)-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 472,2 (M + 23).

B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-

(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 434,4 (M + 1).

C. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

5 A una solución de 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,01 g, 2,30 mmol) en THF (50,0 ml) se añadió paraformaldehído (1,00 g, 30,0 mmol). Se hizo burbujear argón a través de la mezcla de la reacción durante una hora seguido por la adición de diisopropilamina (1,00 g, 10,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (2 x 50,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar 0,67 g (65%) del compuesto del título: MS (ES+) m/z 486,4 (M + 23).

10 PREPARACIÓN 27

Síntesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metoxi-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo

15 A una solución de 3-metoxifenilcarbamato de terc-butilo (25,6 g, 0,11 mol) en THF (300 ml) se añadió n-BuLi (0,25 mol, 1,6 M solución en pentano) a -78 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas y se enfrió nuevamente hasta -78 °C seguido por la adición de oxalato de dietilo (20,1 g, 0,14 mol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante una hora, y se desactivó con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con éter. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna para dar 3,70 g (27% en base al material de partida recuperado) del compuesto del título: MS (ES+) m/z 324,3 (M + 1).

B. Síntesis de 4-metoxi-1H-indol-2,3-diona

25 Una mezcla de 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (3,70 g, 110 mmol) y H₂SO₄ al 10% (100 ml) se calentó a 100 °C durante 10 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se extrajo con éter (3 x 100 ml). La solución de éter combinada se lavó con agua (2 x 50,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna para dar 0,37 g (19%) del compuesto del título: MS (ES+) m/z 200,1 (M + 23).

C. Síntesis de 4-metoxi-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1H-indol-2,3-diona

30 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromoindol con 4-metoxi-1H-indol-2,3-diona, y 1-bromopentano con 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (26%): MS (ES+) m/z 348,2 (M + 23).

D. Síntesis de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-metoxi-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

35 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 4-metoxi-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (56%): MS (ES+) m/z 486,4 (M + 23).

E. Síntesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-metoxi-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

40 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-metoxi-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (86%): MS (ES+) m/z 448,4 (M + 1).

F. Síntesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metoxi-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

45 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 26C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-metoxi-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (64%): MS (ES+) m/z 500,4 (M + 23).

PREPARACIÓN 28

Síntesis de 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 4,7-dicloro-1-pentil-1H-indol-2,3-diona

5 A una mezcla de hidruro de sodio (0,17 g, 6,94 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral) en N,N-dimetilformamida anhidra (5,00 ml) se añadió una solución de 4,7-dicloro-1H-indol-2,3-diona (1,00 g, 4,60 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,00 ml) a 0 °C. La mezcla de la reacción marrón se agitó durante 0,5 horas seguido por la adición de una solución de 1-bromopentano (0,84 g, 5,55 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5,00 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se vertió en t etil éter húmedo (30,0 ml). Después se separó la capa orgánica, se lavó con agua (2 x 20,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo gomoso se secó al vacío y el sólido se trituró con éter para dar el compuesto del título (0,98 g, 98%): MS (ES+) m/z 286,2 (M + 1).

B. Síntesis de 4,7-dicloro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

10 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 4,7-dicloro-1-pentil-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (68%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,61 (s, br, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,86 (dd, 2H), 4,21 (s, br, 1H), 4,01-3,96 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 4H), 0,84 (t, 3H); MS (ES+) m/z 408,2 (M - 17).

15 C. Síntesis de 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

20 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 4,7-dicloro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (72%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,277,23 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,84 (dd, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,09-3,99 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 4H), 0,86 (t, 3H); MS (ES+) m/z 409,2 (M + 1).

D. Síntesis de 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

25 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (94%) como un sólido gomoso: MS (ES+) m/z 439,3 (M + 1).

PREPARACIÓN 29

Síntesis de 2-(4-cloro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidrobencofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxoindolin-1-il)acetato de etilo

A. Síntesis de (4-cloro-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo

30 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar isatina con 4-cloro-1H-indol-2,3-diona, y (2-bromoetil)ciclopropano con bromoacetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (95%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 1,27 (t, 3H); MS (ES+) m/z 268,6 (M + 1).

35 B. Síntesis de [4-cloro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

40 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con (4-cloro-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (75%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (br, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,68 (d, 1H); 6,46 (d, 2H), 4,53-4,46 (m, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,08-2,88 (m, 2H), 1,23 (t, 3H); MS (ES+) m/z 387,8 (M - 17).

C. Síntesis [4-cloro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

45 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [4-cloro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (75%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,337,27 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,50-6,48 (m, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,54-4,42 (m, 4H), 4,19 (q, 2H), 3,11-2,90 (m, 2H), 1,23 (t, 3H); MS (ES+) m/z 388,8 (M + 1).

D. Síntesis de [4-cloro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

50 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [4-cloro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (99%) como un sólido gomoso: MS (ES+) m/z 418,7 (M + 1).

PREPARACIÓN 30

Síntesis de 3-hidroxi-3-[6-(hidroximetil)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A una solución de (6-bromo-1,3-benzodioxol-5-il)metanol (Mann, J., et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1984): 2081-8) (1,27 g, 5,50 mmol) en THF (45,0 ml) se añadió n-BuLi (5,00 ml, 2,0 M, 10,0 mmol) en gotas a -75 °C. La mezcla de la reacción se agitó a -75 °C durante 45 minutos seguido por la adición de una solución de 1-pentil-1H-indol-2,3-diona (1,00 g, 4,60 mmol) en THF (20,0 ml) a -75 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se desactivó con solución de cloruro de amonio (5,00 ml). Se añadieron más acetato de etilo y agua y se separaron. La capa orgánica se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con 50% EtOAc:Hexanos para producir el compuesto del título (0,29 g, 25%) como un sólido: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,387,24 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,90-5,87 (m, 2H), 4,77 (dd, 2H), 3,75-3,56 (m, 2H), 1,75-1,58 (m, 2H), 1,26-1,35 (m, 2H), 0,89-0,83 (m, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 147,4, 147,2, 142,8, 133,5, 132,2,131,1, 130,1, 125,3, 123,8, 111,4, 109,2, 108,1, 101,5, 79,5, 64,7, 40,4, 29,0, 26,8, 22,3, 13,9; MS (ES+) m/z 352,1 (M- 17).

PREPARACIÓN 31

15 Síntesis de [1-hexil-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de etilo

A. Síntesis de 1-hexil-1H-indol-2,3-diona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con n-bromohexano, se obtuvo el compuesto del título (90%) como una goma viscosa: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,587,51 (m, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 3,68 (t, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,41-1,22 (m, 6H), 0,85 (t, 3H).

B. Síntesis de 1-hexil-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-hexil-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (53%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,44 (br, 1H), 7,477,44 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,84-5,82 (m, 2H), 4,58 (br, 1H), 3,71-3,56 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,32-1,21 (m, 6H), 0,84-0,80 (m, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 179,0,152,3, 148,8, 142,5, 141,3, 130,3, 129,2, 126,1, 123,7, 117,2, 109,5, 106,8, 101,9, 101,4, 79,2, 40,4, 31,3, 27,1, 26,4, 22,4, 13,9; MS (ES+) m/z 352,5 (M - 17).

C. Síntesis de 1-hexil-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-hexil-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (98%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,387,13 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,84 (dd, 2H), 5,02 (s, 1H), 3,74-3,63 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,37-1,19 (m, 6H), 0,83 (t, 3H); MS (ES+) m/z 354,2 (M + 1).

D. Síntesis de [1-hexil-3-(6-hidro-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato de etilo

A una solución de diisopropilamina (1,14 g, 11,0 mmol) en THF (10,0 ml) se añadió n-butil litio (7,00 ml, 11,0 mmol, solución 1,6 M en hexano) a -75 °C. La mezcla resultante se agitó a -75 °C durante media hora y se añadió lentamente a una solución de 1-hexil-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en THF (20,0 ml) a -75 °C. Después de agitar a -75 °C durante otra media hora, se añadió bromoacetato de etilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se desactivó con solución saturada de cloruro de amonio. Se eliminó el disolvente orgánico al vacío y el residuo acuoso se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado (25,0 ml), solución salina (50,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con 40% EtOAc/Hexanos para producir el compuesto del título (0,19 g, 8%) como un aceite: MS (ES+) m/z 440,5 (M + 1).

PREPARACIÓN 32

Síntesis de 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 4-bromoisatina, se obtuvo el compuesto del título (95%) como un sólido color beige: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,43 (br, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,88 (d, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 178,0, 148,7,

147,0, 145,8, 139,5, 131,3, 130,8, 125,4, 118,8, 118,4, 109,4, 108,9, 101,0, 97,4, 76,6; MS (ES+) m/z 366,4 (M + 1), 364,5 (M + 1).

B. Síntesis de 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 5 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H indol-2-ona con 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (95%) como un sólido cremoso: MS (ES+) m/z 348,5 (M + 1), 346,3 (M + 1).

C. Síntesis de 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 10 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 31D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-hexil-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, y bromoacetato de etilo con para-formaldehído, se obtuvo el compuesto del título (70%) como un sólido incoloro: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (br, 1H), 7,136,95 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,90-5,84 (m, 2H), 5,16-4,83 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 177,8, 150,4, 147,1, 146,8, 139,8, 130,2, 129,3, 125,8, 117,7, 115,8, 109,3, 107,9, 101,2, 97,6, 63,5, 57,4.

15 PREPARACIÓN 33

Síntesis de 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 20 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropil)etil-1H-indol-2,3-diona con 4-bromoisatina, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 2,3-dihydrobenzofuran-6-ol, se obtuvo el compuesto del título (78%) como un sólido incoloro: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,49 (1H), 7,04 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,35 (br, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,45 (t, 2H), 3,05 (t, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 178,4, 160,2, 154,0, 145,7, 131,6, 130,7, 125,5, 125,4, 118,9, 117,7, 116,1, 108,8, 96,8, 76,9, 71,8, 29,1; MS (ES-) m/z 344,4 (M - 17), 360,4 (M - 1).

B. Síntesis de 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 25 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (62%) como un sólido: MS (ES+) m/z 346,5 (M + 1), 348,5 (M + 1).

C. Síntesis de 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 30 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 31D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-hexil-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, y bromoacetato de etilo con para-formaldehído, se obtuvo el compuesto del título que se utilizó directamente para reacción adicional.

PREPARACIÓN 34

- 35 Síntesis de 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 4-bromo-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2,3-diona

- 40 A una solución de 4-bromoisatina (8,94 g, 39,5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (100 ml) se añadió hidruro de sodio (3,34 g, 86,9 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral) en porciones a 0 °C. La mezcla de la reacción marrón se agitó durante 30 minutos seguido por la adición de una solución de hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (10,0 g, 39,5 mmol) neutralizado con hidruro de sodio (1,52 g, 39,5 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral) en N,N-dimetilformamida a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó durante 16 horas y se desactivó con agua (100 ml). La mezcla de la reacción se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se trituró con éter para proporcionar el compuesto del título (10,6 g, 85%) como un sólido marrón: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,53 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 5,04 (s, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 180,5, 157,3, 154,2, 152,3, 149,5, 138,4, 137,5, 128,6, 123,3, 122,3, 121,5, 116,4, 110,3, 45,8.

- 50 B. Síntesis de 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 4-bromo-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 2,3-dihydrobenzofuran-6-ol, se obtuvo el compuesto del título (91%) como un sólido incoloro: mp >225 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,70 (dt, 1H), 7,61 (br, 1H), 7,327,26 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,60 (br, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,91 (ABq, 2H), 4,47 (t, 2H), 3,06 (d, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176,9, 160,4, 156,3, 153,8, 149,6, 146,1, 137,5, 130,9, 130,8, 126,5, 125,8, 123,1, 121,5, 118,8, 117,3, 116,4, 108,3, 96,7, 76,6, 71,9, 45,7, 29,1; MS (ES+) m/z 455,4 (M + 1), 437,4 (M-17).

C. Síntesis de 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

10 A una solución de 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,12 g, 2,48 mmol) en diclorometano anhidro (25,0 ml) se añadió trietilamina (1,40 ml, 9,91 mmol) y SOCl₂ (0,40 ml, 4,96 mmol) a 0°C. La mezcla de la reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y se desactivó con agua (30,0 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con agua (3 x 30,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar un material gomoso. El residuo se disolvió en ácido acético/tetrahidrofurano (3,00 mL/22,0 ml) seguido por la adición de zinc en polvo (0,81 g, 12,4 mmol) en una porción. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de que el sólido se filtró, se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (3 x 30,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título (1,50 g, 77%) como un material gomoso: MS (ES+) m/z 437,3 (M + 1).

20 D. Síntesis de 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (34%): MS (ES+) m/z 468,4 (M + 1).

25 PREPARACIÓN 35

Síntesis de 5-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 5-fluoro-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1H-indol-2,3-diona

30 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar isatina con 5-fluoroisatina, y (2-bromoetil)ciclopropano con 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (59%) como un sólido rojo: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,547,50 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,14-7,13 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,99 (s, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 182,4 (d), 160,7, 158,5 (d), 157,5, 153,0 (d), 146,5 (d), 139,9 (q), 124,3, 119,3 (d), 114,5 (d), 112,7 (d), 112,0 (d), 110,5, 36,8.

35 B. Síntesis de 5-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

40 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 5-fluoro-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (66%) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,08-6,95 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,90 (d, 2H), 4,96 (s, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176,7, 160,57, 157,4, 154,0, 148,6, 147,4, 140,1 (m), 139,6 (m), 134,7 (d, 2J_{CF} = 29,4 Hz), 121,3, 119,5, 117,7, 115,1 (d, 1J_{CF} = 92,1 Hz), 114,5, 111,8 (d, 1J_{CF} = 97,5 Hz), 109,7, 109,6, 107,2, 101,3, 97,8, 75,1, 36,9; MS (ES+) m/z 450,3 (M + 1)

C. Síntesis de 5-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

45 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 5-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (72%) como un sólido amarillo pálido: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,31 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,02 (dd, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,59 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,87 (d, 2H), 5,07-4,96 (m, 2H), 4,84 (s, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176,1, 160,5, 157,4, 153,9, 150,5, 147,5, 140,2, 139,6, 139,1, 132,3 (d, 2J_{CF} = 33,3 Hz), 115,3, 114,5 (m), 114,2, 113,9, 111,9 (d, 1J_{CF} = 98,7 Hz), 109,9, 109,7 (d, 2J_{CF} = 32,7 Hz), 101,3, 98,3, 48,5, 36,8; MS (ES+) m/z 436,2 (M + 1).

50 D. Síntesis de 5-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Una mezcla de 5-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (3,64 g, 8,41 mmol), para-formaldehído (2,52 g, 84,1 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (1,06 g, 25,2 mmol) en tetrahidrofurano (84,0 ml) y agua (10,0 ml) se agitó a 0 °C durante 4 horas. Después de que se eliminó el disolvente al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso al 10% (3 x 25,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos (50%) para dar el compuesto del título (0,65 g, 59%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,996,87 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,89 (d, 2H), 5,09 (br, 1H), 4,97 (ABq, 2H), 4,01 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176,1, 160,5; MS (ES+) m/z 466,2 (M + 1), 448,2 (M - 17).

10 PREPARACIÓN 36

Síntesis de terc-butil-(2-clorometil-5-trifluorometiltiofen-3-iloxi)dimetilsilano

A. Síntesis de metil 3-terc-butil dimetilsilaniloxi-5-trifluorometil-2-tiofenocarboxilato

A una solución de metil 3-hidroxi-5-trifluorometil-2-tiofenocarboxilato (Karp, G.M., et al, Síntesis (2000), 8:1078-1080) (19,4 g, 85,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (50,0 ml) se añadió imidazol (8,77 g, 129 mmol) seguido por cloruro de terc-butil dimetilsililo (19,4 g, 129 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió más imidazol (7,50 g) y cloruro de terc-butil dimetilsililo (10,5 g). La mezcla de la reacción se agitó durante otras 4 horas y se desactivó con agua (100 ml). La mezcla de la reacción se extrajo con éter (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1/9) para dar el compuesto del título (26,5 g, 90%) como un aceite amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,91 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 0,21 (s, 6H), 0,06 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 161,5, 155,5, 133,7, 133,2, 123,6 (q, 1_F = 14,4 Hz), 119,8, 51,9, 25,4, 18,2, -4,6.

B. Síntesis de [3-(terc-butildimetilsilaniloxi)-5-trifluorometiltiofen-2-il]metanol

A una mezcla de hidruro de litio y aluminio (1,67 g, 43,9 mmol) en éter anhidro (75,0 ml) se añadió una solución de metil 3-terc-butil dimetilsilaniloxi-5-trifluorometil-2-tiofenocarboxilato (10,0 g, 29,3 mmol) en éter anhidro (25,0 ml) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se desactivó mediante la lenta adición de agua (50,0 ml). Después de que se separó la capa acuosa, la capa orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado (3 x 20,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1/9) para dar el compuesto del título (6,95 g, 76%) como un aceite amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,89 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 2,11 (br, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,88 (s, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 148,0, 127,0, 124,0, 122,4 (q, 1_F = 14,7 Hz), 120,5, 56,1, 25,5, 18,1, -4,6.

C. Síntesis de terc-butil-(2-clorometil-5-trifluorometiltiofen-3-iloxi)dimetilsilano

A una solución de [3-(terc-butildimetilsilaniloxi)-5-trifluorometiltiofen-2-il]metanol en diclorometano anhidro (100 ml) se añadió trietilamina (4,05 g, 40,0 mmol) seguido por cloruro de tionilo (2,38 g, 20,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó durante 30 minutos y se desactivó con agua (50,0 ml). Después de la separación, la capa orgánica se lavó con agua (3 x 50,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con hexano para proporcionar el compuesto del título (2,31 g, 70%) como un aceite amarillo, que se utilizó directamente.

40 PREPARACIÓN 37

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-5-metil-1H-indol-2,3-diona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar isatina con 5-metilisatina, y (2-bromoetil)ciclopropano con 1,1'-(bromometileno)dibenceno, se obtuvo el compuesto del título (74%) como un sólido naranja brillante: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,427,26 (m, 11H), 7,09 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 2,24 (s, 3H).

B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-(difenilmetil)-5-metil-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (92%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (br, 1H), 7,407,15 (m, 11H), 6,90-6,85 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,46 (br s, 1H), 2,28 (s, 3H); MS (ES+) m/z 448,4 (M - 17).

C. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(difenílmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (84%) como un sólido incoloro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,377,25 (m, 9H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,88 (ABq, 2H), 5,07 (s, 1H), 2,23 (s, 3H); MS (ES+) m/z 450,3 (M + 1).

D. Síntesis de 1-(difenílmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A una solución de 1-(difenílmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,61 g, 3,60 mmol) y para-formaldehído (0,43 g, 14,6 mmol) en diclorometano (60,0 ml) se añadió diisopropilamina (7,20 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (60,0 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos (20-60%) para proporcionar el compuesto del título (1,07 g, 63%) como un sólido incoloro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,09 (br, 1H), 7,377,16 (m, 12H), 6,99 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,87 (d, 2H), 4,45 (ABq, 2H), 2,33 (s, 3H); MS (ES+) m/z 480,4 (M + 1).

PREPARACIÓN 38

Síntesis de 3-(hidroximetil)-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 3-hidroxi-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 2-metil-1,3-benzotiazol-5-ol, se obtuvo el compuesto del título (81%) como un sólido incoloro: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,90 (br, 1H), 9,05 (br, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,106,95 (m, 2H), 6,90-6,80 (m, 2H), 3,81-3,58 (m, 2H), 2,75 (br, 3H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,50-1,31 (m, 4H), 0,90 (t, 3H); MS (ES+) m/z 383,4 (M + 1).

B. Síntesis de 3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Una suspensión de 3-hidroxi-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (0,50 g, 1,31 mmol) en ácido yodhídrico (10,0 ml) se sometió a reflujo durante 1,5 días. La mezcla de la reacción se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se utilizó directamente en el siguiente paso.

C. Síntesis de 3-(hidroximetil)-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1 E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 367,5 (M + 1).

PREPARACIÓN 39

Síntesis de (5-cloro-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanol

A una solución de 5-cloro-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (0,51 g, 2,60 mmol) en metanol anhidro (5,00 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,30 g, 7,99 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con ácido acético (3,00 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado acuoso (3 x 25,0 ml) y cloruro de sodio saturado acuoso (2 x 25,0 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,30 g, 75%) como un semisólido amarillo claro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,04 (s, 2H), 2,80 (br, 1H); MS (ES+) 151,1 (M + 1), 153,1 (M+1).

PREPARACIÓN 40

Síntesis de 1-(difenílmetil)-3-(6-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-(difenílmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-(difenílmetil)-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ol, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 478,5 (M + 1).

B. Síntesis de 1-(difenílmetil)-3-(6-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (73% para los dos pasos): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,387,20 (m, 12H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,57-6,51 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,18 (s, 3H); MS (ES+) m/z 426,6 (M + 1).

C. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 26C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 492,5 (M + 1)

PREPARACIÓN 41

Síntesis de 7-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 7-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 7-fluoro-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (80%): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,076,98 (m, 1H), 6,83-6,74 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,92-5,85 (m, 2H); MS (ES+) m/z 304,5 (M + 1).

B. Síntesis de 7-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 7-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (100%): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,84 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,876,78 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,90-5,85 (m, 2H), 4,67 (s, 1H); MS (ES+) m/z 288,5 (M + 1).

PREPARACIÓN 42

Síntesis de [4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

A. Síntesis de [4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con (4-bromo-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 2,3-dihidrobencofuran-6-ol, se obtuvo el compuesto del título (68%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (br, 1H), 7,31-7,19 (m, 3H), 6,73 (dd, 1H), 6,49-6,45 (m, 1H), 5,09-4,36 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 3,14-2,90 (m, 2H), 1,23 (t, 3H); MS (ES+) m/z 432,2 (M - 17).

B. Síntesis de [4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (81%) como un sólido blanco: ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,347,19 (m, 3H), 6,75 (d, 1H), 6,50-6,45 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 5,09-4,36 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 3,14-2,90 (m, 2H), 1,23 (t, 3H); MS (ES+) m/z 433,3 (M + 1).

C. Síntesis de [4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (99%): MS (ES+) m/z 463,2 (M + 1).

PREPARACIÓN 43

Síntesis de [5-cloro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

A. Síntesis de (5-cloro-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar isatina con 5-cloro-1H indol-2,3-diona, y (2-bromoetil)ciclopropano con 2-bromoacetato de etilo, el compuesto del título se obtuvo (98%) como sólido: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 1,27 (t, 3H); MS (ES+) m/z 268,6 (M + 1).

B. Síntesis de [5-cloro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1Hindol-2,3-diona con (5-cloro-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 2,3-dihydrobenzofuran-6-ol, se obtuvo el compuesto del título (85%) como un sólido blanco: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (br, 1H), 7,347,24 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,53-4,46 (m, 2H), 5,09-4,40 (d, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,08-2,88 (m, 2H), 1,23 (t, 3H); MS (ES+) m/z 387,8 (M - 17).

C. Síntesis de [5-cloro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [5-cloro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (94%) como un sólido blanco: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,397,24 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,53-4,46 (m, 4H), 4,21 (q, 2H), 3,14-2,94 (m, 2H), 1,25 (t, 3H); MS (ES+) m/z 388,8 (M + 1).

D. Síntesis de [5-cloro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [5-cloro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (99%): MS (ES+) m/z 418,7 (M + 1).

PREPARACIÓN 44

Síntesis de [3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo

A. Síntesis de (2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de metilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con bromoacetato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (72%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,647,53 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,76 (s, 3H); MS (ES+) m/z 220,4 (M + 1).

B. Síntesis de [3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con (2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de metilo, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 3-clorofenol, se obtuvo el compuesto del título (29%) como un sólido amarillo: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,10 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,01 (br, 1H), 6,806,64 (m, 3H), 5,28 (br s, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,75 (s, 3H); MS (ES+) m/z 370,5 (M + 23), 372,4 (M + 23).

C. Síntesis de [3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (83%) como un semisólido; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (t, 1H), 7,29 (bd, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,95 (br, 1H), 6,86 6,78 (m, 3H), 5,13 (br, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,75 (s, 3H); MS (ES+) m/z 332,5 (M + 1), 334,5 (M + 1).

D. Síntesis de [3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 362,5 (M + 1) 364,5 (M + 1).

PREPARACIÓN 45

Síntesis de [3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H indol-1-il]acetato de etilo

A. Síntesis de [3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con (2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón: MS (ES+) m/z 364,3 (M + 1), 348,5 (M - 17).

B. Síntesis de [3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (83%) como un aceite amarillo claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,267,22 (m, 1H), 6,92-6,82 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 5,11 (br, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,21 (q, 2H), 1,23 (t, 3H); MS (ES+) m/z 448,5 (M + 1).

C. Síntesis de [3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 378,3 (M + 1), 361,3 (M - 17).

PREPARACIÓN 46

Síntesis de 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H indol-2-ona

A. Síntesis de 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 3-bromofenol, se obtuvo el compuesto del título (48%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,66 (br, 1H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,98-6,86 (m, 2H), 6,64 (d, 1H), 4,15 (br, 1H), 3,80-3,55 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); MS (ES+) m/z 391,4 (M + 1), 393,4 (M+1).

B. Síntesis de 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con (91%) como un polvo blanco ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (t, 1H), 7,31 (d, 1H) 7,247,23 (m, 2H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 5,05 (br, 1H), 3,80-3,65 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); MS (ES+) m/z 374,4 (M + 1), 376,4 (M + 1).

C. Síntesis de 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1 E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: Rf= 0,5 (EtOAc/Hexanos. 1/4)

PREPARACIÓN 47

Síntesis de 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con isatina, 1,3-benzodioxol-5-ol con bromofenol, se obtuvo el compuesto del título (71%) como un sólido amarillento: MS (ES+) m/z 319,4 (M + 1), 321,4 (M + 1).

B. Síntesis de 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (98%) como un polvo blanco: MS (ES+) m/z 306,2 (M + 1), 304,2 (M+1).

C. Síntesis de 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 35D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 5-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 334,2 (M+1), 336,2 (M+1).

5 PREPARACIÓN 48

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(hidroximetil)-3-[2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-[2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-(difenilmetil)-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 3-(trifluorometoxi)fenol, se obtuvo el compuesto del título (75%): MS (ES+) m/z 514,5 (M + 23).

B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-[2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-[2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (82%): MS (ES+) m/z 498,4 (M + 23).

C. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(hidroximetil)-3-[2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(difenilmetil)-3-[2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 488 (M - 17), 528 (M + 23).

PREPARACIÓN 49

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1,3-benzodioxol-5-ol con 2,3-dihidrobenzofuran-6-ol (Foster et al., J. Chem. Soc. 1948:2254-2258) y 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-(difenilmetil)-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (68%) como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 450,4 (M + 1).

B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (67%) como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 434,3 (M + 1).

C. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 26C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (45%) como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 464,5 (M + 1).

PREPARACIÓN 50

Síntesis de 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1,3-benzodioxol-5-ol con 2,3-dihidrobenzofuran-6-ol y 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 4-bromo-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (78%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,49 (1H), 7,04 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,35 (br, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,45 (t, 2H), 3,05 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 178,4, 160,2, 154,0, 145,7, 131,6, 130,7, 125,5, 125,4, 118,9, 117,7, 116,1, 108,8, 96,8, 76,9, 71,8, 29,1; MS (ES-) m/z 344,4 (M - 17), 360,4 (M - 1).

B. Síntesis de 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletíl)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (62%) como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 346,5 (M + 1), 348,5 (M + 1).

5 C. Síntesis de 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 14C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H indol-2-ona con 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (16%): R_f = 0.21 (EtOAc/Hexanos, 7/3).

10 PREPARACIÓN 51

Síntesis de 7-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 7-fluoro-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1H-indol-2,3-diona

15 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1 A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromoindol con 7-fluoroisatina, y 1-bromopentano con 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, el compuesto del título se obtuvo (34%): MS (ES+) m/z 336,2 (M + 23).

B. Síntesis de 7-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

20 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletíl)-1H-indol-2,3-diona con 7-fluoro-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (75%): MS (ES+) m/z 474,3 (M + 23).

C. Síntesis de 7-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

25 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletíl)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 7-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (65%): MS (ES+) m/z 436,4 (M + 1).

D. Síntesis de 7-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

30 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 26C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 7-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (67%): MS (ES+) m/z 488,4 (M + 23).

PREPARACIÓN 52

Síntesis de 3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

35 A. Síntesis de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletíl)-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 2,3-dihidrobzofuran-6-ol, se obtuvo el compuesto del título (90%) como un polvo blanco: MS (ES+) m/z 376,3 (M + 23).

40 B. Síntesis de 3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletíl)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (76%): MS (ES+) m/z 338,3 (M + 1).

45 C. Síntesis de 3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (46%): MS (ES+) m/z 368,3 (M + 1), 380,4 (M + 23).

PREPARACIÓN 53

Síntesis de 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 5 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar R¹-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-(difenilmetil)-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 4-bromofenol, se obtuvo el compuesto del título (90%) como un sólido naranja: MS (ES+) m/z 486,2 (M + 1), 488,2 (M + 1)

B. Síntesis de 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 10 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 15B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (99%) como un polvo blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,397,20 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 4H), 6,82 (d, 1H), 6,57-6,51 (m, 1H), 5,04 (s, 1H); MS (ES+) m/z 471,2 (M + 1), 473,2 (M + 1).

C. Síntesis de 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 15 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 26C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 500,4 (M + 1), 502,4 (M + 1).

PREPARACIÓN 54

- 20 Síntesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-pentil-1H-indol-2,3-diona

- 25 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con 1-bromopentano, se obtuvo el compuesto del título (72%) como un sólido rojo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,64-3,57 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 4H), 0,79 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 183,6, 158,1, 151,0, 138,4, 125,3, 123,5, 117,5, 110,2, 40,2, 28,9, 26,9, 22,2, 13,9.

B. Síntesis de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 30 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (47%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,41 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,37 (dt, 1H), 7,16 (dt, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,83 (dd, 2H), 4,70 (br, 1H), 3,73-3,54 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,9, 152,2, 148,8, 142,5, 141,3, 130,3, 129,3, 126,1, 123,8, 117,1, 109,5, 106,8, 101,8, 101,4, 79,3, 40,4, 28,9, 26,8, 22,3, 13,9; MS (ES+1) m/z 355,5 (M + 1).

C. Síntesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

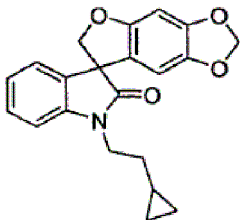
- 35 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (81%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,67 (br, 1H), 7,397,29 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,84 (dd, 2H), 5,01 (s, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,35-1,27 (m, 4H), 0,86 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,8, 151,3, 147,6, 143,9, 141,53, 128,7, 126,4, 126,2, 123,1, 115,3, 109,4, 106,5, 101,5, 101,2, 47,4, 40,5, 28,9, 26,9, 22,3, 13,9; MS (ES+) m/z 340 (M + 1).

D. Síntesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 45 Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1 E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (67%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,85-10,63 (br, 1H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,52 (d, 2H), 5,82 (dd, 2H), 4,63 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,70 (d, 2H), 2,04-1,74 (br, 1H), 1,65-1,62 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 4H), 0,84 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 180,3, 152,6, 148,1, 143,2, 141,3, 129,2, 129,1, 126,2, 123,3, 112,4, 109,6, 108,2, 101,9, 101,3, 64,6, 59,8, 40,6, 28,9, 26,9, 22,2, 13,9; MS (ES+) m/z 370,1 (M + 1).

Ejemplo 1

Síntesis de 1'-(2-ciclopropiletil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



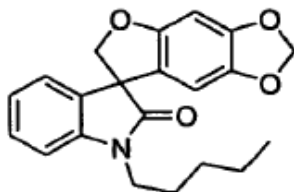
5 A una solución de 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (0,92 g, 2,51 mmol) en THF anhidro (20,0 ml) se añadió trifenilfosfina (0,82 g, 3,13 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,55, 3,13 mmol) a -78 °C. La solución de reacción marrón se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y se desactivó con cloruro de amonio saturado (50,0 ml). Se eliminó el disolvente orgánico bajo presión reducida y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo marrón se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (5% a 20%, gradiente) para dar el compuesto del título (0,63 g, 72%) que se cristalizó a partir de éter para proporcionar un sólido incoloro: mp 125-127 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,307,25 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,84 (m, 2H), 4,76 (m, 2H), 3,93-3,74 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 2H), 0,76-0,56 (m, 1H), 0,48-0,41 (m, 2H), 0,08-0,03 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 155,9, 148,8, 142,6, 142,3, 132,4, 128,8, 124,0, 123,1, 119,5, 108,6, 103,1, 101,5, 93,6, 80,6, 58,2, 40,5, 32,5, 30,8, 8,7, 4,4; MS (ES+) m/z 350,3 (M + 1).

10

15

Ejemplo 1.1

Síntesis de 1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

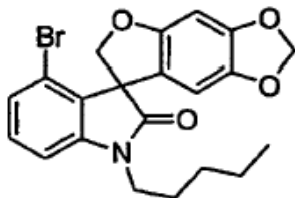


20 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (80%) como un sólido blanco: mp 85-87 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,84 (dd, 2H), 4,77 (ABq, 2H), 3,85-3,62 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 155,9, 148,8, 142,4, 142,3, 132,5, 128,9, 123,9, 119,6, 108,6, 103,0, 101,5, 93,6, 80,5, 58,2, 40,4, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 352 (M + 1).

25

Ejemplo 1.2

Síntesis de 4'-bromo-1'-pentil(espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

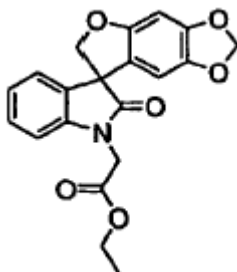


30 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,86 (dd, 2H), 4,90 (ABq, 2H), 3,83-3,60 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,39-1,28 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); ¹³C

RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,1, 157,2, 149,1, 144,6, 142,0, 130,3, 130,1, 1270, 120,0, 116,5, 107,6, 102,5, 101,5, 93,3, 77,3, 59,6, 40,6, 29,0, 27,0, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 430 (M + 1).

Ejemplo 1.3

Síntesis de (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



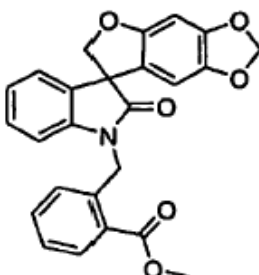
5

Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando [3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco en 90% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,317,26 (m, 1H), 7,17-7,00 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,90-5,89 (m, 2H), 4,76-4,66 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 1,17 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 177,3, 168,3, 155,6, 148,8, 142,4, 142,1, 132,0, 129,3, 124,1, 123,7, 120,4, 109,6, 103,3, 101,9, 93,8, 79,8, 61,8, 57,8, 41,8, 14,5; MS (ES+) m/z 390,2 (M + 23).

10

Ejemplo 1.4

Síntesis de 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo



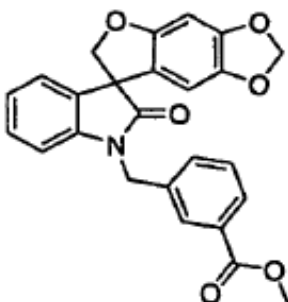
15

Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando metil 2-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, el compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco en 74% de rendimiento: mp 166-167 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,227,10 (m, 3H), 7,03 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,90-5,84 (m, 2H), 5,52-5,33 (m, 2H), 4,99 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 3,95 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 167,5, 156,0, 148,9, 142,4, 142,3, 137,4, 132,8, 132,1, 131,4, 129,0, 128,6, 127,4, 126,5, 123,9, 123,6, 119,4, 109,5, 103,1, 101,5, 93,7, 80,7, 58,4, 52,3, 42,4; MS (ES+) m/z 430,3 (M + 1), 452,3 (M + 23).

20

Ejemplo 1.5

Síntesis de 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo

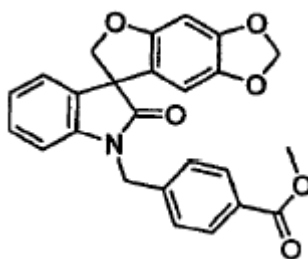


25

- Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-
 5-{{[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil}benzoato de metilo para
 reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, el
 compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco en 73% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,97-7,95
 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 6,52 (s, 1H),
 6,20 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 3,89 (s, 1H); ¹³C RMN (75 MHz,
 CDCl₃) δ 177,7, 166,6, 156,0, 149,0, 142,4, 141,7, 136,1, 132,2, 131,7, 130,9, 129,2, 128,1, 124,0, 123,7, 119,4,
 109,2, 103,1, 101,6, 93,7, 80,5, 64,3, 58,3, 52,3, 43,7; MS (ES+) m/z 430 (M + 1).

Ejemplo 1.6

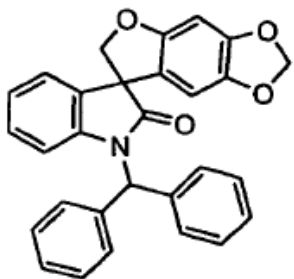
- 10 Síntesis de 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indo]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo



- Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-
 15-{{[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxo)-5-il)-3-(hidroximetil))-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil}benzoato de metilo para
 reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se
 obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco en 87% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d,
 2H), 7,38 (d, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,86 (m, 2H), 5,11 (d, 1H), 4,96 (d,
 1H), 4,86 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 3,89 (s, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 166,6, 156,0, 149,0, 142,4, 141,8,
 140,8, 132,1, 130,3, 129,8, 129,0, 127,3, 124,1, 123,7, 119,3, 109,2, 103,0, 102,0, 93,7, 80,5, 58,3, 52,2, 43,9; MS
 (ES+) m/z 430,1 (M + 1).

Ejemplo 1.7

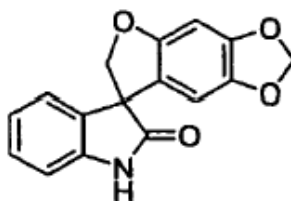
- 20 Síntesis de 1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indo]-2'(1'H)-ona



- Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1-
 25-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-
 ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto
 del título como un polvo blanco en 26% de rendimiento: MS (ES+) m/z 462,3 (M + 1).

Ejemplo 1.8

- Síntesis de espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indo]-2'(1'H)-ona

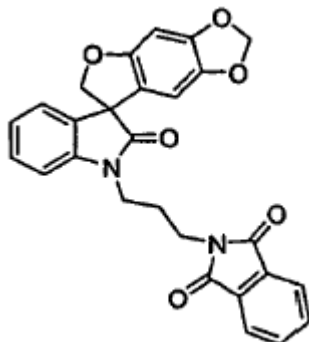


- 30 A una solución de 1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indo]-2'(1'H)-ona (2,10 g, 4,70 mmol) en
 EtOAc (100 ml) y ácido acético (0,10 ml) se añadió paladio sobre carbono (1,00 g). La mezcla de la reacción se

hidrogenó bajo 60 psi de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 días y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0,87 g, 66%) como un polvo blanco: mp 252 °C (desc.); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,55 (s, 1H), 7,256,84 (m, 4H), 6,64 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,76-4,57 (dd, 2H); MS (ES+) m/z 282,2 (M + 1).

5 Ejemplo 1.9

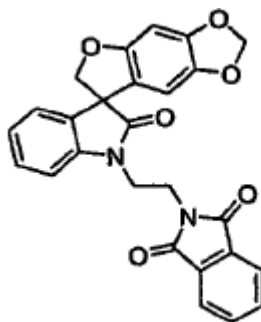
Síntesis de 2-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2-
 10 {3-[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 45% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83-7,80 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,85-5,83 (m, 2H), 4,91 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 3,94-3,68- (m, 4H), 2,15-2,10- (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 168,2, 155,9, 148,8, 142,4, 141,9, 134,0, 132,5, 132,0, 128,9, 124,1, 123,4, 123,3, 119,4, 108,4, 103,2, 101,5, 93,6, 80,4, 58,2,
 15 38,0, 35,6, 26,8; MS (ES+) m/z 469,3 (M + 1), 491,3 (M + 23).

Ejemplo 1.10

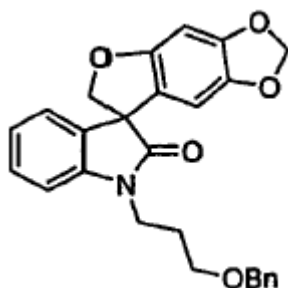
Síntesis de 2-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2-
 20 {2-[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 61% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,81-7,73 (m, 2H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,91-5,81 (ABq, 2H), 4,79 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,18-3,92 (m, 4H), 3,06 (t, 2H), 1,59-1,35 (br, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178, 168,2, 156,1, 148,7,
 25 142,2, 141,9, 134,1, 132,4, 131,8, 128,7, 124,1, 123,4, 123,3, 119,0, 107,8, 103,7, 101,4, 93,4, 80,9, 58,1, 39,0, 35,6; MS (ES+) m/z 455 (M + 1), 477 (M + 23).

Ejemplo 1.11

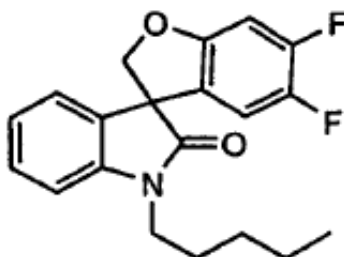
Síntesis de 1'-[3-(benciloxi)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1-[3-(benciloxi) propil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 98% de rendimiento como un jarabe amarillo pálido: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,386,95 (m, 9H), 6,49 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (dd, 2H), 5,86 (ABq, 1H), 4,58 (ABq, 1H), 3,96-3,79 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,4, 155,9, 148,8, 142,5, 142,2, 138,1, 132,3, 128,9, 127,9, 127,6, 123,9, 123,1, 119,5, 108,7, 103,0, 101,4, 93,6, 80,4, 73,1, 67,4, 58,1, 37,7, 27,9; MS (ES+) m/z 430,3 (M+1).

Ejemplo 1.12

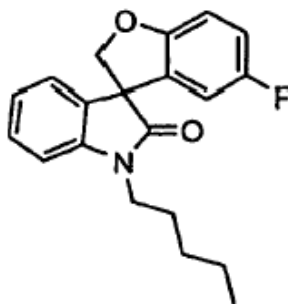
10 Síntesis de 5,6-difluoro-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 71% de rendimiento: mp 48-50 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (td, 1H), 7,187,12 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 3,87-3,64 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,46-1,28 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,6 156,8, 152,9, 149,8, 144,2, 142,6, 131,8, 129,4, 124,1, 123,5, 111,7, 109,0, 100,2, 80,9, 57,9, 40,6, 29,1, 27,2, 22,5, 14,1; MS (ES+) m/z 344 (M + 1).

Ejemplo 1.13

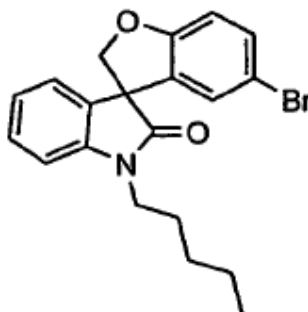
20 Síntesis de 5-fluoro-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 3% de rendimiento: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,377,28 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,98-6,82 (m, 3H), 6,45-6,37 (m, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 3,89-3,63 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,48-1,28 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,7, 159,4, 156,6, 132,2, 130,1, 129,3, 124,1, 123,4, 116,3, 110,8, 110,5, 108,9, 80,4, 58,4, 40,6, 29,2, 27,3, 22,5, 14,1; MS (ES+) m/z 326 (M + 1).

Ejemplo 1.14

Síntesis de 5-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

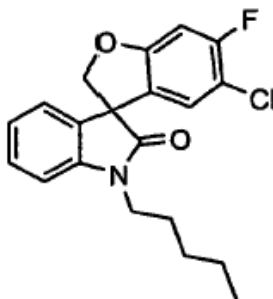


5 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletíl)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 4% de rendimiento: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,387,23 (m, 2H), 7,17-7,01 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 3,89-3,64 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,48-1,28 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,7, 160,1, 142,6, 132,7, 132,1, 131,4, 129,3 126,5, 124,1, 123,5, 113,1, 112,2, 108,9, 80,3, 58,0, 40,6, 29,2, 27,3, 22,5, 14,2; MS (ES+) m/z 386 (M + 1), 388 (M + 23).

10

Ejemplo 1.15

Síntesis de 5-cloro-6-fluoro-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

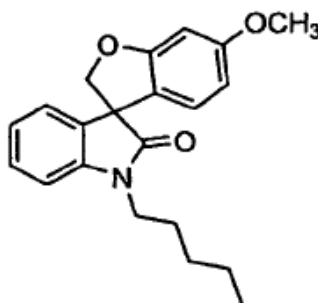


15 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletíl)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 80% de rendimiento; mp 74-76 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,387,27 (m, 1H), 7,18-7,02 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 3,87-3,64 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,47-1,28 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,5, 160,6, 157,4, 142,6, 133,9, 131,8, 129,5, 124,6, 124,1, 123,5, 113,1, 109,0, 100,0, 81,2, 57,5, 40,6, 29,2, 27,2, 22,5, 14,1; MS (ES+) m/z 360 (M + 1).

20

Ejemplo 1.16

Síntesis de 6-metoxi-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



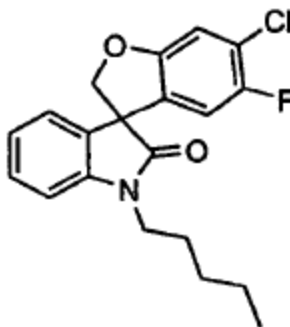
25 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletíl)-3-(6-

25

hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 99% de rendimiento.: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (td, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,36 (dd, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 3,91-3,63 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,46-1,29 (m, 4H), 0,91 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,4, 162,1, 161,5, 142,5, 132,9, 128,8, 123,9, 123,5, 123,1, 121,0, 108,5, 107,5, 96,6, 80,5, 57,6, 55,6, 40,3, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 338 (M +1).

Ejemplo 1.17

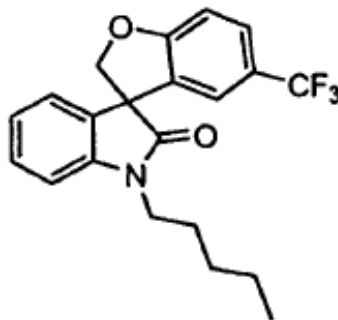
Síntesis de 6-cloro-5-fluoro-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(4-cloro-5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 44% de rendimiento: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (td, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,06 (td, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 3,87-3,63 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,47-1,29 (m, 4H), 0,91 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,2, 156,9, 154,8, 151,6, 142,5, 131,5, 129,4, 128,6, 123,7, 121,7, 121,9, 111,2, 108,9, 80,6, 57,9, 40,5, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 360 (M +1).

Ejemplo 1.18

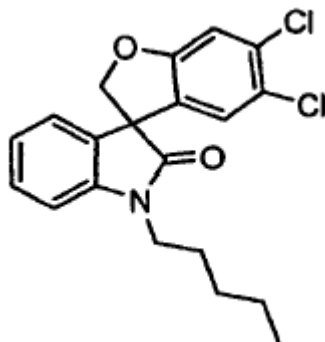
Síntesis de 1'-pentil-5-(trifluorometil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(hidroximetil)-3-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 27% de rendimiento: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (dd, 1H), 7,35 (td, 1H), 7,16-6,90 (m, 5H), 5,02 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 3,91-3,65 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,47-1,29 (m, 4H), 0,91 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,5, 163,3, 142,6, 131,8, 129,8, 129,3, 127,7, 124,1, 124,0, 123,9, 123,6, 121,0, 110,6, 108,9, 80,5, 57,6, 40,5, 29,0, 27,1, 22,3, 13,9; MS (ES+) m/z 376 (M + 1).

Ejemplo 1.19

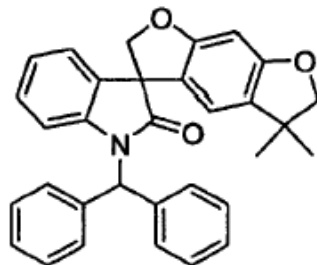
Síntesis de 5,6-dicloro-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 43% de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (td, 1H), 7,177,03 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 3,88-3,65 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,47-1,29 (m, 4H), 0,92 (t, 3H), ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 176,2, 159,9, 142,5, 133,3, 131,5, 129,4, 124,6, 124,5, 123,9, 123,4, 112,4, 108,9, 80,8, 57,5, 40,5, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 376 (M + 1), 378 (M + 1).

Ejemplo 1.20

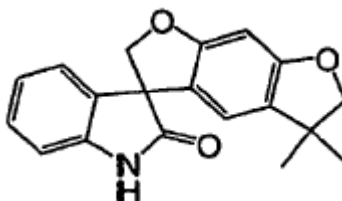
10 Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: mp 190-192°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,407,26 (m, 10H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,07-6,93 (m, 3H), 6,55-6,51 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,17 (s, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 161,1, 161,0, 141,8, 137,9, 137,2, 132,8, 130,0, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 128,0, 127,8, 123,9, 123,1, 120,8, 116,1, 112,1, 93,4, 85,4, 80,4, 58,7, 57,4, 41,3, 27,7, 27,6; MS (ES+) m/z 474,5 (M + 1).

Ejemplo 1.21

20 Síntesis de 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

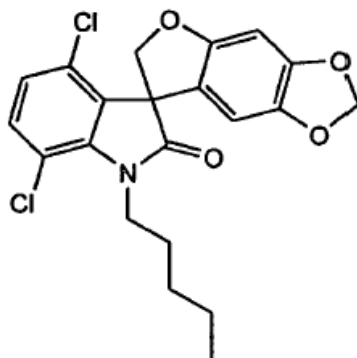


A una solución de 1'-(difenilmetil)-5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,23 g, 0,49 mmol) en metanol (50,0 ml) se añadió paladio sobre carbono (0,10 g). La mezcla se hidrogenó bajo 120 psi de hidrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de la reacción se filtró a través de celite, se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/2) para dar el compuesto del título (0,10 g, 68%): mp 95-100 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (s, 1H), 7,287,20 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 180,4, 161,3, 161,0, 140,3,

133,0, 130,1, 128,8, 124,2, 123,4, 120,0, 116,6, 110,1, 93,4, 85,5, 80,6, 58,3, 41,4, 27,7, 27,6; MS (ES+) m/z 308,6 (M + 1).

Ejemplo 1.22

Síntesis de 4',7'-dicloro-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5

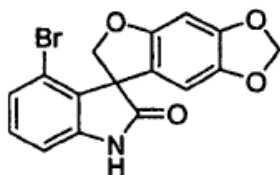
A una solución de 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (0,69 g, 1,57 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15,0 ml) se añadió trifenilfosfina (0,54 g, 2,04 mmol) seguido por la lenta adición de azodicarboxilato de diisopropilo (0,41 g, 2,04 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción marrón se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se desactivó con solución de cloruro de amonio (2,00 ml). El disolvente orgánico se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20,0 ml), se lavó con solución acuosa de HCl al 10% (10,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (35%) para dar un sólido, que se cristalizó a partir de acetato de etilo/éter para dar el compuesto del título (0,13 g, 20%) como un sólido incoloro: mp 106-108 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,16 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,86 (dd, 2H), 4,87 (dd, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H) 1,36-1,31 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 157,0, 149,2, 142,1, 140,0, 132,3, 131,0, 130,2, 124,6, 116,0, 113,8, 102,3, 101,5, 93,3, 77,2, 58,5, 42,1, 29,5, 28,7, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 420,4 (M + 1).

10

15

Ejemplo 1.23

Síntesis de 4'-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



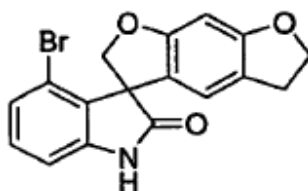
20

Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 71% de rendimiento como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,79 (s, 1H), 7,197,08 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,90 (d, 2H), 4,74 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 178,5, 157,0, 148,8, 144,5, 141,9, 31,2, 130,6, 126,1, 119,2, 117,5, 109,8, 103,3, 101,8, 93,3, 77,6, 59,7; MS (ES-) m/z 360,4 (M - 1), 358,4 (M-1).

25

Ejemplo 1.24

Síntesis de 4'-bromo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

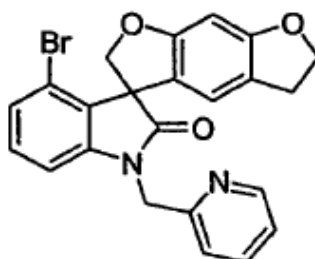


30

5 A una solución de 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,80 g, 4,80 mmol) en acetato de etilo anhidro (50 ml) se añadió tributilfosfina (1,26 g, 1,54 ml, 6,24 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de azodicarboxilato de di-terc-butilo (1,44 g, 6,24 mmol) en acetato de etilo anhidro (15,0 ml) se añadió durante 10 minutos. La solución de la reacción se agitó durante 2 horas, y después se desactivó con solución saturada de cloruro de amonio (30,0 ml). Después de que se separó la capa acuosa, la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl al 10% (2 x 25,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo-hexano (70%) para obtener un sólido que se trituró con dietil éter para dar el compuesto del título (0,64 g, 37%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 7.187.13 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.80 (ABq, 2H), 4.46 (t, 2H), 2.92 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 178,7, 162,2,161,7, 144,5, 131,1, 131,0, 126,1, 119,8, 119,2, 119,1, 118,3, 109,7, 92, 4, 77,6, 72,5, 59, 2, 28,8; MS (ES-) m/z 358, 4 (M - 1), 356,3 (M - 1).

Ejemplo 1.25

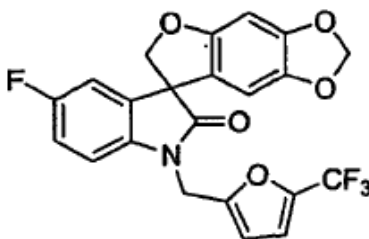
Síntesis de 4'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Una mezcla de 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,81 g, 3,88 mmol), trifetilfosfina (2,04 g, 7,77 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,57 g, 7,77 mmol) en dioxano anhidro (60 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó el disolvente al vacío. El residuo gomoso se diluyó con acetato de etilo (50,0 ml), se lavó con agua (3 x 25,0 ml), solución salina (3 x 25,0 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (80%) para dar el compuesto del título (0,64 g, 37%) como un sólido incoloro: mp >200 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, 1H), 7.77 (dt, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.27 (dt, 1H), 7.197.13 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.08 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.48 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.96 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 177.4, 162.2, 161.8, 155.3, 149.8, 145.3, 137.6, 131.0, 130.5, 126.8, 123.3, 122.2, 119.9, 119.5, 119.0, 118.1, 109.3, 92.4, 77.5, 72.5, 58.8, 45.3, 28.8; MS (ES+) m/z 451.3 (M + 1).

Ejemplo 1.26

Síntesis de 5'fluoro-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

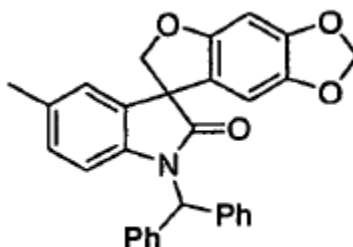


30 A una solución de 5-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (3,34 g, 7,18 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80,0 ml) se añadió tributilfosfina (2,18 g, 2,70 ml, 10,8 mmol) bajo nitrógeno. Se añadió una solución de azodicarboxilato de di-terc-butilo (2,49 g, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25,0 ml) durante 10 minutos. La solución de la reacción se agitó durante 1 hora, y se desactivó con cloruro de amonio saturado (30,0 ml). Después de que se eliminó el disolvente bajo presión reducida, el material gomoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 75,0 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl al 10% (2 x 25,0 ml), carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (3 x 25,0 ml), solución salina (3 x 25,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (30%) para proporcionar el compuesto del título (1,10g, 34%) como un sólido incoloro: mp 139-141 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,026,96 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 2H), 6,74-6,73 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,87 (dd, 2H), 4,95 (ABq, 2H), 4,78

(Abq, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,9, 161,5, 158,3, 155,9, 151,7, 149,2, 142,6, 137,1, 137,1, 133,7, 118,6, 115,6, 115,3, 112,7, 112,4, 112,0, 109,7, 109,6, 109,4, 102,8, 101,7, 93,8, 80,1, 58,6, 37,1; MS (ES+) m/z 448,2 (M+1).

Ejemplo 1.27

Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'-(1'H)-ona



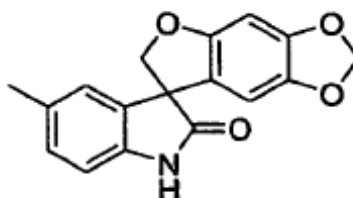
5

A una solución de 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,31 g, 2,72 mmol) en acetato de etilo (50,0 ml) se añadió tributilfosfina (0,82 g, 4,07 mmol). Una solución de azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,94 g, 4,07 mmol) en acetato de etilo (45,0 ml) se añadió a la mezcla de reacción de más arriba durante un período de 5 minutos. Después de agitar durante 10 minutos bajo N_2 , la reacción se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (60,0 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con solución de ácido clorhídrico 1,0 N (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (10-50%) para proporcionar el compuesto del título (0,98 g, 78% de rendimiento): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,497,25 (m, 10H), 7,02, (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,86 (d, 2H), 4,82 (ABq, 2H), 2,20 (s, 3H).

15

Ejemplo 1.28

Síntesis de 5'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'-(1'H)-ona

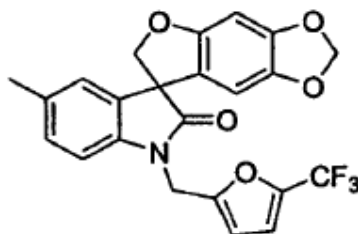


[0452] Un recipiente de hidrogenación de acero inoxidable se cargó sucesivamente con 1'-(difenilmetil)-5'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'-(1'H)-ona (0,90 g, 1,95 mmol), ácido acético glacial (50,0 ml) e hidróxido de paladio (0,10 g, 1,35 mmol, 20 % en peso sobre carbón). El recipiente se enjuagó con nitrógeno, se selló, después se calentó hasta 60 °C y se colocó bajo 120 Psi de H_2 . Después de 4 días de agitar, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con agua (6 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (40-50%) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 43%): mp 269-271 °C; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,45 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,87 (d, 2H), 4,64 (ABq, 2H), 2,17 (s, 3H); MS (ES+) m/z 296,28 (M + 1).

25

Ejemplo 1.29

Síntesis de 5'-metil-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'-(1'H)-ona

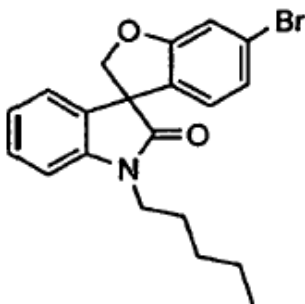


30

A una suspensión de hidruro de sodio (0,03 g, 0,63 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral) en N,N-dimetilformamida (5,00 ml) se añadió lentamente una solución de 5'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,10 g, 0,33 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,00 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 15 minutos a 0 °C, se añadió una solución de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano (0,11 g, 0,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (40,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se desactivó con agua (20,0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50,0 ml) y solución salina (2 x 25,0 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (15-50%) para proporcionar el compuesto del título (0,11 g, 77% de rendimiento): mp 96-98 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,88 (d, 2H), 4,96 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H), 2,29 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 444,2 (M + 1).

Ejemplo 1.30

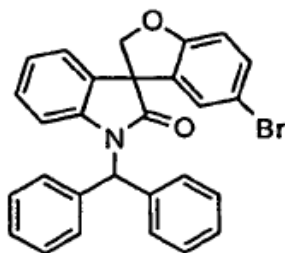
Síntesis de 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 82% de rendimiento as un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (td, 1H), 7,157,14 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 3,89-3,64 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 176,6, 161,6, 142,5, 132,1, 129,1, 128,4, 124,4, 123,9, 123,3, 122,8, 114,1, 108,8, 80,4, 57,6, 40,4, 29,0, 27,1, 22,3,14,0; MS (ES⁺) m/z 386,3 (M + 1), 388,3 (M + 1).

Ejemplo 1.31

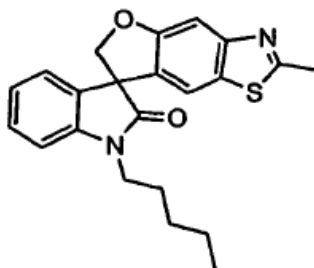
Síntesis de 5-bromo-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (72%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,437,25 (m, 11H), 7,14-6,93 (m, 4H), 6,83 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 4,73 (d, 1H); MS (ES⁺) m/z 484,4 (M + 1), 482,4 (M + 1).

Ejemplo 1.32

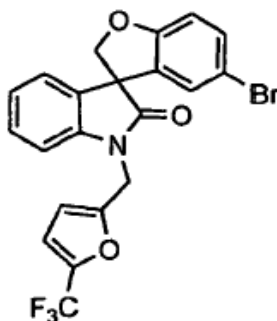
Síntesis de 2-metil-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(hidroximetil)-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (50%) como un sólido blanco: mp 105-107 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, 1H), 7,28 (dt, 1H), 7,02-6,92 (m, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,92-1,71 (m, 2H), 1,54-1,34 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ¹³CRMN (75 MHz, CDCl₃) δ 176,7, 169,2, 160,2, 149,2, 142,7, 138,3, 132,7, 129,0, 128,6, 123,5, 122,7, 122,1, 120,2, 108,6, 108,3, 80,1, 58,1, 40,7, 29,1, 27,0, 22,5, 20,2, 14,1; MS (ES+) m/z 379,5 (M + 1).

10 Ejemplo 1.33

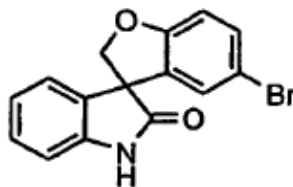
Síntesis de 5-bromo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(hidroximetil)-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (30%) como un sólido blanco: mp 143-145 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,357,27 (m, 2H), 7,17-6,98 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,78-6,73 (m, 2H), 6,40 (d, 1H), 5,07-4,87 (m, 3H), 4,69 (d, 1H); MS (ES+) m/z 464,2 (M + 1), 466,2 (M + 1).

Ejemplo 1.34

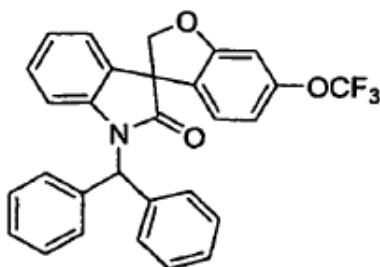
20 Síntesis de 5-bromo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (25%) como un sólido blanco: mp 225-228 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,65 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,24 (dt, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,99-6,88 (m, 3H), 6,83 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,69 (d, 1H); MS (ES+) m/z 316,1 (M + 1), 318,1 (M + 1).

Ejemplo 1.35

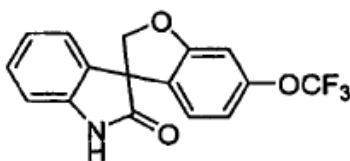
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución de 1-(difenilmetil)-3-(hidroximetil)-3-[2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (17,3 mmol) en THF anhidro (200 ml) se añadió trifenilfosfina (6,34 g, 24,2 mmol) seguido por azodicarboxilato de dietilo (4,39 ml, 24,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se desactivó con cloruro de amonio saturado (40,0 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/4) para dar el compuesto del título (6,00 g, 71%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,456,51 (m, 18H), 5,08 (d, 1H), 4,81 (d, 1H); MS (ES+) m/z 488 (M + 1).

10 Ejemplo 1.36

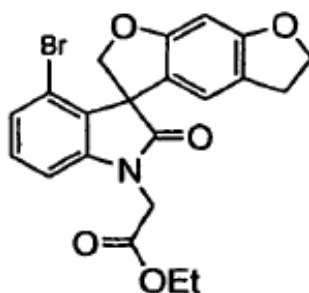
Síntesis de 6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una suspensión de 1'-(difenilmetil)-6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (6,00 g, 12,3 mmol) en metanol (100 ml) y ácido acético (1,00 ml) se añadió 10 % paladio sobre carbono (0,65 g, 0,62 mmol), y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente bajo 130 psi de hidrógeno durante 5 días. La mezcla de la reacción se filtró sobre celite y el filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía flash eluyendo con 30% acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (2,95 g, 75%) como un sólido blanco: mp 180-182 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,19 (s, 1H), 7,296,92 (m., 4H), 6,86-6,64 (m, 3H), 5,03 (d, 1H), 4,75 (d, 1H); ¹³C RMN(75 MHz, CDCl₃) δ 179,9, 161,9, 150,6, 132,3, 129,4, 127,4, 125,6, 124,3, 124,2, 123,8, 120,5, 114,1, 110,7, 104,3, 80,8, 58,2; MS (ES+) m/z 322 (M + 1).

15 Ejemplo 1.37

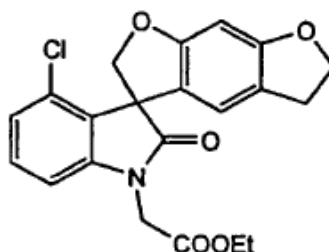
Síntesis de (4'-bromo-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando [4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (41%) como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 445,5 (M + 1).

25 Ejemplo 1.38

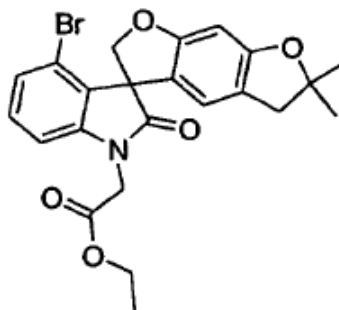
Síntesis de (4'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando [4-cloro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 63% de rendimiento como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 400,8 (M+1).

Ejemplo 1.39

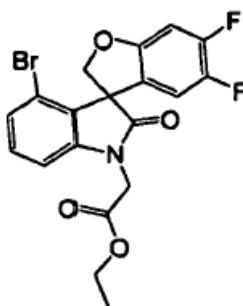
Síntesis de (4'-bromo-6,6-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando [4-bromo-3-(6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 52% de rendimiento: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,227,10 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,0 (d, 1H); 4,86 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (t, 3H); MS (ES+) m/z 472,5 (M + 1), 474,5 (M + 1).

Ejemplo 1.40

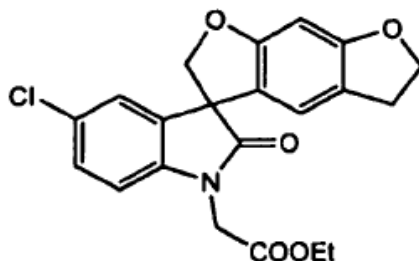
Síntesis de (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando [4-bromo-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 81% de rendimiento: MS (ES+) m/z 438,4 (M + 1), 440,4 (M + 1).

Ejemplo 1.41

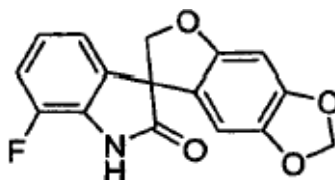
Síntesis de (5'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando etil [5-cloro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato para reemplazar 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 90% de rendimiento como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 400,8 (M+1).

Ejemplo 1.42

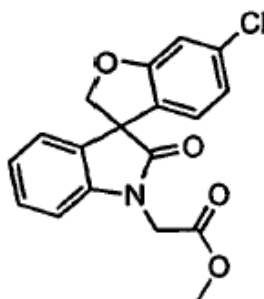
Síntesis de 7'-fluoroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una solución de 7-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (2,00 g, 7,00 mmol) y paraformaldehído (2,10 g, 61,0 mmol) en THF (50 ml) se desgasificó haciendo burbujear argón durante una hora, seguido por la adición lenta de diisopropilamida de litio (48,8 ml, solución 0,50 M fabricada recientemente, 25 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se desactivó con cloruro de amonio saturado (50,0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo anhidro (50 ml) seguido por la adición de tributilfosfina (2,10 ml, 8,00 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (1,90 g, 8,00 mmol) a 0°C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se desactivó con cloruro de amonio saturado (30,0 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol (70,0 ml) seguido por la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio (30,0 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo a 100°C durante una hora. Después de enriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/5) para dar el compuesto del título (0,27 g, 17%): 1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 7,177,08 (m, 1H), 7,00-6,88 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,92-5,85 (m, 2H), 4,74 (d, 1H), 4,62 (d, 1H).

Ejemplo 1.43

Síntesis de (6-cloro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de metilo

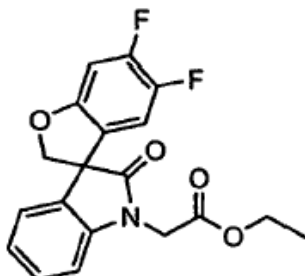


Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando [3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo para reemplazar 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el

compuesto del título en 74% de rendimiento como un sólido incoloro: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (dt, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,81-6,74 (m, 3H), 5,03 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,65 (d, 1H); 4,44 (d, 1H), 3,75 (s, 3H); MS (ES+) m/z 344,5 (M + 1), 346,5 (M + 1).

Ejemplo 1.44

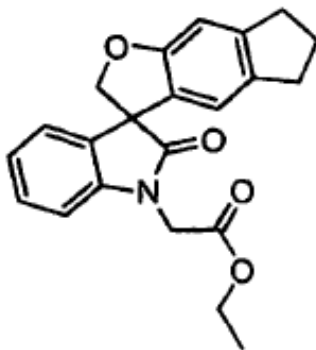
- 5 Síntesis de (5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando [3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 46% de rendimiento como un aceite amarillo claro: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (dt, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,08 (dt, 1H), 6,81-6,71 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,37 (d, 4,24 (q, 7,1 Hz), 1,28 (t, 3H); MS (ES+) m/z 360,5 (M + 1).

Ejemplo 1.45

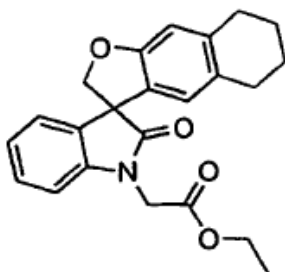
- Síntesis de (2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[indeno[5,6-b]furan-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



A una solución de [3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo (4,20 mmol) en THF anhidro (60,0 ml) se añadió trifenilfosfina (1,43 g, 5,46 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,95 g, 5,46 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se desactivó con cloruro de amonio saturado (20,0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/4) para dar el compuesto del título (0,25 g, 16 % en res etapas): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (td, 1H), 7,227,17 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,24 (q, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,29 (t, 3H); MS (ES+) m/z 364 (M + 1).

Ejemplo 1.46

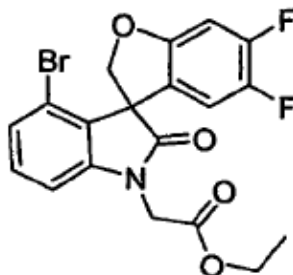
- Síntesis de (2-oxo-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-nafto[2,3-b]furan]-1(2H)-il)acetato de etilo



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1.45, y haciendo variaciones no críticas utilizando [3-(hidroximetil)-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar [3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, el compuesto del título se obtuvo (24 % en tres etapas): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (td, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,52 (ABq, 2H), 4,24 (q, 2H), 2,77-2,51 (m, 4H), 1,77-1,64 (m, 4H), 1,29 (t, 3H); MS (ES+) m/z 378 (M + 1).

Ejemplo 1.47

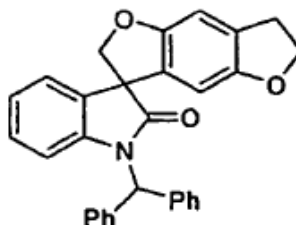
Síntesis de (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1.45, y haciendo variaciones no críticas utilizando [4-bromo-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar [3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, el compuesto del título se obtuvo (41%): mp 133-134 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,267,15 (m, 3 H), 6,78-6,58 (m, 2H), 5,08 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,24 (q, 2H), 1,29 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,5, 166,8, 157,1, 143,7, 130,7, 129,0, 127,8, 120,0, 111,8, 111,6, 107,5, 99,8, 99,5, 62,2, 59,1, 41,7, 14,1; MS (ES+) m/z 438 (M + 1), 440 (M + 1), 460 (M + 23), 462 (M + 23).

Ejemplo 1.48

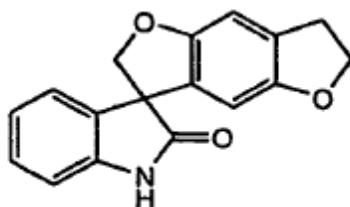
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (43%): MS (ES+) m/z 446,4 (M + 1).

Ejemplo 1.49

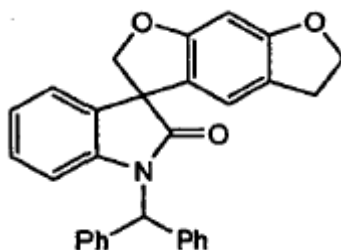
Síntesis de 6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Una mezcla de 1'-(difenilmetil)-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,29 g, 0,65 mmol) y hidróxido de paladio (0,10 g, 20% sobre carbón activado) en ácido acético (20,0 ml) se hidrogenó a 60°C bajo presión normal de hidrógeno durante 20 horas. La mezcla de la reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetona (50,0 ml). El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,13 g, 69%): MS (ES+) m/z 280,2 (M + 1).

Ejemplo 1.50

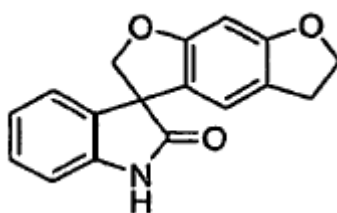
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 10 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (51%) como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 446,3 (M + 1).

Ejemplo 1.51

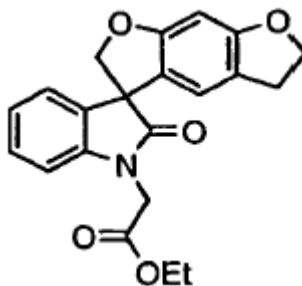
- 15 Síntesis de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 20 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1.49, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1'-(difenilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 1'-(difenilmetil)-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (68%): mp 208-210 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 7,396,76 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,68 (ABq, 2H), 4,45 (t, 2H), 2,92 (t, 2H); MS (ES+) m/z 280,2 (M + 1).

Ejemplo 1.52

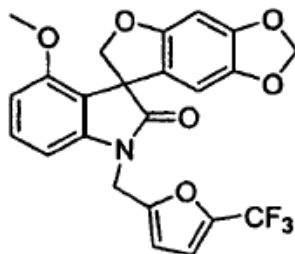
Síntesis de (2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



Una mezcla de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]2'(1'H)-ona (0,28 g, 1,00 mmol), 2-bromoacetato de etilo (0,17 g, 1,00 mmol) y carbonato de cesio (0,98 g, 3,00 mmol) en acetona (20,0 ml) se agitó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,23 g, 63%) como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 366,4 (M+1).

Ejemplo 1.53

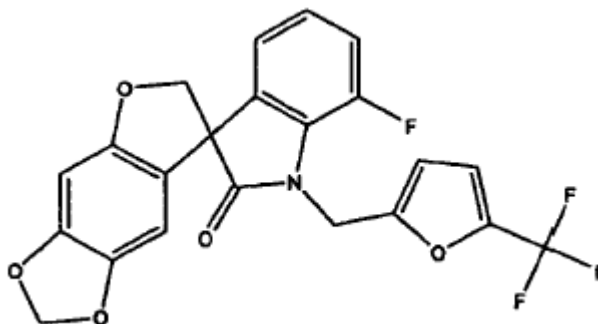
Síntesis de 4'-metoxi-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metoxi-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (33%) como un sólido blanco: mp 149-153 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32 7,24 (m, 1H), 6,82-6,62 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,87 (ABq, 2H), 4,92 (ABq, 2H), 4,82 (ABq, 2H), 3,70 (s, 3H); MS (ES+) m/z 460,3 (M + 1).

Ejemplo 1.54

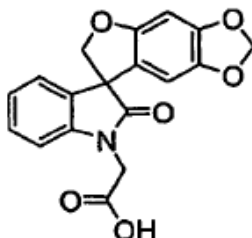
Síntesis de 7'-fluoro-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 7-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (32%) como un sólido blanco: mp 116-118 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 6,88 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,90 (d, 2H), 5,07 (q, 2H), 4,75 (dd, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176,9, 155,8, 154,1, 149,1, 148,8, 145,6, 142,4, 140,9, 140,3, 139,2, 139,2, 135,2, 135,2, 128,5, 128,4, 124,9, 128,4, 124,9, 124,8, 124,7, 121,2, 120,4, 120,4, 119,8, 117,6, 117,2, 117,0, 114,5, 114,5, 109,5, 103,2, 102,0, 93,8, 80,1, 58,3, 58,2, 39,0, 38,9; MS (ES+) m/z 448,3 (M + 1).

Ejemplo 2

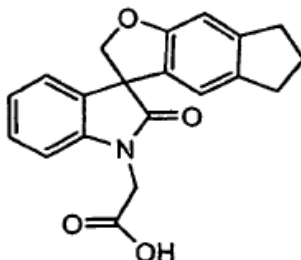
Síntesis de ácido (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético



5 A una suspensión de (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo (10,5 g, 24,5 mmol) en THF (200 ml) y agua (100 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (3,98 g, 95,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se neutralizó con HCl 4 M (15,0 ml). El residuo obtenido al eliminar el disolvente se acidificó por la adición de HCl 4 M (6,2 ml) hasta pH 3. El sólido se filtró, se lavó con agua y hexano, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (8,48 g, 87%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,327,06 (m, 4H), 6,79 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,84 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,69-4,63 (m, 2H), 4,45 (m, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8,171,8,155,8, 149,0, 142,4, 141,2, 132,0, 129,0, 124,1, 124,0, 119,2, 108,3, 103,4, 101,5,93,5,80,2,58,2, 41,1; MS (ES-) m/z 338,2 (M-1).

Ejemplo 2.1

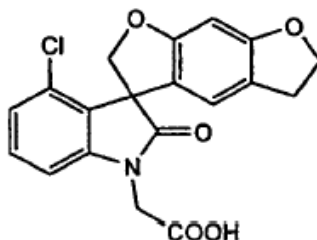
Síntesis de ácido (2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[indeno[5,6-b]furan-3,3'-indol]-1'(2'H)-il) acético



15 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 2, y haciendo variaciones no críticas utilizando (2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiroindeno[5,6-b]furan-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo para reemplazar (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en 74% de rendimiento; MS (ES-) m/z 354 (M -1).

Ejemplo 2.2

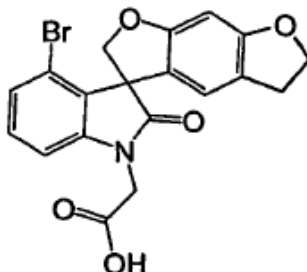
Síntesis de (4'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)ácido acético



25 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 2, y haciendo variaciones no críticas utilizando (4'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo para reemplazar (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en 92% de rendimiento como un sólido incoloro: mp 228-229 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,267,21 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,93 (dd, 2H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 3H), 2,95 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 170,9, 162,1, 162,1, 143,1, 131,7, 130,0, 128,6, 124,7, 119,6, 118,7, 117,0, 106,7, 92,8, 77,2, 72,3, 58,1, 41,2, 28,9; MS (ES-) m/z 370,4 (M-1).

Ejemplo 2.3

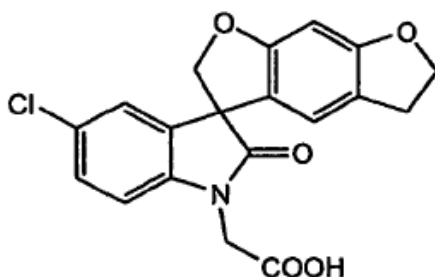
Síntesis de ácido (4'-bromo-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético



5 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 2, y haciendo variaciones no críticas utilizando (4'-bromo-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo para reemplazar (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (98%) como un sólido incoloro: MS (ES-) m/z 415,2 (M-1).

Ejemplo 2.4

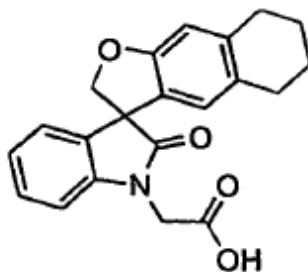
Síntesis de ácido (5'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético



10 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 2, y haciendo variaciones no críticas utilizando (5'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo para reemplazar (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en 98% de rendimiento como un sólido incoloro.: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,277,25 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,93 (dd, 2H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 3H), 2,95 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8,170,9,162,1,162,1,143,1,131,7,130,0, 128,6, 124,7, 119,6, 118,7, 117,0, 106,7, 92,8, 77,2, 72,3, 58,1, 41,2, 28,9; MS (ES-) m/z 370,4 (M-1).

Ejemplo 2.5

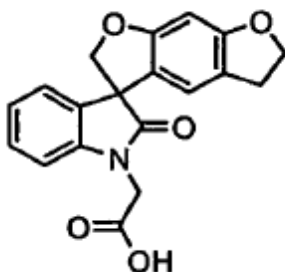
Síntesis de ácido (2-oxo-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-nafto[2,3-b]furan]-1(2H)-il)acético



20 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 2, y haciendo variaciones no críticas utilizando (2-oxo-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-nafto[2,3-b]furan]-1(2H)-il)acetato de etilo para reemplazar (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (99%): MS (ES-) m/z 348 (M - 1).

Ejemplo 2.6

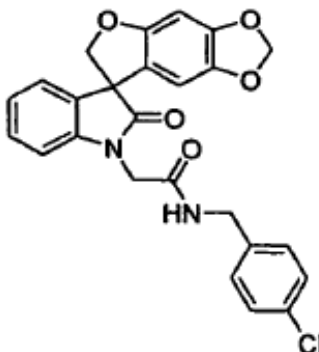
Síntesis de ácido (2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético



5 Una mezcla de (2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo (0,23 g, 0,63 mmol) y LiOH (0,10 g, 4,20 mmol) en MeOH/H₂O (1/1, 20,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se acidificó con HCl 0,1 M hasta pH 2-3. El sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del título (0,15 g, 70%): MS (ES-) m/z 336,3 (M-1).

Ejemplo 3

Síntesis de N-(4-clorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida



10 A. Preparación de solución de stock de (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetilcarbonato de isobutilo

A una solución de ácido (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético (0,30 g, 0,88 mmol) en diclorometano (12,5 ml) se añadió N-metilmorfolina (0,09 g, 0,88 mmol) e clorocromato de iso-butilo (0,12 g, 0,88 mmol) en gotas a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas y a temperatura ambiente durante 3 horas. Se utilizó la mezcla como un anhídrido mixto para la formación de amida de la siguiente etapa.

15 B. Síntesis de N-(4-clorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida

A la solución de stock anterior de anhídrido mixto (2,50 ml, 0,18 mmol) se añadió una solución de 4-clorobenzilamina en diclorometano (0,35 ml, 0,50 M, 0,18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas, se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado y agua. Después de la eliminación del disolvente, se añadió dietil éter y el precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (0,04 g, 46%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,396,97 (m, 8H), 6,49 (s, 1H), 6,29 (br, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,85 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,53-4,29 (m, 4H); MS (ES+), m/z 485,2 (M + 23).

Ejemplo 3.1

25 Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando condiciones similares según lo que se describe en el Ejemplo 3. Los números de compuesto detallados más abajo no corresponden a los números de compuesto proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
1	N-(3-fluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	433,2

ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
2	N-butil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	395,2
3	1'-(2-oxo-2-piperidin-1-ilet)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	407,2
4	N-butil-N-metil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	409,3
5	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-fenilacetamida	415,2
6	N-(4-fluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	433,3
7	N-(3-fluorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	447,3
8	N-(3-clorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	449,2
9	N-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	433,3
10	N-(2-etilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	443,2
11	N-(4-etilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	443,3
12	N-(3-metilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	429,3
13	N-(2,3-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	443,3
14	N-(3,5-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	443,4
15	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-pentilacetamida	409,4
16	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-propilacetamida	381,3
17	N-isopropil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	381,4
18	N-(3-metilbutil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	409,3
19	N-isobutil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	395,3
20	N-hexil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	423,4
21	N-ciclohexil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	421,4
22	N-ciclopentil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	407,3
23	N-heptil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	437,5

ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
24	N-(2-clorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	463,2
25	N-(2,6-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	443,3
26	N-(2-metoxifenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	445,3
27	N-[(5-metil-2-furil)metil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	433,2
28	N-etil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	367,4
29	N-metil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	353,3
30	N-(2-fluorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	447,2
31	N-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	473,3
32	N-(2-etoxietil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	411,3
33	N-(4-metoxibenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	459,3
34	N-(2,4-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	443,3
35	N-(3-isopropoxipropil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	439,4
36	N-(2-furilmetil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	419,3
37	N-(ciclohexilmetil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	435,3
38	N-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	447,3
39	N-(4-metoxifenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	445,3
40	N-ciclobutil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	393,4
41	N-(2,5-difluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	451,3
42	N-benzil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	429,3
43	N-(ciclopropilmetil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	393,2
44	N-butil-N-etil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	423,3
45	N-octil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	451,2

ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
46	N-(3,3-dimetilbutil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	423,2
47	N-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	463,1
48	N-(3-metoxifenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	445,0
49	N-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo(2,3-f)[1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	447,0
50	N-(3,4-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	443,1
51	N-(3-clorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	463,1
52	N-(3-metoxibenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	459,1
53	N-(3,4-difluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	451,1
54	N-(3-metilbenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	443,1
55	N-(2-metoxibenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	459,2
56	N-(4-isopropilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	457,2
57	N-(2,3-difluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	451,1
58	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmemil)acetamida	423,1
59	N-[2-(4-metilfenil)etil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	457,1
60	N-[2-(3-clorofenil)etil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	477,1
61	N-(4-cianofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	440,1
62	N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	455,1
63	N-(2-metoxietil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	397,1
64	N-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	473,1
65	N-(2-cianoetil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	392,1
66	N-(2,4-diclorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	497,0
67	N-(3,5-difluorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	465,0

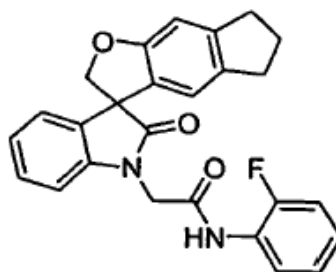
ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
68	N-(2,4-difluorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	465,0
69	N-(2-metilbenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	443,1
70	N-(3,4-difluorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	465,1
71	N-(2,5-difluorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	465,1
72	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N,N-dipropilacetamida	423,2
73	N,N-dibutil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	451,2
74	N-(2,6-difluorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	465,1
75	N-[2-(metiltio)fenil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	461,1
76	N-(2-isopropilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	457,2
77	N-(4-bromofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	493,0
78	N-(4-clorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	449,0
79	N-(2,4-diclorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	483,0
80	N-(3,5-diclorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	483,1
81	N,N-dietil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	395,1
82	N-metil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-fenilacetamida	429,1
83	N-(4-hidroxibutil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	411,1
84	N-alil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	379,1
85	N-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	447,1
86	N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	473,1
87	N-ciclopropil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	379,1
88	N-(2-ciclopropiletil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	407,2
89	N-(3,4-diclorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	497,1

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
90	N-(2,3-diclorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	497,1
91	N-(2,5-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	443,1
92	N-(3,4-diclorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	483,3
93	N,N-dimetil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	367,2
94	N-metil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]'(2'H)-il)-N-(2-feniletíl)acetamida	457,2
95	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fenilpropil)acetamida	457,2
96	N-[(1R)-1-ciclohexiletíl]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	449,2
97	N-[(1S)-1-ciclohexiletíl]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	449,2
98	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-piperidin-1-iletíl)acetamida	451,4
99	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida	483,1
100	N-(3-cianofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	440,1
101	1'-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	409,1
102	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-feniletíl)acetamida	443,1
103	N-(4-bromo-2-clorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	527,0
104	N-(2-bifenil-4-iletíl)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	519,2

Ejemplo 3.2

Síntesis de N-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[indeno[5,6-b]furan-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida

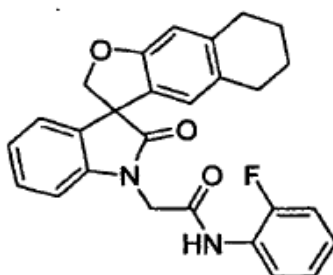


- 5 A una solución de ácido 2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[indeno[5,6-b]furan-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético (0,18 g, 0,54 mmol) en cloroformo (5,00 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,09 ml, 1,07 mmol) con una gota de DMF. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas, y se evaporó bajo vacío reducido hasta sequedad. Al residuo anterior se añadieron Et 3N (0,66 ml, 4,72 mmol), 2-fluoroanilina (0,10 ml, 1,00 mmol) y THF (5,00 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se evaporó hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en

columna (25% acetato de etilo en hexano) para producir el compuesto del título (0,04 g, 17%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (t, 1H), 8,057,90 (br, 1H), 7,33 (td, 1H), 7,26-6,96 (m, 6H), 6,83 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 2,85 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,12-1,94 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 178,6,165,0,159,8,146,9,141,5,137,5, 132,5, 129,2, 126,3, 125,2, 124,8, 124,4, 124,3, 121,9, 118,9, 115,2, 114,9, 109,0, 106,8, 79,9, 58,2, 45,3, 33,2, 32,0, 26,1; MS (ES+) m/z 429 (M + 1), 451 (M + 23).

Ejemplo 3.3

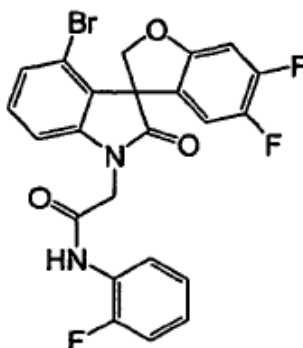
Síntesis de N-(2-fluorofenil)-2-(2-oxo-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-nafto[2,3-b]furan]-1(2H)-il)acetamida



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 3.2, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (2-oxo-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-nafto[2,3-b]furan]-1(2H)-il)acético para reemplazar ácido 2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[indeno[5,6-b]furan-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el compuesto del título en 5% de rendimiento: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (t, 1H), 8,047,90 (br, 1H), 7,33 (td, 1H), 7,26-6,97 (m, 6H), 6,69 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 2,81-2,45 (m, 4H), 1,82-1,60 (m, 4H); MS (ES+) m/z 443 (M + 1), 465 (M + 23).

Ejemplo 3.4

Síntesis de 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida



A. Síntesis de ácido 14'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético

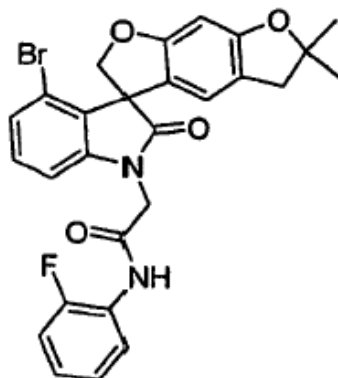
Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 2, y haciendo variaciones no críticas utilizando (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo para reemplazar (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en 100% de rendimiento. El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

B. Síntesis de 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida

A una solución de ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético (0,24 g, 0,59 mmol) y cloruro de oxalilo (0,15 ml, 1,76 mmol) en tolueno (7,00 ml) se añadió una gota de DMF y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (5,00 ml) y se añadió 2-fluoroanilina (0,18 ml, 1,89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió más diclorometano (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/5) para dar el compuesto del título (0,23 g, 76%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (t, 1H), 7,80 (br, 1H), 7,277,17 (m, 2H), 7,16-7,03 (m, 3H), 6,97-6,88 (m, 1H), 6,78-6,60 (m, 2H), 5,08 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,49 (d, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,1, 163,9, 157,8, 143,6, 131,0, 128,8, 128,1, 124,7, 121,8, 120,0, 115,0, 111,6, 108,1, 99,8, 77,5, 59,2, 44,7; MS (ES+) m/z 503,4 (M+1), 505,4 (M+1).

Ejemplo 3.5

Síntesis de 2-(4'-bromo-6,6-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida



- 5 A. Síntesis de ácido (4'-bromo-6,6-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético

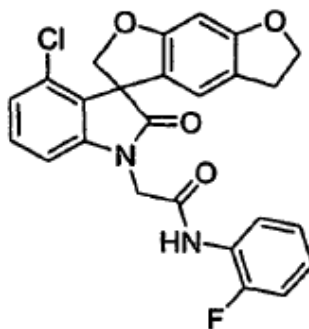
Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 2, y haciendo variaciones no críticas utilizando (4'-bromo-6,6-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo para reemplazar (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título. El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

- 10 B. Síntesis de 2-(4'-bromo-6,6-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida

Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 3.4B, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (4'-bromo-6,6-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el compuesto del título (61% para dos etapas): MS (ES+) m/z 537,4 (M + 1), 539,4 (M + 1).

Ejemplo 3.6

Síntesis de 2-(4'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida

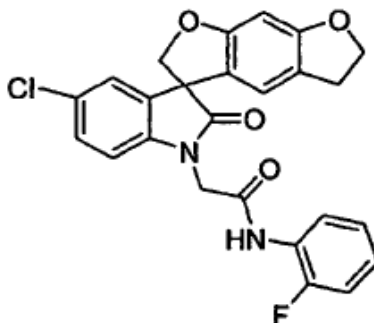


Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 3.4B, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (4'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el compuesto del título (69% como un sólido incoloro: mp 243-245 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (t, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,96 (dd, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,57-4,53 (m, 3H), 2,97 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,2, 164,4, 162,2, 162,1, 143,2, 131,6, 130,2, 128,5, 125,2, 125,1, 124,9, 124,6, 121,9, 119,7, 118,6, 116,8, 115,1, 114,8, 107,3, 92,9, 77,2, 72,4, 58,2, 44,9, 28,9; MS (ES+) m/z 465,5 (M + 1).

Ejemplo 3.7

Síntesis de
fluorofenil)acetamida

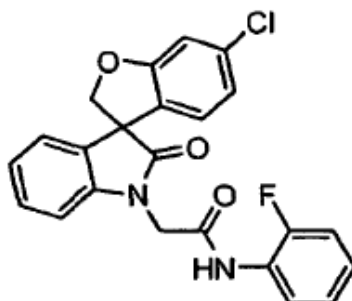
2-(5'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-



5 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 3.4B, y haciendo variaciones no críticas
utilizando ácido (5'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para
reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el
compuesto del título (91%) como un sólido incoloro: mp 229-230 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (t, 1H), 7,88
(s, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,70-
10 4,66 (m, 2H), 4,56-4,43 (m, 3H), 2,99 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 170,9, 162,1, 162,1, 143,1, 131,7,
130,0, 128,6, 124,7, 119,6, 118,7, 117,0, 106,7, 92,8, 77,2, 72,3, 58,1, 41,2, 28,9; MS (ES+) m/z 465,4 (M + 1).

Ejemplo 3.8

Síntesis de 2-(6-cloro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida

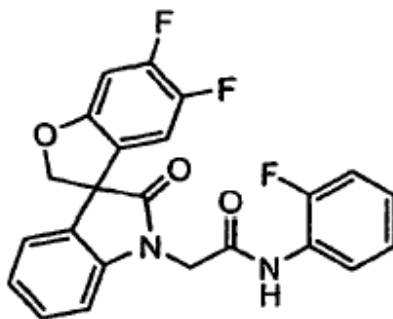


15 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 3.4B, y haciendo variaciones no críticas
utilizando ácido (6-cloro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-
difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el compuesto del título (10%) como un
sólido blanco: mp 70-75 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (t, 1H), 7,99 (br, 1H), 7,32 (dt, 1H), 7,196,93 (m, 7H),
6,80 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,50 (d, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7,
164,6, 161,4, 141,4, 135,5, 131,6, 129,4, 127,3, 125,2, 125,0, 124,7, 124,6, 124,4, 124,3, 124,1, 121,9, 121,8, 115,1,
20 114,8, 111,3, 109,0, 80,3, 57,6, 44,9; MS (ES+)

m/z 423.4 (M + 1).

Ejemplo 3.9

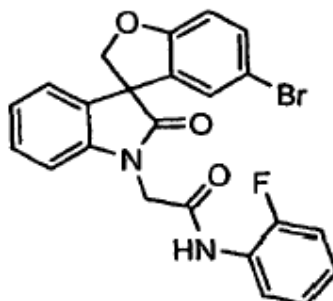
Síntesis de 2-(5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 3.4B, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el compuesto del título (35%) como un sólido blanco: mp 97-100 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,208,10 (m, 2H), 7,31 (dt, 1H), 7,19-7,00 (m, 5H), 6,95 (d, 1H), 6,77-6,40 (m, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,51 (d, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 164,3, 141,4, 131,2, 129,7, 125,6, 125,5, 125,3, 125,2, 125,1, 124,7, 124,4, 124,1, 121,8, 115,1, 114,9, 112,1, 111,8, 109,1, 100,3, 100,0, 80,7, 57,9; MS (ES+) m/z 425,5 (M + 1).

Ejemplo 3.10

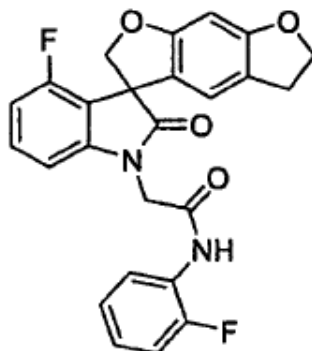
Síntesis de 2-(5-bromo-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 3.4B, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (5-bromo-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el compuesto del título (94%) como un sólido amarillo claro: mp 100-103°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (dd, 1H), 7,92 (br, 1H), 7,397,31 (m, 2H), 7,22-7,01 (m, 6H), 6,91 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,57 (d, 1H); MS (ES+) m/z 467,3 (M + 1).

Ejemplo 3.11

Síntesis de 2-(4'-fluoro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida

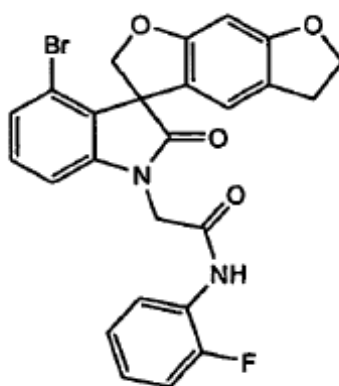


Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 3.4B, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (4'-fluoro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el

compuesto del título: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (t, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,29 (dt, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 6,81-6,75 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,95-4,87 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,55-4,44 (m, 3H), 2,98 (t, 2H); MS (ES+) m/z 449,5 (M + 1)

Ejemplo 3.12

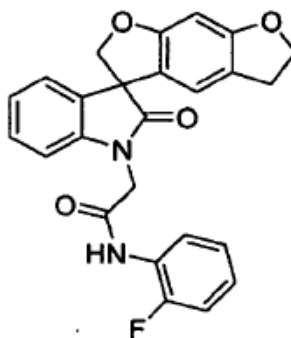
- 5 Síntesis de 2-(4'-bromo-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida



- 10 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 3.4B, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (4'-bromo-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el compuesto del título (75%) como un sólido incoloro: mp 245-246 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,20-7,03 (m, 5H), 6,92 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,55-4,43 (m, 3H), 2,97 (t, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 178,3, 164,3, 162,4, 162,2, 143,4, 130,4, 130,0, 128,0, 125,5
15 125,2, 124,7, 121,9, 120,0, 119,7, 118,6, 116,7, 115,1, 114,8, 107,8, 92,8, 77,2, 72,4, 59,1, 44,9, 28,9; MS (ES+) m/z 509 (M + 1), 511 (M + 1).

Ejemplo 3.13

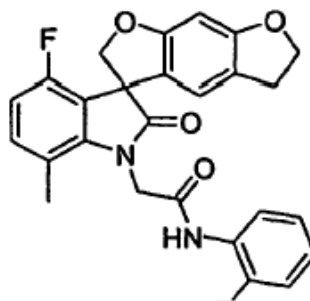
Síntesis de N-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida



- 20 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 3.4B, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el compuesto del título (68%) como un sólido blanco: mp 210-212 °C; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,18 (s, 1H), 8,177,67 (m, 1H), 7,55-6,90 (m, 7H), 6,54 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,68 (m, 4H), 4,46 (t, 2H), 2,93 (t, 2H); MS (ES+) m/z 431,4 (M + 1).

Ejemplo 3.14

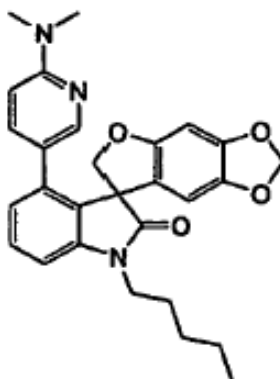
- 25 Síntesis de 2-(4'-fluoro-7'-metil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 3.4B y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (4'-fluoro-7'-metil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)acético, se obtuvo el compuesto del título (21%) como un sólido blanco: mp 250-255 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, 1H), 7,997,69 (m, 1H), 7,36-7,01 (m, 4H), 6,74 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,90 (d, 2H), 4,88 (t, 2H), 4,76 (ABq, 2H), 3,30 (s, 3H); MS (ES+) m/z 463,4 (M + 1).

Ejemplo 4

Síntesis de 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Un frasco seco para horno se cargó con ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico (37,0 mg, 0,17 mmol), Pd (PPh₃)₄ (13,5 mg, 0,012 mmol) seguido por enjuague con nitrógeno. Al frasco se añadió una solución de 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (50,0 mg, 0,12 mmol) en dioxano anhidro (2,00 ml) seguido por la adición de Na₂CO₃ 2,0 M (0,24 ml). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (2,00 ml), se lavó con cloruro de amonio saturado (2,00 ml), y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir los compuestos del título: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,87 (dd, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,88 (d, 2H), 4,56 (ABq, 2H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,05 (s, 6H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,39-1,35 (m, 4H), 0,90 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 158,3, 156,1, 148,8, 147,3, 142,9, 142,0, 137,8, 137,2, 129,9, 128,9, 125,6, 122,0, 121,0, 107,6, 104,3, 102,5, 101,5, 93,6, 77,8, 58,5, 40,5, 38,2, 29,1, 27,2, 22,4, 14,0; MS (ES+, m/z) 472,0 (M + 1).

Ejemplo 4.1

Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando condiciones similares según lo que se describe en el Ejemplo 4. Según lo observado previamente, los números de compuesto detallados más abajo no corresponden a los números de compuesto proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
105	4'-(3,5-dimetoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	488,4
106	4'-(4-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	447,3
107	4'-(3,5-diclorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	496,3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
108	4'-[4-(dimetilamino)fenil]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	471,3
109	1'-pencil-4'-(3,4,5-trimetoxifenil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	518,3
110	4-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)benzocitrilo	453,3
111	4'-dibenzo[b,d]furan-4-il-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	518,3
112	4'-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	508,4
113	4'-(2-metoxipirimidin-5-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	460,3
114	4'-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	490,4
115	4-(2'-oxo-1'-pencil)-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)benzamida	471,3
116	4'-[4-[(dimetilamino)metil]fenil]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	484,6
117	4'-(1-benzofuran-2-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'h)-ona	467,5
118	4'-(6-metoxipiridin-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,5
119	N,N-dimetil-4-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)benzamida	498,6
120	4'-dibenzo[b,d]tien-4-il-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	533,6
121	3-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)benzocitrilo	452,5
122	1'-pencil-4'-piridin-3-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	428,5
123	4'-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	475,5
124	1'-pencil-4'-[2-(trifluorometoxi)fenil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	511,5
125	4'-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	563,5
126	1'-pencil-4'-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	496,5
127	4'-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	475,5
128	4'-(4-etoxi-3-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	489,5
129	4'-(1-benzotien-2-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	483,6

ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
130	4'-isobutil-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	407,5
131	1'-pencil-4'-[4-(trifluorometoxi)fenil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	511,5
132	4'-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	475,5
133	4'-(1,3-benzodioxol-5-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	471,5
134	1'-pencil-4'-fenilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	427,5
135	1'-pencil-4'-[2-(trifluorometil)fenil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	495,5
136	4'-(4-clorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	461,9
137	4'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	485,5
138	1'-pencil-4'-quinolin-3-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	478,5
139	4'-(3,5-difluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	463,5
140	4'-isoquinolin-4-il-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	478,5
141	4'-(6-metoxipiridin-2-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,5
142	4'-(1H-indol-5-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	466,5
143	N-[2-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)fenil]acetamida	484,5
144	4'-(4-fluoro-2-metilfenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	459,5
145	1'-pencil-4'-quinolin-6-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	478,5
146	N-[4-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)fenil]metanosulfonamida	520,6
147	4'-(5-cloro-2-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	492,0
148	1'-pencil-4'-[3-(trifluorometoxi)fenil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	511,5
149	1'-pencil-4'-[4-fenoxifenil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	519,6
150	4'-(2,4-dimetoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	487,5
151	4'-(3-furil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	417,5

ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
152	4'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	487,5
153	N-[4-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)fenil]acetamida	484,5
154	1'-pencil-4'-[(E)-2-fenilvinil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	453,5
155	4'-(4-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	457,5
156	4'-(6-fluoropiridin-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	446,5
157	4'-(3-cloro-4-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	479,9
158	4'-(3-clorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	461,9
159	4'-(1-benzotien-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	483,6
160	1'-pencil-4'-(2-fenoxifenil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	519,6
161	-4'-(4-isopropoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	485,6
162	4'-[(E)-2-(4-fluorofenil)vinil]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	471,5
163	4'-(6-fluoropiridin-2-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	446,5
164	1'-pencil-4'-[1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	606,7
165	4'-(3-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	445,5
166	4'-(3-acetilfenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	469,5
167	4'-(2-furil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	417,5
168	4'-(4-metilfenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	441,5
169	4'-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	430,5
170	4'-(2,5-difluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	463,5
171	4'-(2-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	445,5
172	4'-(2-clorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	461,9
173	4'-(2,4-difluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	463,5

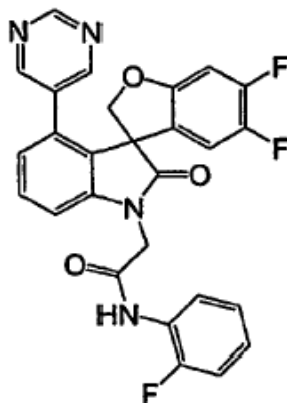
ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
174	4'-(4-morfolin-4-ilfenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	512,6
175	5-metoxi-3-(2'-oxo-1'-pentil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo	596,7
176	1'-pentil-4'-pirimidin-5-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	429,5
177	4-[2-(2'-oxo-1'-pentil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	611,7
178	4'-(2-metoxipiridin-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,5
179	4'-(5-metoxipiridin-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,5
180	4'-(4-butoxi-3-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	517,6
181	1'-pentil-4'-piridin-4-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	428,5
182	1'-pentil-4'-fenoxatin-4-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	549,6
183	4'-[(1Z)-3-cloroprop-1-en-1-il]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	425,9
184	1'-pentil-4'-(3-tienil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	433,5
185	4'-(2,3-dimetoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	487,5
186	4'-(4-butilfenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	483,6
187	4'-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	475,5
188	4'-[3-fluoro-4-(pentiloxi)fenil]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	531,6
189	4'-(2-butoxi-5-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	517,6
190	4'-(3-butoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	499,6
191	4'-(4-butoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	499,6
192	4'-(4-isobutoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	499,6
193	4'-[2-cloro-4-[(3,5-dimetoxibenzil)oxi]fenil]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	628,1
194	4'-[4-(benciloxi)-3-clorofenil]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	568,1
195	4'(1-metil-1H-indol-5-il)-1'pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-3'indol]-2'(1'H)-ona	480,6

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
196	-4'-(4-metoxipiridin-3-il)-1'pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-3'indol]-2'(1'H)-ona	458,5
197	4'-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7-3'indol]-2'(1'H)-ona	473,5

Ejemplo 4.2

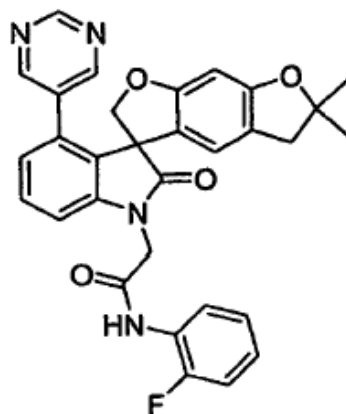
Síntesis de 2-(5,6-difluoro-2'-oxo-4'-pirimidin-5-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida



- 5 A una solución de 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida (0,15 g, 0,30 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (5,00 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,03 g, 0,03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron ácido pirimidina-5-borónico (0,06 g, 0,45 mmol) y carbonato de sodio (0,90 ml de solución 2 M, 1,80 mmol). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo a 120 °C durante 16 horas, se diluyó con acetato de etilo (50,0 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) para dar el compuesto del título (0,13 g, 84%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (s, 1H), 8,298,10 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,16-7,03 (m, 4H), 6,91 (d, 1H), 6,85-6,76 (m, 1H), 6,46-6,37 (m, 1H), 4,85-4,73 (m, 2H), 4,61-4,47 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,1, 163,9, 157,7, 156,4, 155,7, 141,9, 132,9, 130,0, 126,0, 124,7, 121,9, 115,0, 111,6, 109,8, 100,2, 79,4, 57,9, 44,7; MS (ES⁺) m/z 503,5 (M+1).

Ejemplo 4.3

- 15 Síntesis de 2-(6,6-dimetil-2'-oxo-4'-pirimidin-5-il-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida

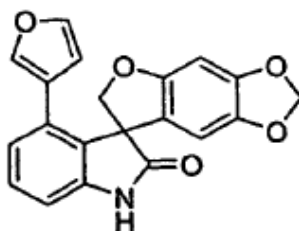


- 20 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4.2, haciendo variaciones utilizando 2-(4'-bromo-6,6-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida para reemplazar 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida, se obtuvo el compuesto del título (95%): mp > 250 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,16-7,03 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,84-4,73 (m, 2H), 4,54 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 2,79 (s, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,4, 164,5, 161,1, 157,4,

155,8, 154,1, 150,8, 141,7, 132,9, 132,2, 131,3, 129,4, 125,9, 125,5, 125,2, 124,7, 121,9, 120,8, 119,3, 118,8, 115,0, 109,5, 93,5, 88,5, 78,9, 58,0, 45,0, 42,0, 28,0, 27,9; MS (ES+) m/z 537,5 (M + 1).

Ejemplo 4.4

Síntesis de 4'-(3-furil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



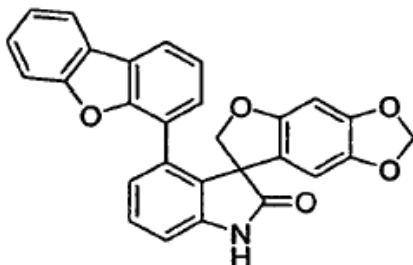
5

Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4, haciendo variaciones utilizando 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido 3-furanborónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (66%) como un sólido incoloro: mp 270-272 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,89 (dd, 2H), 4,68 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 180,4, 156,2, 149,2, 142,9, 142,1, 141,2, 140,4, 131,3, 129,2, 128,5, 125,3, 122,6, 120,6, 111,0, 109,5, 102,9, 101,6, 94,0, 77,2, 59,0; MS (ES+) m/z 348,4 (M + 1).

10

Ejemplo 4.5

Síntesis de 4'-dibenzo[b,d]furan-4-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



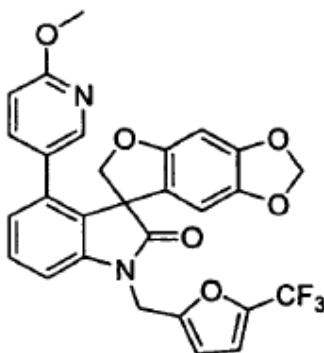
15

Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromoespiro [furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido dibenzo[b,d]furan-4-ilborónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (10%) como un sólido incoloro: mp >230 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,437,42 (m, 3H), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,16 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,69 (d, 2H), 4,41 (ABq, 2H); MS (ES+) m/z 448,5 (M + 1).

20

Ejemplo 4.6

Síntesis de 4'-(6-metoxipiridin-3-il)-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

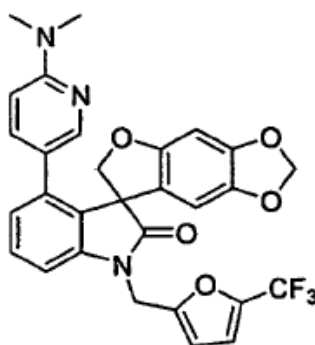


25

- 5 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (51%) como un sólido incoloro: mp 174-176 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,89,6,86 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,17 (d, 2H), 5,87 (d, 2H), 4,99 (ABq, 2H), 4,56 (ABq, 2H), 3,90 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 163,5, 158,4, 156,1, 151,8, 149,2, 147,8, 146,1, 142,3, 141,6, 138,8, 136,9, 132,6, 130,0, 129,1, 127,8, 127,2, 126,2, 119,9, 112,7, 112,7, 110,9, 109,6, 109,5, 108,5, 102,3, 101,6, 93,6, 78,2, 58,5, 53,6, 37,0; MS (ES+) m/z 537,4 (M + 1).

10 Ejemplo 4.7

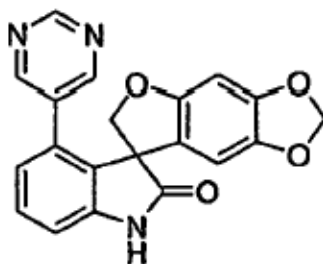
Síntesis de 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (37%) como un sólido incoloro: mp 174-176 °C; MS (ES+) m/z 550,4 (M + 1).

Ejemplo 4.8

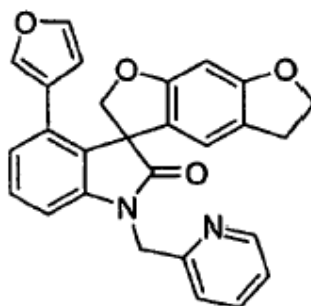
Síntesis de 4'-pirimidin-5-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 20 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido pirimidin-5-ilborónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, el compuesto del título se obtuvo (32%) como un sólido incoloro: mp 185-187 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,89 (d, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 178,7, 157,5, 156,0, 155,6, 148,8, 142,3, 133,1, 132,6, 131,8, 129,5, 124,5, 120,3, 110,9, 103,2, 101,9, 93,3, 79,5, 66,8, 58,5; MS (ES+) m/z 360,4 (M + 1).

Ejemplo 4.9

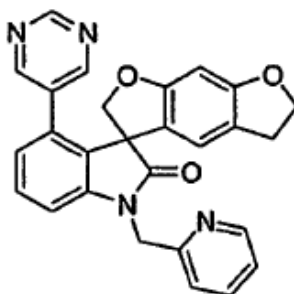
Síntesis de 4'-(3-furil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido 3-furanborónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (75%) como un sólido incoloro: mp 195-197 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,327,21 (m, 4H), 6,97 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,12 (ABq, 2H), 4,71 (ABq, 2H), 4,57 (t, 2H), 3,03 (t, 2H); MS (ES+) m/z 437,4 (M + 1).

Ejemplo 4.10

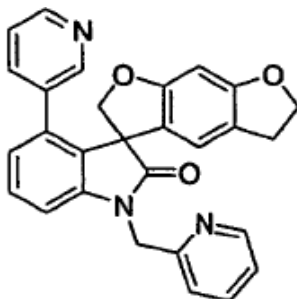
- 10 Síntesis de 1'-(piridin-2-ilmetil)-4'-pirimidin-5-il-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido pirimidin-5-ilborónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (16%) como un sólido incoloro: mp >200°C.; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,09 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,18 (ABq, 2H), 4,62 (ABq, 2H), 4,62-4,48 (m, 2H), 3,02 (t, 2H); MS (ES+) m/z 449,5 (M + 1).

Ejemplo 4.11

- 20 Síntesis de 4'-piridin-3-il-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

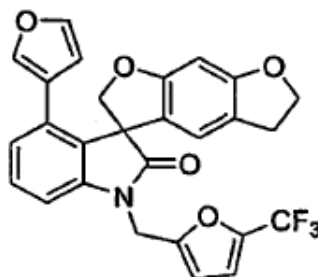


- 25 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido piridin-3-ilborónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (9%) como un sólido incoloro: mp >200 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,29 (t, 2H),

7,18-7,08 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,08 (ABq, 2H), 4,56-4,40 (m, 4H), 3,10-2,90 (m, 2H); MS (ES+) m/z 448,5 (M + 1).

Ejemplo 4.12

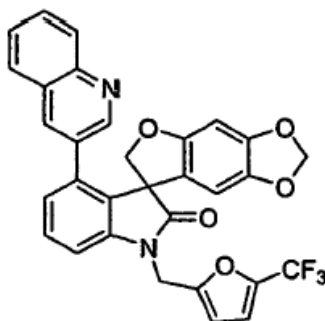
- 5 Síntesis de 4'-(3-furil)-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 10 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido 3-furilborónico para reemplazar ácido (6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (27%) como un sólido incoloro: mp 167-169 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,347,29 (m, 2H), 7,01 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,00 (dd, 1H), 4,97 (ABq, 2H), 4,67 (ABq, 2H), 4,56 (t, 2H), 3,01 (t, 2H); MS (ES+) m/z 494,4 (M + 1).

Ejemplo 4.13

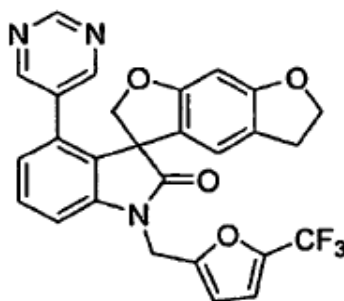
- 15 Síntesis de 4'-quinolin-3-il-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 20 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, ácido quinolin-3-ilborónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (50%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,747,68 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,78-6,77 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,89 (d, 1H), 5,03 (ABq, 2H), 4,52 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 156,0, 151,8, 150,0, 149,3, 147,0, 142,4, 141,8, 136,8, 135,8, 131,1, 130,2, 129,9, 129,3, 129,0, 128,8, 128,0, 127,1, 127,0, 126,4, 126,0, 120, 4, 112,7, 109,5, 108,8, 102,5, 101,7, 93,7, 78,3, 58,5, 37,1; MS (ES+) m/z 557,4 (M + 1).

Ejemplo 4.14

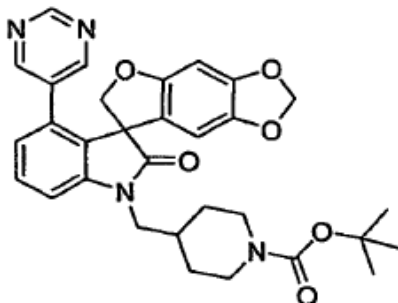
Síntesis de 4'-pirimidin-5-il-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de 4'-bromo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,11 g, 0,21 mmol), ácido pirimidina-5-borónico (0,04 g, 0,33 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,03 g, 0,02 mmol), carbonato de sodio 2,00 M (1,00 ml) y 1,2-dimetoxietano (10,0 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas bajo nitrógeno. Después de que se evaporó el disolvente orgánico al vacío, el residuo negro se extrajo con acetato de etilo (3 x 35,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo: hexano (35%) para proporcionar el compuesto del título (0,03 g, 26%): mp 263-266 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,10, (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,03 (ABq, 2H), 4,62-4,48 (m, 2H), 4,58 (ABq, 2H), 3,01 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 162,5, 161,0, 157,4, 155,9, 151,6, 142,2, 141,7, 132,8, 132,3, 131,3, 129,3, 125,7, 120,6, 120,2, 118,3, 117,0, 112,7, 109,7, 109,4, 93,5, 78,9, 72,5, 57,7, 37,1, 28,9; MS (ES+) m/z 506,5 (M + 1).

Ejemplo 4.15

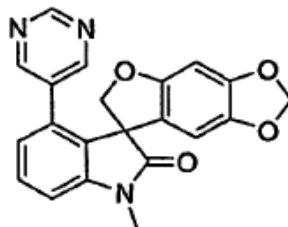
Síntesis de 4-[(2'-oxo-4'-pirimidin-5-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4.14, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-[(4'-bromo-2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para reemplazar 4'-bromo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (91%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,24-7,37 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,14 (dd2H), 5,91 (d, 2H), 4,55 (ABq, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,84-3,58 (m, 3H), 2,69 (t, 2H), 1,44 (s, 9H); MS (ES+) m/z 557,5 (M + 1).

Ejemplo 4.16

Síntesis de 1'-metil-4'-pirimidin-5-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

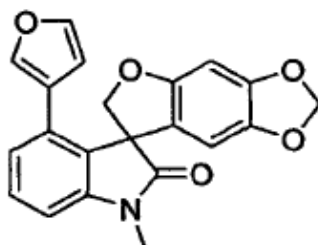


Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4.14, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil] metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el

compuesto del título (22%) as un sólido incoloro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,10 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,87 (d, 2H), 4,54 (ABq, 2H), 3,32 (s, 1H); MS (ES+) m/z 374,5 (M + 1).

Ejemplo 4.17

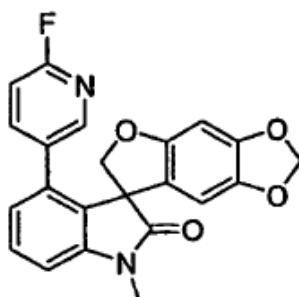
- 5 Síntesis de 4'-(3-furil)-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 10 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4.14, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido 3-furanborónico para reemplazar ácido pirimidina-5-borónico, se obtuvo el compuesto del título (81%) como un sólido incoloro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,497,28 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,90-6,78 (m, 2H), 6,45-6,38 (m, 1H), 6,23-6,16 (m, 1H), 6,07-5,97 (m, 1H), 5,97-5,80 (m, 2H), 4,75-4,50 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 3H); MS (ES+) m/z 362,4 (M + 1).

Ejemplo 4.18

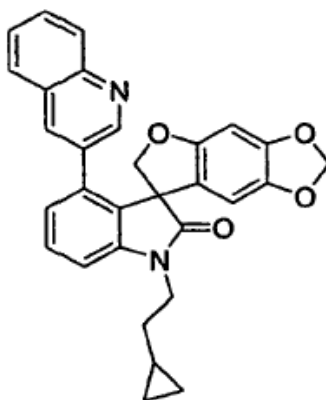
- 15 Síntesis de 4'-(6-fluoropiridin-3-il)-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 20 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4.14, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico para reemplazar ácido pirimidina-5-borónico, se obtuvo el compuesto del título (100%) como un sólido incoloro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,757,65 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 1H), 7,19-7,05 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 1H), 6,78-6,64 (m, 1H), 6,24-6,12 (m, 2H), 5,92-5,79 (m, 2H), 4,74-4,63 (m, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 3H); MS (ES+) m/z 391,4 (M + 1).

Ejemplo 4.19

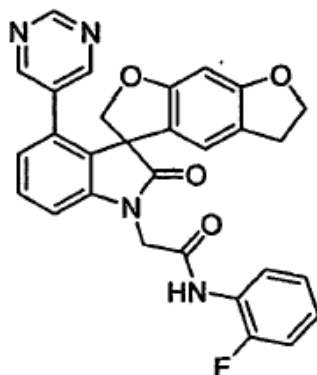
- 25 Síntesis de 1'-(2-ciclopropiletil)-4'-quinolin-3-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-bromo-1'-(2-ciclopropiletil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido quinolin-3-ilborónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 477,5 (M + 1)

Ejemplo 4.20

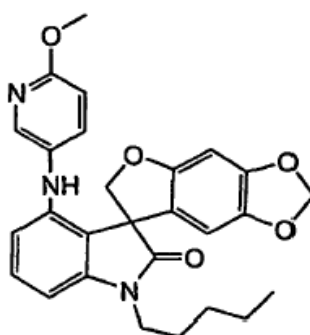
Síntesis de N-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-4'-pirimidin-5-il-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)acetamida



10 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2-(4'-bromo-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido pirimidina-5-borónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino) piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (53%) como un sólido incoloro: mp 229-230 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,268,15 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,15-7,05 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,81-4,76 (m, 2H), 4,59-4,42 (m, 4H), 3,00 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,2, 164,4, 162,5, 161,0, 157,0, 155,8, 141,8, 132,6, 131,1, 129,4, 125,8, 125,5, 125,4, 125,2, 125,1, 124,7, 121,9, 120,6, 119,9, 118,7, 115,1, 114,8, 109,5, 93,4, 79,0, 72,4, 57,8, 44,9, 28,9; MS (ES+) m/z 509,5 (M + 1).

Ejemplo 5

20 Síntesis de 4'-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3' -indol]-2'(1'H)-ona



5 A un frasco de base redonda de 25 l de 2 cuello secado con horno equipado con un condensador se cargó con 4'-bromo-1'-pentilespiro-(6,7-dihidrofuro-[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-2'-(1'H)-ona (50,5 mg, 0,12 mmol), 5-amino-2-metoxipiridina (22,3 mg, 0,18 mmol), Pd₂(dba)₃ (10 % en mol), BINAP (10 % en mol) y metóxido de sodio (12,9 mg, 0,24 mmol). El frasco e enjuagó con nitrógeno durante 5 minutos seguido por la adición de tolueno desgasificado (5,00 ml). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (20,0 ml) y se lavó con cloruro de amonio saturado (10,0 ml), solución salina (10,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo marrón se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo-hexano (20% a 50%) para producir el compuesto del título (30,0 mg) en 54% de rendimiento: MS (ES+), m/z 474.3 (M + 1).

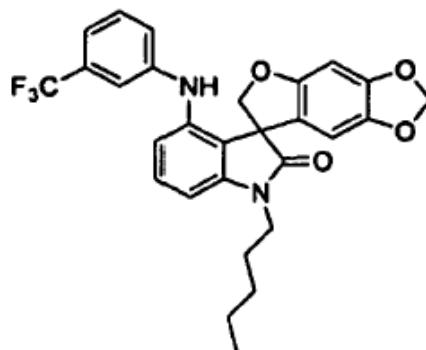
10 Ejemplo 5.1

Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando condiciones similares según lo que se describe en el Ejemplo 5. Según lo observado previamente, los números de compuesto detallados más abajo no corresponden a los números de compuesto proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
198	4'-[(3,5-difluorofenil)amino]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	479,1
199	4'-[(4,6-dimetilpiridin-2-il)amino]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	473,3 (M+2)
200	4'-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	464,1

Ejemplo 5.2

15 Síntesis de 1'-pentil-4'-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Una mezcla de 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,05 g, 0,12 mmol), 3-(trifluorometil)anilina (0,03 g, 0,17 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,02 g, 0,01 mmol), xantfos (0,007 g, 0,01 mmol), y terc-butóxido de sodio (0,02 g, 0,17 mmol) en tolueno (5,00 ml) se calentó a 110°C durante 4 días. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,06 g, 71 %) como un sólido: MS (ES+) m/z 511,5 (M + 1).

Ejemplo 5.3

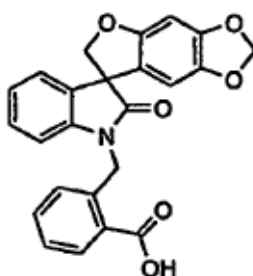
25 Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando condiciones similares según lo que se describe en el Ejemplo 5.2. Según lo observado previamente, los números de compuesto detallados más abajo no corresponden a los números de compuesto proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
201	4'-morfolino-1'-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	437,5
202	4'-(4-metilpiperazin-1-il)-1'-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	450,5

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
203	1'-pentil-4'-(pirimidin-4-ilamino)-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	445,5
204	1'-pentil-4'-(piridin-3-ilamino)-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	444,5
205	4'-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenilamino)-1'-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	545,5
206	1'-pentil-4'-(pirimidin-2-ilamino)-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	444,5
207	4'-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-1'-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'indolin]-2'-ona	487,5
208	4'-(3-fluorofenilamino)-1'-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	461,5
209	4'-(naftalen-2-ilamino)-1-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d]1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	493,5
210	4'-(2-metoxifenilamino)-1-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	473,2
211	4'-(4-metiltiazol-2-ilamino)-1-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d]1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	464,1
212	4'-(4,6-dimetilpiridin-2-ilamino)-1-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d]1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	473,3
213	4'-(3,5-difluorofenilamino)-1-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]2'-ona	479,1
214	4'-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-1-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	474,3

Ejemplo 6

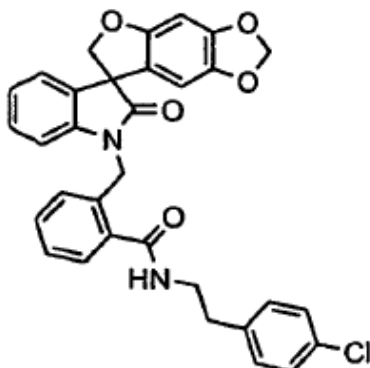
Síntesis de ácido 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f]1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico



5 A una solución de 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f]1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo (7,56 g, 17,6 mmol) en una mezcla de THF/agua (2/1 v/v, 180 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,48 g, 35,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró al vacío seguido por la adición de agua (150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo/hexanos, 1/3 v/v, 50,0 ml). La capa de agua se acidificó con solución de HCl 1N hasta que el valor de pH alcanzó 2. El precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título (7,30 g, 100%) como un sólido blanco: mp > 250 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,25 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,49 (dt, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,11-6,98 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,37-5,19 (m, 2H), 4,88-4,68 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 177,6, 168,8, 156,0, 148,8, 143,0, 142,3, 137,6, 133,1, 132,1, 131,5, 129,9, 129,4, 127,7, 126,5, 124,2, 123,6, 120,1, 109,8, 103,8, 101,9, 93,8, 80,5, 58,0, 42,6.

Ejemplo 7

Síntesis de N-[2-(4-clorofenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida



A. Preparación de solución de stock de cloruro de 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)metil]benzoílo

- 5 Una solución de ácido 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico (0,21 g, 0,50 mmol), cloruro de oxalilo (0,09 ml, 1,00 mmol) y una gota de DMF en tolueno (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un sólido, que se disolvió en diclorometano (5,00 ml) para formar una solución de stock de cloruro de ácido (0,10 mmol/ml) para su uso.

B. Síntesis de N-[2-(4-clorofenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida

- 10 La solución de stock de cloruro de ácido obtenida más arriba (1,00 ml, 0,10 mmol) se añadió a una mezcla de 2-(4-clorofenil)etilamina (0,02 g, 0,13 mmol), trietilamina (0,14 ml, 1,00 mmol) en diclorometano (1,00 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluyó con diclorometano (5,00 ml). La mezcla se lavó con HCl 1 N, solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título como un polvo blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 8 7,70-7,13 (m, 10H), 7,10-6,96 (m, 2H), 6,65-6,54 (br, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,89-5,82 (m, 2H), 5,09-4,88 (m, 3H), 4,68 (d, 1H), 3,79-3,66 (m, 2H), 2,93 (t, 2H); MS (ES⁺), m/z 553,3 (M + 1), 575,3 (M + 23).

Ejemplo 7.1

Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando condiciones similares según lo que se describe en el Ejemplo 7. Según lo observado previamente, los números de compuesto detallados más abajo no corresponden a los números de compuesto proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

20

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
215	N-(3-metilbutil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	485,3
216	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-fenilbenzamida	491,2
217	N,N-diisopropil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	499,4
218	N-(3-fluorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	509,3
219	N-(4-clorobenzil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	539,3
220	N-butyl-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	471,3
221	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-pentilbenzamida	485,3
222	N-hexil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	499,4

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
223	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-propilbenzamida	457,3
224	N-isopropil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	457,3
225	N-ciclohexil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	497,3
226	N-ciclopentil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	483,3
227	N-heptil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	513,4
228	N-(4-fluorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	509,1
229	N-(3-fluorobenzil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	523,1
230	N-(3-clorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	525,0
231	N-(2-fluorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	509,1
232	N-(2-etilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,1
233	N-(4-etilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,2
234	N-(3-metilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	505,2
235	N-(2,3-dimetilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,2
236	N-(3,5-dimetilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,1
237	1'-[2-(piperidin-1-ilcarbonil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	483,1
238	N-isobutil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	471,2
239	N-(2-clorobenzil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	539,1
240	N-(2,6-dimetilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,1
241	N-(2-metoxifenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	521,1
242	N-(3-metoxipropil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	487,2
243	N-[2-(4-metilfenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	533,2
244	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)benzamida	499,2

ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
245	N,N-dibenzil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	595,2
246	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(3-fenilpropil)benzamida	533,2
247	N-[2-(3-clorofenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	553,1
248	N-[2-(4-fluorofenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	537,1
249	N-(4-fluorobenzil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	523,1
251	N-hexil-N-metil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	513,2
252	N-(3-isopropoxipropil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	515,2
253	N-(4-metoxibenzil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	535,2
254	N-(ciclopropilmetil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	469,1
255	N-(2-etoxietil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	487,2
256	N-(ciclohexilmetil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	511,2
257	N-(2-furilmetil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	495,0
258	N-(2,4-dimetilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,2
259	N-(4-cianofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	516,2
260	N-(3,5-diclorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	559,0
261	N-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	523,1
262	N-(4-metoxifenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	521,1
263	N-(5-cloro-2-metilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	539,1
264	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida	559,1
265	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(piridin-4-ilmetil)benzamida	506,1
266	N-ciclobutil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	469,1
267	N-metil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	429,1

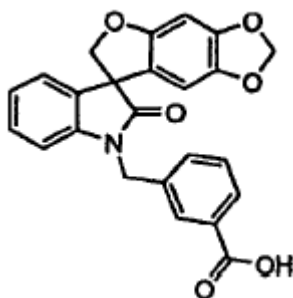
Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
268	N-etil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	443,1
269	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	497,1
270	N-(2,2-difeniletil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	595,2
271	N-[2-(dietilamino)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	514,2
272	N-(3,3-dimetilbutil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	499,2
273	N-(2-etilbutil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	499,2
275	N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-il)metil]benzamida	526,4
276	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-piperidin-1-iletal)benzamida	526,5
277	N-(2-morfolin-4-iletal)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	528,4
278	N-[(1S)-1-ciclohexiletal]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	525,5
279	N-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	523,4
280	N-(2,4-difluorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	527,3
281	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(4-propilfenil)benzamida	533,4
282	N-(3,3-difenilpropil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	609,4
283	N-(2-metoxietil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	473,4
284	N-(2,5-difluorobenzil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	541,3
285	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-tienilmetil)benzamida	511,4
286	N-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	593,3
287	N-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	549,4
288	N-(3,5-diclorobenzil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	573,2
289	N-(3-clorobenzil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	539,3
290	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(2-tienil)etil]benzamida	525,4

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
291	N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	531,4
292	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[4-(trifluorometil)benzil]benzamida	573,3
293	N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	577,5
294	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida	506,4
295	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(trifluorometil)benzil]benzamida	573,3
296	N-(3-metilpiridin-2-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	506,4
297	N-(1-benzilpiperidin-4-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	588,4
298	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(trifluorometil)fenil]benzamida	559,4
299	N-[(1R)-1-ciclohexiletal]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	525,5
300	N-(2-cianoetil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	468,3
301	N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	522,4
302	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida	498,3
303	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbenzamida	499,3
304	N-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	520,3
305	N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	531,4
306	1'-[2-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	562,4
307	1'-[2-[[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	618,4
308	N-2-adamantil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	549,5
309	N-1-adamantil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	549,5
310	N-1-naftil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	541,4
311	N-(3,5-difluorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-il)metil]benzamida	527,3
312	1'-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(1'H)-ona	485,4

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
313	N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	514,4

Ejemplo 8

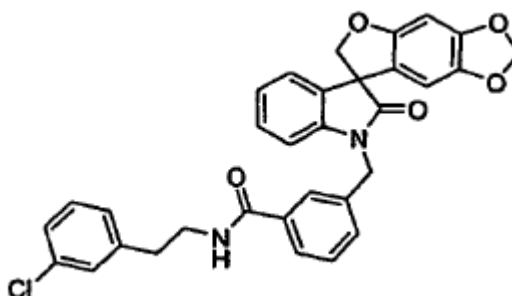
Síntesis de ácido 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 6, y haciendo variaciones no críticas utilizando metil 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato para reemplazar 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (100%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 13,03 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,05 (ABq, 2H), 4,75 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 167,5, 155,9, 148,9, 142,5, 142,3, 137,3, 132,2, 131,7, 129,6, 129,4, 128,8, 128,1, 124,3, 123,7, 120,1, 109,9, 103,3, 101,9, 93,9, 80,3, 58,0, 43,2; MS (ES+) m/z 416,2 (M + 1).

Ejemplo 9

Síntesis de N-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida



A. Preparación de solución de stock de cloruro de 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoilo

A una suspensión agitada de ácido 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico (2,08 g, 5,00 mmol) en cloroformo seco (50,0 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,95 g, 7,5 mmol) a temperatura ambiente seguido por 1 gota de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano seco (60,0 ml) para formar una solución de stock de cloruro de ácido para su uso.

B. Síntesis de N-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida

A una solución de 2-(3-clorofenil)etilamina (0,02 ml, 0,24 mmol) en diclorometano seco (2,00 ml) y trietilamina (0,05 ml, 0,32 mmol) se añadió la solución de stock de cloruro de ácido (2,0 ml, 0,081 M en diclorometano) obtenida más arriba a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, se lavó con solución de HCl al 15% y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y el producto se precipitó por la adición de hexano. El sólido blanco se filtró y se recolectó para producir el compuesto del título (0,06 g) en 65% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,97-7,95 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 3,89 (s, 1H); MS (ES+) m/z 554,0 (M + 1).

Ejemplo 9.1

ES 2 381 683 T3

Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando el procedimiento similar según lo que se describe en el Ejemplo 9. Según lo observado previamente, los números de compuesto detallados más abajo no corresponden a los números de compuesto proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
314	N-(3-metilbutil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(1'H)-il)metil]benzamida	485,5
315	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-fenilbenzamida	491,5
216	N,N-diisopropil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(1'H)-il)metil]benzamida	499,6
317	N-(3-fluorofenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(1'H)-il)metil]benzamida	509,5
318	N-(4-clorobenzil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	540,0
319	N-butil-3-[2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	471,5
320	N-(3-fluorobenzil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	523,5
321	N-(3-clorofenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	526,0
322	N-(2-fluorofenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	509,5
323	N-(2-etilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,6
324	N-(4-etilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,6
325	N-(3-metilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	505,5
326	N-(2,3-dimetilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,6
327	N-(3,5-dimetilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,6
328	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-pentilbenzamida	485,5
329	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-propilbenzamida	457,5
330	330 N-isopropil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	457,5
331	1'-[3-(piperidin-1-ilcarbonil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-ona	483,5
332	N-isobutil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	471,5
333	N-hexil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	499,6
334	N-ciclohexil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	497,6

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
335	N-ciclopentil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	483,5
336	N-heptil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	513,6
337	N-(2-metoxibenzil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	535,6
338	N-(2-metoxifenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	521,5
339	N-ciclopropil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	455,5
340	N-(3-metoxipropil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	487,5
341	N-(2,4-dimetilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,6
342	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)benzamida	499,5
343	N,N-dibenzil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	595,7
344	N-[2-(dietilamino)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	514,6
345	N-metil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	429,4
346	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida	559,5
347	N-etil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	443,5
348	N-(3-etoxipropil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	501,5
349	N-(4-metoxibenzil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	535,6
350	N-(3,5-diclorofenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	560,4
351	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-piridin-3-ilbenzamida	492,5
352	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(piridin-4-ilmetil)benzamida	506,5
353	N-(2-furilmetil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	495,5
354	N-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	523,5
355	N-hexil-N-metil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	513,6
356	N-(3-isopropoxipropil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	515,6

ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
357	N-(2-etoxietil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	487,5
358	N-(ciclopropilmetil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	469,5
359	N-(4-metoxifenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	521,5
360	N-ciclobutil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	469,5
361	N-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	537,5
362	N-(ciclohexilmetil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	511,6
363	N-[2-(4-metilfenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	533,6
364	N-(2-etilbutil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	499,6
365	N-benzil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	505,5
366	N-(2-metoxietil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	473,5
367	1'-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	485,5
368	N-(1-benzilpiperidin-4-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	588,7
369	N-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	549,6
370	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-piperidin-1-iletil)benzamida	526,6
371	N-(1-ciclohexiletal)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	525,6
372	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-tienilmetil)benzamida	511,6
373	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(4-propilfenil)benzamida	533,6
374	N-(2,4-difluorobenzil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	541,5
375	N-(3,5-difluorofenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	527,5
376	N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	531,6
377	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[4-(trifluorometil)benzil]benzamida	573,5
378	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(2-tienil)etil]benzamida	525,6

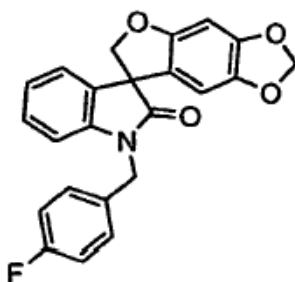
ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
379	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida	506,5
380	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(trifluorometil)benzil]benzamida	573,5
381	N-[2-(4-clorofenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	554,0
382	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-pirrolidin-1-iletal)benzamida	512,6
383	N-(3-metilpiridin-2-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	506,5
384	N-1,3-benzodioxol-5-il-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-0,30 m(2'H)-il)metil]benzamida	535,5
385	N-(2-morfolin-4-iletal)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	528,6
386	1'-{3-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]benzil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	562,6
387	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida	498,5
388	N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	522,5
389	N-(3,5-diclorobenzil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	574,4
390	N-1-naftil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	541,6
391	N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	520,5
392	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-pirimidin-4-ilbenzamida	493,5
393	N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	512,5
394	N-(4-metilbenzil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,6
395	N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	523,6
396	1'-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]benzil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(1'H)-ona	498,5
397	N-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	539,6
398	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbenzamida	499,5
399	N-(3,3-dimetilbutil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	499,6
400	N-(4-morfolin-4-ilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	576,6

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
401	N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	526,6
402	N-(2-cianoetil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	
403	N-(2,2-difeniletil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	595,4

Ejemplo 10

Síntesis de 1'-(4-fluorobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(1'H)-ona



- 5 A una solución de espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,16 g, 0,57 mmol) en etilmetilcetona (5,00 ml) se añadió Cs_2CO_3 (0,40 g, 1,20 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos seguido por la adición de bromuro de 4-fluorobenzilo (0,20 g, 1,0 mmol). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de EtOAc/Hexano para producir el compuesto del título (0,111 g) como un sólido blanco en 50% de rendimiento: MS (ES+) m/z 390.3 (M+1).

Ejemplo 10.1

Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando el procedimiento similar según lo que se describe en el Ejemplo 10. Según lo observado previamente, los números de compuesto detallados más abajo no corresponden a los números de compuesto proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
404	1'-[[1-(2,6-difluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	489,3
405	1'-prop-2-in-1-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	320,3
406	1'-benzilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	372,2
407	1'-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	441,2
408	1'-(3,5-difluorobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	408,3
409	1'-(3-nitrobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	417,2
410	1'-[(6-cloropiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	407,2
411	1'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(2'H)-ona	380,2
412	1'-(3-fluorobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	390,3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
413	1'-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	365,2
414	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzonitrilo	397,2
415	1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	430,3
416	1'-(2-etoxietil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	354,2
417	1'-[(2E)-pent-2-en-1-il]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	350,2
418	1'-hex-5-en-1-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	364,3
419	1'-(ciclobutilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(2'H)-ona	350,2
420	1'-pent-2-in-1-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	348,2
421	1'-(5-cloropentil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	386,2
422	1'-[4-(1H-pirazol-1-il)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(2'H)-ona	438,3
423	1'-[(7-metoxi-2-oxo-2H-1,4-benzoxazin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	471,3
424	1'-(4-fluorobutil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	356,2
425	1'-(5-metilhexil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	380,3
426	1'-[(3Z)-4-metilhex-3-en-1-il]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	378,2
427	1'-[(5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	453,2
428	1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	430,2
429	1'-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	444,3
430	1'-(bifenil-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	448,2
431	4'-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo	473,3
432	1'-(2-bromoetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	389,1
433	1'-(1H-1,2,3-triazol-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(1'H)-ona	363,2
434	1'-(bifenil-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(1'H)-ona	448,3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
435	1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	448,3
436	5-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)pentanonitrilo	363,2
437	1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(1'H)-ona	384,2
438	1'-(ciclopropilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	336,2
439	1'-(4,4,4-trifluorobutil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	392,2
440	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de etilo	449,3
441	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo	449,3
442	[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]fosfonato de dietilo	446,1
443	1'-(1,3-tiazol-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	379,3
444	1'-[(5-cloro-1-benzotien-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	462,1
445	1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	373,1
446	1'-(piridin-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	373,1
447	1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	373,1
448	1'-[2-(1H-pirrol-1-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	375,2
449	1'-[4-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-6-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	525,1
450	1'-(4-fluoro-3-metilbenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	404,3
451	1'-(5-fluoro-2-metilbenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	404,3
452	1'-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	393,2
453	1'-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	329,3
454	1'-(2,5-difluorobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	408,2
455	1'-[4-(1H-pirrol-1-il)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	437,3
456	1'-[3-(1H-pirrol-1-il)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	437,3

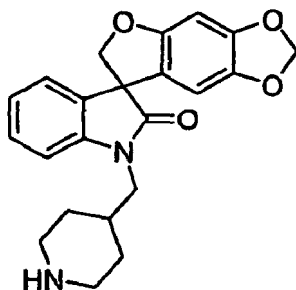
ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
457	1'-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	430,3
458	1'-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	430,3
459	1'-[(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	427,2
460	1'-[(4-clorofenoxi)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	422,2
461	1'-[2-fluoro-3-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
462	1'-[2-fluoro-6-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
463	1'-[3-fluoro-4-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
464	1'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
465	1'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
466	1'-[4-fluoro-2-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
467	1'-[5-fluoro-2-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
468	1'-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
469	1'-[3-(1H-pirrol-1-il)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	389,2
470	1'-[(2,2,3,3-tetrafluorociclobutil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	422,1
471	1'-[(3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	453,3
472	1'-[2-(dietilamino)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	381,2
473	1'-(2,3-difluorobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(1'H)-ona	408,1
474	1'-[(1-bromo-2-naftil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	501,2
475	1'-[(7-metoxi-2-oxo-2H-cromen-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	470,3
476	1'-[(benciloxi)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	402,3
477	1'-[2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	438,2
478	1'-[(6-fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	448,2
479	1'-alilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	322,3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
480	1'-(1-naftilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	423,3
481	1'-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
482	1'-(2,4-difluorobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	408,1
483	1'-(2,6-difluorobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	408,3
484	1'-[(5-fenil-1,3-oxazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	439,2
485	1'-(3,5,5-trimetilhexil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	408,3
486	1'-(2-etilbutil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	366,3
487	1'-(4-metilpentil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	366,3
488	1'-(3-metoxibenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	402,3
489	1'-(3-metilbutil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	352,2
490	1'-(3-metilbut-2-en-1-il)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	350,2
491	1'-pent-4-en-1-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	350,2
492	4-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)butanenitrilo	349,1
493	1'-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	439,2
494	1'-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	416,2
495	1'-[4,4-bis(4-fluorofenil)butil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	526,2
496	1'-[(2-metilciclopropil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	350,4
497	1'-(3-ciclopropilpropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	364,3
498	1'-hexilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	366,3
499	1'-[(2-ciclopropil-6-hidroxipirimidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	430,3

Ejemplo 10.2

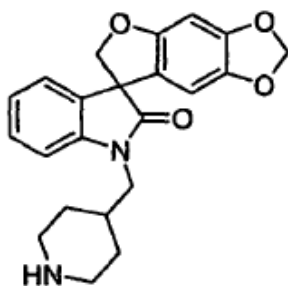
Síntesis de 1'-(pipeidin-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-(bromometil)peridina-1-carboxilato de terc-butilo para reemplazar bromuro de 4-fluorobenzilo, se obtuvo el compuesto del título en 67% de rendimiento como un sólido blanco con la acidificación del intermediario con 33% HBr: MS (ES+) m/z 379,3 (M + 1).

Ejemplo 10.3

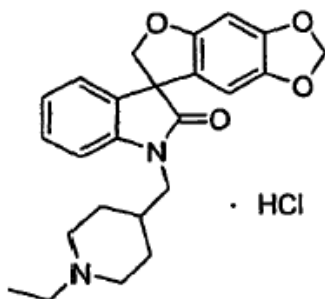
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución de 1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,19 g, 0,50 mmol) en dicloroetano (5,00 ml) se añadió formaldehído (0,10 ml, solución al 33%, 0,03 g, 1,10 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,30 g, 1,40 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, la mezcla de la reacción se diluyó con de diclorometano (20,0 ml) y se lavó con agua (2 x 20,0 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna and el producto se disolvió en diclorometano (5,00 ml) y se añadió exceso de HCl en éter. El precipitado se filtró para dar el compuesto del título en 20% de rendimiento: MS (ES+) m/z 393,3 (M + 1).

Ejemplo 10.4

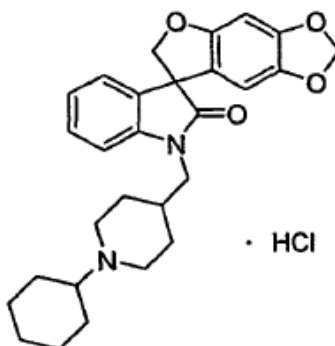
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(1-etilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando acetaldehído para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 20% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 407,3 (M + 1).

Ejemplo 10.5

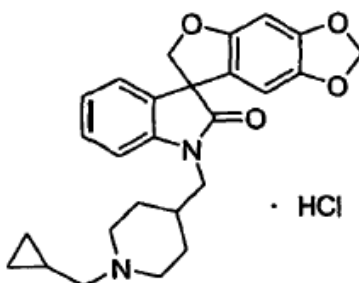
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(1-ciclohexilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando ciclohexanona para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título 24% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 461,5 (M + 1).

5 Ejemplo 10.6

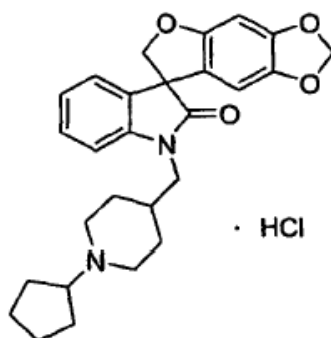
Síntesis de hidrocloreuro de 1'-[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]metil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando ciclopropanocarbaldéhído para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 14% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 433,5 (M + 1).

Ejemplo 10.7

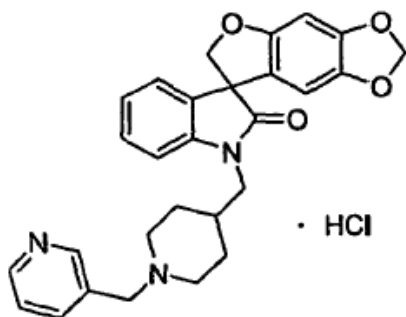
Síntesis de hidrocloreuro de 1'-[1-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)metil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando ciclopentanona para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 37% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 447,3 (M + 1).

Ejemplo 10.8

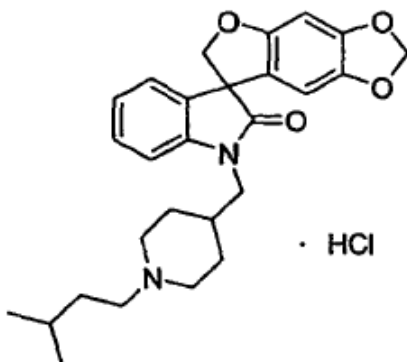
20 Síntesis de hidrocloreuro de 1'-[1-(piridina-3-ilmetil)piperidin-4-il]metil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando nicotinaldehído para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 11 % de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 470.4 (M + 1).

5 Ejemplo 10.9

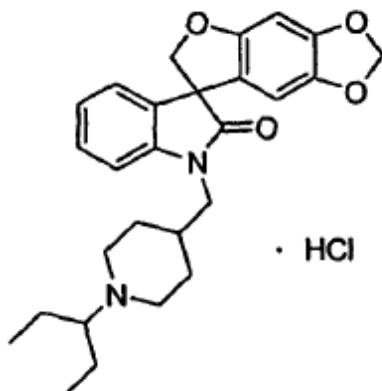
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[1-(3-metilbutil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-metilbutanal para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 15% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 449,5 (M + 1).

Ejemplo 10.10

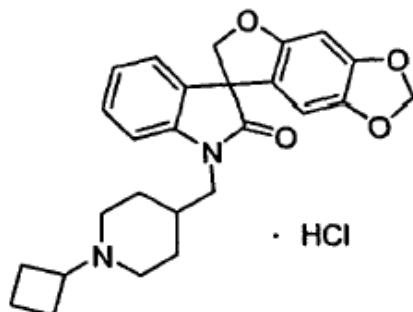
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[1-(1-etilpropil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando pentan-3-ona para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 17% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 449,4 (M + 1).

Ejemplo 10.11

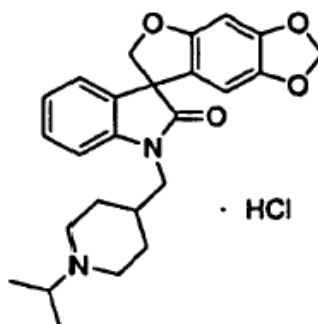
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando ciclobutanona para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 31% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 433.4 (M + 1).

Ejemplo 10.12

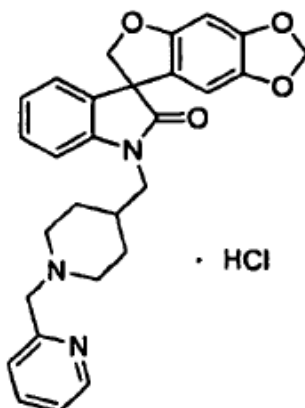
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 10 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando acetona para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 31% de rendimiento como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (s, 1H), 7,796,87 (m, 4H), 6,82-6,48 (m, 1H), 6,38-6,15 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,67 (ABq, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,79-0,60 (m, 16H); MS (ES+) m/z 421,4 (M + 1).

Ejemplo 10.13

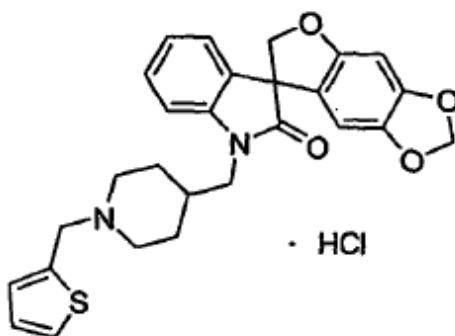
- 15 Síntesis de hidrocloreto de 1'-[[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando picolinaldehído para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 15% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 470,4 (M + 1).

Ejemplo 10.14

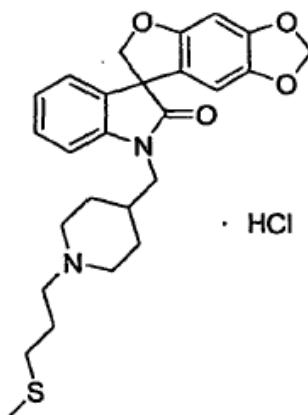
- 5 Síntesis de hidrocloreto de 1'-[1-(2-tienilmetil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 10 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando tiofeno-2-carbaldehído para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 21% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 475,3 (M + 1).

Ejemplo 10.15

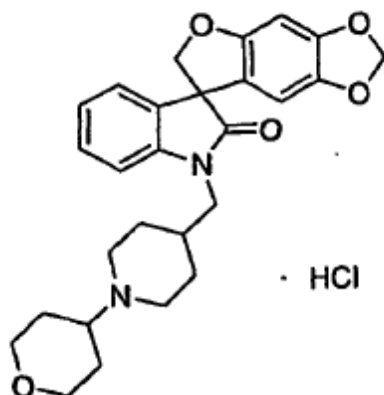
Síntesis de hidrocloreto de 1'-([1-[3-(metiltio)propil]piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(metiltio) propanal para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 7% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 467,5 (M + 1).

Ejemplo 10.16

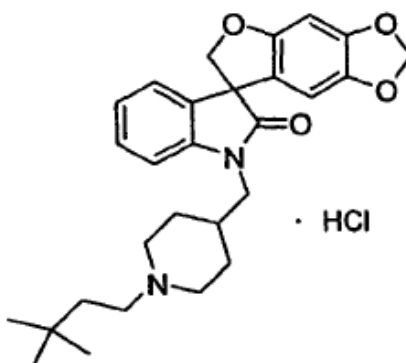
- 20 Síntesis de hidrocloreto de 1'-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando tetrahidro-4H-piran-4-ona para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 33% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 463,4 (M + 1).

5 Ejemplo 10.17

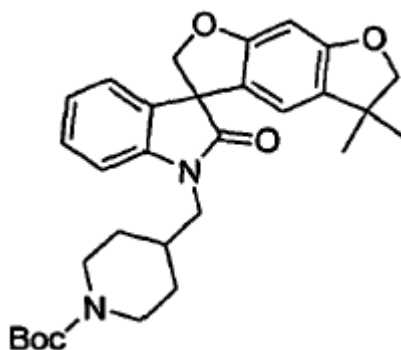
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[[1-(3,3-dimetilbutil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3,3-dimetilbutanal para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 19% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 463,5 (M + 1).

Ejemplo 10.18

Síntesis de 4-[(5,5-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



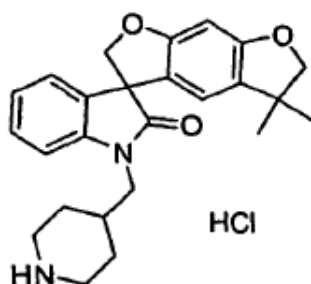
15

Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar espiro[furo[2,3-

f[1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-(tosiloximetil)piperidina-1-carboxilato terc-butilo para reemplazar bromuro de 4-fluorobencilo, se obtuvo el compuesto del título en 70% de rendimiento: mp 65-75°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (td, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,17-4,01 (br, 2H), 3,74-3,53 (m, 2H), 2,74-2,59 (m, 2H), 2,11-1,92 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,37-1,19 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 161,3, 161,0, 154,7, 142,8, 132,6, 129,9, 128,7, 124,2, 123,3, 120,3, 116,2, 108,5, 93,4, 85,4, 80,6, 79,5, 57,7, 45,7, 41,3, 35,0, 30,0, 28,4, 27,8, 27,5; MS (ES+) m/z 527,5 (M + 23).

Ejemplo 10.19

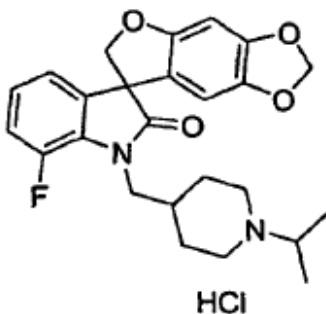
Síntesis de hidrocloreto de 5,5-dimetil-1'-(piperidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución agitada de 4-[(5,5-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,16 mmol) en 10,0 ml diclorometano se añadió ácido hidrobromico (0,50 ml de ácido hidrobromico ≥33% en ácido acético glacial, 1,60 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se trató con 10,0 ml de solución de hidróxido de sodio 2 N y se extrajo con diclorometano (3 x 30,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (2% metanol en acetato de etilo) para dar 5,5-dimetil-1'-(piperidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,03 g, 46%), que se trató con 2,0 M HCl en dietil éter para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,41 (td, 1H), 7,25,7,12 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,80 (d, 2H), 3,51-3,38 (m, 2H), 3,11-2,94 (m, 2H), 2,39-2,19 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,67-1,49 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 181,4, 163,9, 163,4, 144,7, 134,7, 132,3, 131,0, 125,9, 125,8, 122,6, 118,4, 111,3, 94,9, 87,4, 82,6, 60,2, 46,7, 45,7, 45,6, 43,3, 34,6, 28,8, 28,7, 28,6; MS (ES+) m/z 405,4 (M + 1).

Ejemplo 10.20

Síntesis de hidrocloreto de 7'-fluoro-1'-[(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



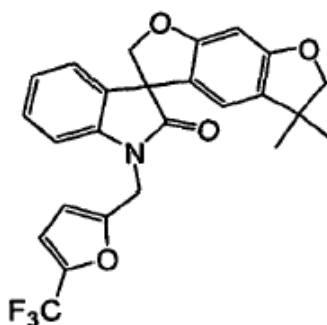
A. Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplos 10.18 y 10.19, y haciendo variaciones no críticas utilizando 7'-fluoro-1'-[(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 7'-fluoro-1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona y se utilizó en la siguiente etapa.

B. A una solución agitada de 7'-fluoro-1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (120 mg, 0,28 mmol) y trietilamina (3,9 µl, 0,28 mmol) en 5,00 ml de diclorometano se añadió acetona (4,1 µl, 0,56 mmol) seguido con triacetoxiborohidruro de sodio (124 mg, 0,56 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante toda la noche, se desactivó con agua (10,0 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (2% metanol en acetato de etilo/hexano) para dar 7'-fluoro-1'-[(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (85 mg, 69%) como un sólido blanco, que se trató con HCl 2,0 M en dietil éter para dar el compuesto del título: mp 157-160 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,227,05 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,83 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 3,95-3,77 (m, 2H), 3,55-3,42 (m, 3H), 3,12-2,96 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,76-1,52 (m, 2H), 1,34 (d, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 179,7, 157,6, 150,6, 150,4, 147,1, 143,9, 136,6, 125,8, 121,2, 120,3, 118,0, 103,9, 103,0, 94,3, 81,8, 60,1, 59,7, 47,6, 35,33, 35,30, 28,6, 28,5, 16,98, 16,96; MS (ES+) m/z 439,27 (M + 1).

Ejemplo 10.21

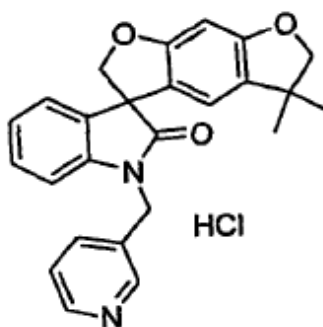
Síntesis de 5,5-dimetil-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución de 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,09 g, 0,29 mmol) en 2-butanona (10,0 ml) se añadió 2-bromometil-5-(trifluorometil)furan (0,08 g, 0,35 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,19 g, 0,58 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de la reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/5) para dar el compuesto del título (0,06 g, 45%): mp 155-160 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,42-6,37 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,08 (d, 1H), 4,94-4,84 (m, 2H), 4,65 (d, 1H), 4,18 (s, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 161,2, 161,0, 152,0, 141,4, 132,5, 130,1, 128,8, 124,2, 123,8, 120,1, 116,4, 112,6, 109,3, 108,7, 93,4, 85,5, 80,6, 57,7, 41,4, 36,9, 27,6, 27,5; MS (ES+) m/z 456,5 (M + 1).

Ejemplo 10.22

Síntesis de hidrocloreto de 5,5-dimetil-1'-(piridin-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

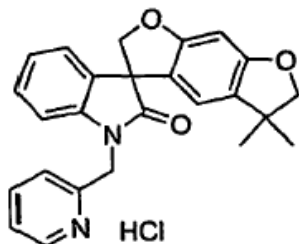


A una solución de 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,08 g, 0,26 mmol) en DMF (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,03 g, 0,78 mmol) lentamente a 0 °C. Después de 30 minutos, se añadió hidrobromuro de 3-(bromometil)-piridina (0,10 g, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se desactivó con cloruro de amonio saturado (10,0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 2/1) para dar 5,5-dimetil-1'-(piridin-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona como un sólido blanco (0,05 g, 48%), que se trató con HCl 2,0 M en dietil éter para dar el compuesto del título: mp 124-126 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,96 (br, 1H), 8,82 (br, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,32 (td, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,16-7,08

(m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,35-5,14 (m, 2H), 4,93-4,84 (m, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,18 (s, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 178,9, 161,6, 161,1, 145,4, 141,3, 141,1, 132,5, 130,1, 128,8, 124,0, 123,9, 120,1, 116,2, 108,8, 92,6, 85,1, 80,2, 57,8, 41,0, 40,5, 26,5, 26,4; MS (ES+) m/z 399,5 (M + 1).

Ejemplo 10.23

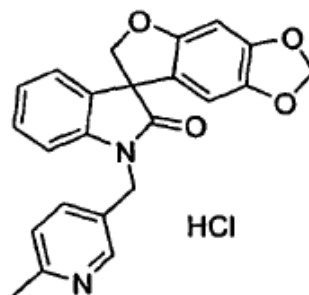
- 5 Síntesis de hidrocloreto de 5,5-dimetil-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 10 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando hidrobromuro de hidrobromuro de 2-(bromometil)-piridina para reemplazar hidrobromuro de 3-(bromometil)-piridina, se obtuvo el compuesto del título (45%): mp 145-147 °C; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (dd, 1H), 8,56 (td, 1H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,37 (td, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,23 (s, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 177,4, 160,0, 159,6, 150,3, 144,7, 141,0, 139,7, 131,0, 128,6, 127,2, 124,3, 123,7, 122,6, 122,4, 118,5, 114,8, 107,2, 91,0, 83,6, 78,7, 56,3, 40,1, 39,4, 24,9, 24,8; MS (ES+) m/z 399,5 (M + 1).

15 Ejemplo 10.24

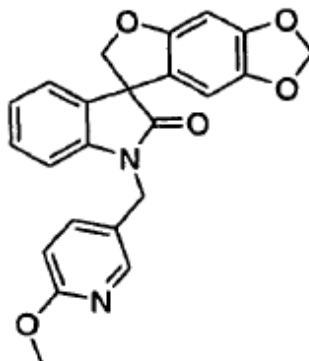
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(6-metilpiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 20 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-metilbencenosulfonato de (6-metilpiridin-3-il)metilo para reemplazar 2-bromometil-5-(triflorometil)furano, y espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, 1'-[(6-metilpiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona se obtuvo (56%), que se trató con HCl 2,0 M en dietil éter para dar el compuesto del título: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,46 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,247,09 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,71 (d, 1H), 2,77 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 180,0, 157,6, 155,1, 150,6, 146,6, 143,8, 142,7, 141,2, 135,7, 133,5, 130,3, 129,5, 125,3, 125,2, 120,5, 110,3, 103,8, 103,0, 94,3, 81,5, 59,7, 41,5, 19,5; MS (ES+) m/z 387,4 (M + 1).

Ejemplo 10.25

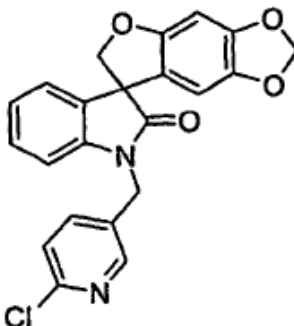
Síntesis de 1'-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-metilbencenosulfonato de (6-metoxipiridin-3-il)metilo para reemplazar 2-bromometil-5-(triflorometil)furano, y espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (45%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,26,7,12 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,89-5,82 (m, 2H), 5,00-4,90 (m, 2H), 4,76 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 3,93 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 163,7, 155,9, 149,0, 145,3, 142,4, 141,6, 138,9, 132,2, 129,0, 124,4, 124,1, 123,7, 119,2, 111,7, 109,0, 102,9, 101,5, 93,7, 80,4, 58,2, 53,9, 41,1; MS (ES+) m/z 403,2(M + 1).

10 Ejemplo 10.26

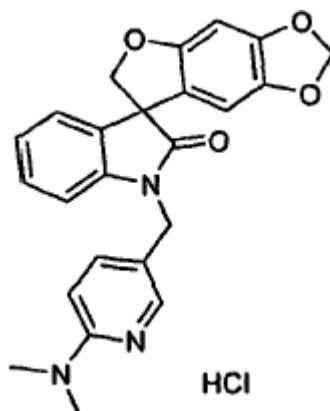
Síntesis de 1'-[(6-cloropiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2-cloro-5-(clorometil)piridina para reemplazar 2-bromometil-5-(triflorometil)furano, y espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (69%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,34,7,14 (m, 3H), 7,05 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,89-5,84 (m, 2H), 5,07-4,78 (m, 3H), 4,66 (d, 1H); MS (ES+) m/z 407,3 (M + 1).

Ejemplo 10.27

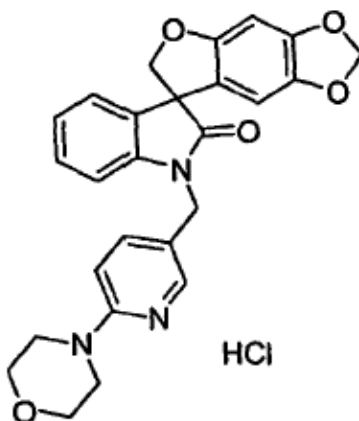
20 Síntesis de hidrocloruro de 1'-[[6-(dimetilamino)piridin-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 A un tubo sellado se añadió 1'-((6-cloropiridin-3-il)metil)-6H-espíro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'-ona (0,10 g, 0,25 mmol) y dimetilamina (2,00 ml de solución THF 2 M, 4,00 mmol). La mezcla se agitó a 130°C durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/2) para dar 1'-[[6-(dimetilamino)piridin-3-il]metil]espíro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona como un sólido blanco (50 mg, 48%), que se trató con HCl 2.0 M en dietil éter para dar el compuesto del título: mp 146-150 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,36 (td, 1H), 7,25-7,12 (m, 4H), 6,57 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,07-4,87 (m, 3H), 4,72 (d, 1H), 3,27 (s, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 179,9, 157,6, 154,6, 150,5, 143,8, 143,4, 142,9, 137,7, 133,5, 130,2, 125,1, 121,8, 120,6, 113,2, 110,4, 103,7, 103,0, 94,3, 81,4, 59,7, 41,1, 39,5; MS (ES+) m/z 416,5 (M + 1).

Ejemplo 10.28

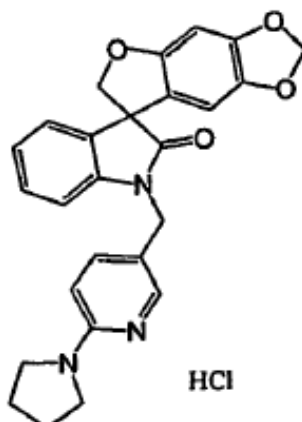
Síntesis de hidrócloruro de 1'-[[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]metil]espíro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.27, y haciendo variaciones no críticas utilizando morfolina para reemplazar solución de dimetilamina, se obtuvo el compuesto del título (52%): mp 185-200 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,138,04 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,26-7,14 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,10-4,87 (m, 3H), 4,72 (d, 1H), 3,91-3,84 (m, 4H), 3,73-3,67 (m, 4H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 180,0, 157,6, 153,7, 150,5, 145,1, 143,8, 142,8, 136,3, 133,5, 130,3, 125,2, 125,1, 123,6, 120,6, 114,6, 110,4, 103,7, 103,0, 94,3, 81,5, 66,7, 59,7, 47,2, 40,9; MS (ES+) m/z 458,5 (M + 1).

20 Ejemplo 10.29

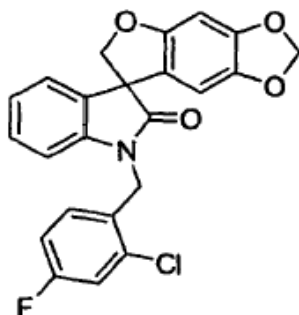
Síntesis de hidrócloruro de 1'-[[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]espíro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.27, y haciendo variaciones no críticas utilizando pirrolidina para reemplazar solución de dimetilamina, se obtuvo el compuesto del título (45%): mp 160-165 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,997,91 (m, 2H), 7,33 (td, 1H), 7,22-7,06 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,04-4,82 (m, 3H), 4,68 (d, 1H), 3,57 (t, 4H), 2,13 (t, 4H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 177,0, 154,6, 148,0, 147,6, 141,1, 140,8, 139,9, 132,5, 130,5, 127,3, 122,2, 118,8, 117,6, 112,0, 107,4, 100,7, 100,0, 91,3, 78,5, 56,7, 38,0, 23,2; MS (ES+) m/z 442,2 (M + 1).

Ejemplo 10.30

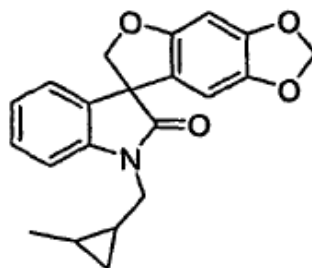
Síntesis de 1'-((2-cloro-4-fluorobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorobenceno para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (54%) como un sólido blanco: mp 174-175°C; MS (ES+) m/z 424,2 (M + 1).

Ejemplo 10.31

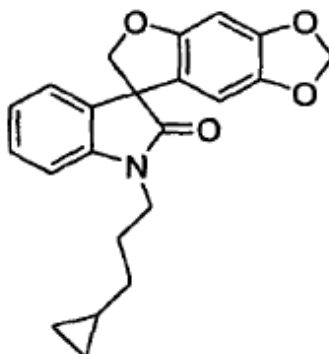
Síntesis de 1'-((2-metilciclopropil)metil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-2-metilciclopropano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (37%) como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 350,3 (M + 1).

Ejemplo 10.32

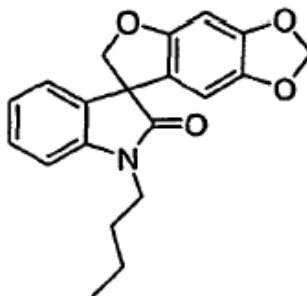
Síntesis de 1'-(3-ciclopropilpropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y (3-bromopropil)ciclopropano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (51%) como un sólido blanco: mp 111-113 °C; MS (ES+) m/z 364,3 (M + 1).

Ejemplo 10.33

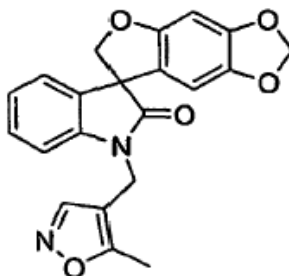
- 10 Síntesis de 1'-butilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-bromobutano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (62%) como un sólido blanco: mp 119-120 °C; MS (ES+) m/z 338,3 (M + 1).

Ejemplo 10.34

Síntesis de 1'-[(5-metilisoxazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'indol]-2'(1'H)-ona

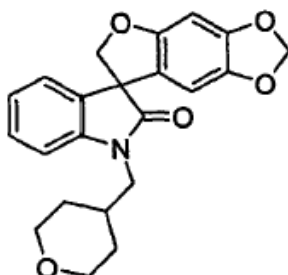


- 20 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-(bromometil)-5-metilisoxazol para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, el compuesto del título se obtuvo (25%) como un sólido blanco: mp 159-161 °C; ¹H RMN (300

MHz, DMSO- d_6) δ 7,396,91 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,85 (ABq, 2H), 4,95 (ABq, 2H), 4,78 (ABq, 2H), 2,37 (s, 3H); MS (ES+) m/z 377,3 (M + 1).

Ejemplo 10.35

Síntesis de 1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



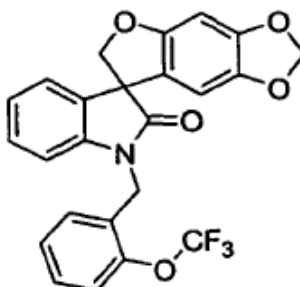
5

Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-(bromometil)tetrahidro-2H-piran para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, el compuesto del título se obtuvo (25%) como un sólido blanco: mp 142-144 °C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,346,85 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,85 (ABq, 2H), 4,76 (ABq, 2H), 4,18-3,86 (m, 2H), 3,63 (ddd, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,38-1,92 (m, 1H), 1,70-1,36 (m, 4H); MS (ES+) m/z 380,3 (M + 1).

10

Ejemplo 10.36

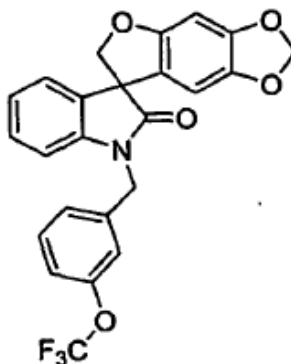
Síntesis de 1'[2-(trifluorometoxi)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-2-(trifluorometoxi)benzoceno para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (77%) como un sólido blanco: mp 130-135 °C; MS (ES+) m/z 456,3 (M + 1).

20 Ejemplo 10.37

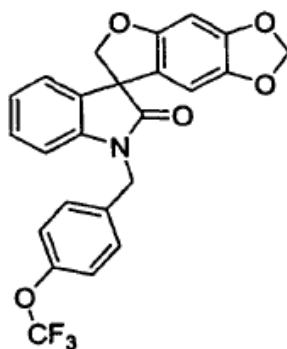
Síntesis de 1'[3-(trifluorometoxi)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-3-(trifluorometoxi)benzeno para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (65%) como un sólido blanco: mp 88-91 °C; MS (ES+) m/z 456,3 (M + 1).

Ejemplo 10.38

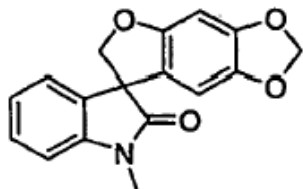
Síntesis de 1'[4-(trifluorometoxi)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benzeno para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (50%) como un sólido blanco: mp 99-101 °C; MS (ES+) m/z 456,3 (M + 1).

Ejemplo 10.39

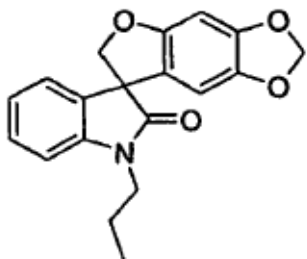
15 Síntesis de 1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y yodometano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (72%) como un sólido blanco: mp 142-144 °C; MS (ES+) m/z 296,2 (M + 1).

Ejemplo 10.40

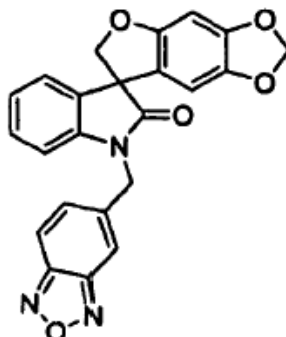
Síntesis de 1'-Propilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



25 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-bromopropano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (64%) como un sólido blanco: mp 158-160 °C; MS (ES+) m/z 324,4 (M + 1).

Ejemplo 10.41

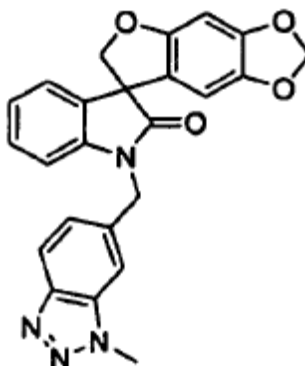
Síntesis de 1'-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 5-(bromometil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (17%) como un sólido blanco: mp 163-165 °C; MS (ES+) m/z 414,4 (M + 1).

Ejemplo 10.42

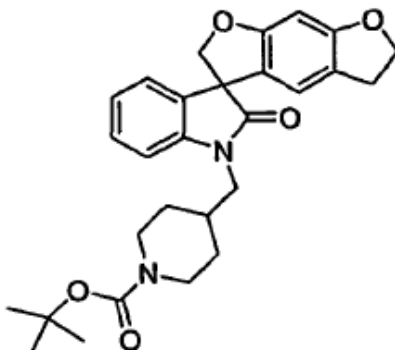
- 10 Síntesis de 1'[(1-metil-1H-benzotriazol-6-il)metil]espiro[furo2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 6-(bromometil)-1-metil-1H-benzotriazol para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (17%) como un sólido blanco: mp 230-235 °C; MS (ES+) m/z 427,3 (M + 1).

Ejemplo 10.43

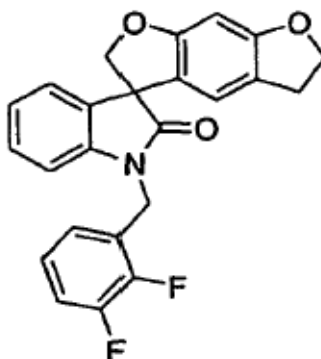
Síntesis de 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



5 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5,6-dihidroespiro [benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-(bromometil)peridina-1-carboxilato de terc-butilo para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (58%) como un sólido blanco: mp 96-98°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84-6,85 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,68 (ABq, 2H), 4,46 (t, 2H), 4,06-3,73 (m, 2H), 3,68-3,45 (m, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,04-1,82 (m, 1H), 1,76-0,66 (m, 13H); MS (ES+) m/z 477,4 (M + 1).

Ejemplo 10.44

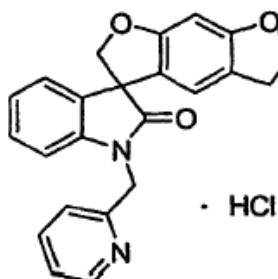
10 Síntesis de 1'-(2,3-difluorobenzil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5,6-dihidroespiro [benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (67%) como un sólido blanco: mp 156-158 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8 7,50-6,85 (m, 7H), 6,43 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,01 (q, 2H), 4,75 (dd, 2H), 4,46 (t, 2H), 2,92 (t, 2H); MS (ES+) m/z 406,2 (M + 1).

Ejemplo 10.45

Síntesis de hidrocloreto de 1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

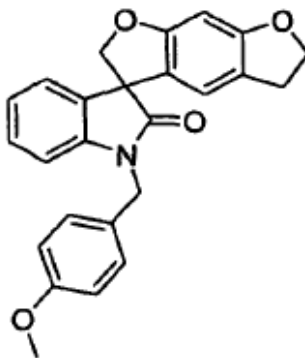


20 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5,6-dihidroespiro [benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, e hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina para

reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo 1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]2'(1'H)-ona (27%) como un sólido blanco, que se trató en CH₂Cl₂ con exceso de HCl en éter para dar el compuesto del título: mp 208-210 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,788,53 (m, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,64-7,47 (m, 2H), 7,30-6,92 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,24-5,06 (m, 2H), 4,78 (ABq, 2H), 4,46 (t, 2H), 2,94 (t, 2H); MS (ES+) m/z 371,4 (M + 1).

Ejemplo 10.46

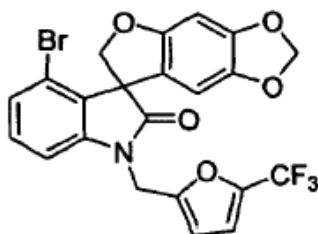
Síntesis de 1'-(4-metoxibenzil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5,6-dihidroespiro [benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (56%) como un sólido blanco: mp 120-121 °C; MS (ES+) m/z 400,2 (M + 1).

Ejemplo 10.47

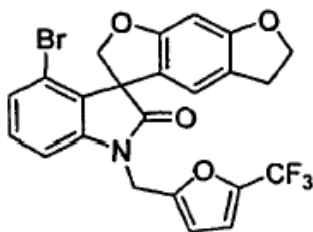
Síntesis de 4'-bromo-1'-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución de 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,48 g, 1,33 mmol) en N, N-dimetilformamida (5,00 ml) se añadió hidruro de sodio (0,08 g, 1,98 mmol, 60% de dispersión en aceite mineral) en una porción a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó durante 0,5 horas seguido por la adición de una solución de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano en N,N-dimetilformamida (1,00 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se desactivó mediante la adición lenta de agua (5,00 ml). La mezcla de la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20,0 ml), se lavó con solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (35%) para proporcionar el compuesto del título (0,46 g, 69%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,227,14 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,04 (s, 1H) 5,86 (dd, 2H), 4,94 (ABq, 2H), 4,92 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,0, 157,2, 151,6, 151,5, 149,3, 143,4, 142,2, 130,5, 127,8, 129,6, 120,1, 116,0, 112,7, 109,5, 107,9, 102,5, 101,6, 93,3, 77,1, 59,6, 37,1; MS (ES+) m/z 508,2 (M + 2).

Ejemplo 10.48

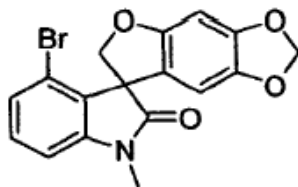
Síntesis de 4'-bromo-1'-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.4.7, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (76%) como un sólido incoloro: mp 182-184 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,217,11 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H), 6,74 (d1H), 6,41 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,53 (t, 2H), 2,98 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 162,4, 162,2, 151,5, 143,4, 130,2, 127,7, 120,5, 120,0, 119,7, 118,4, 117,0, 112,7, 112,6, 109,5, 107,8, 92,9, 77,1, 72,4, 59,1, 37,0, 28,9; MS (ES+) m/z 506,3 (M + 1).

Ejemplo 10.49

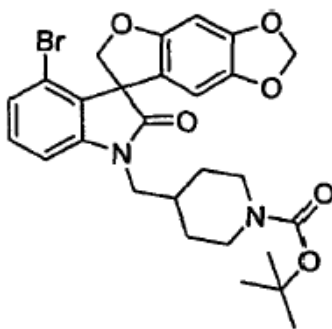
10 Síntesis de 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando yodometano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (79%) como un sólido incoloro: mp 155-157 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,86 (dd, 2H), 4,90 (ABq, 2H), 3,25 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 157,2, 149,2, 145,1, 142,0, 130,4, 129,9, 127,3, 119,9, 116,3, 107,3, 102,7, 101,5, 93,3, 77,3, 59,7, 26,9; MS (ES+) m/z 376,4 (M + 2).

Ejemplo 10.50

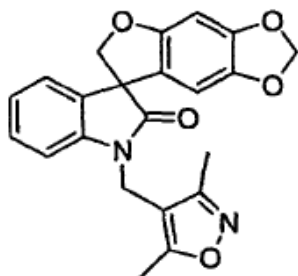
Síntesis de 4-[(4'-bromo-2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-(((4-metilfenil)sulfonyl)oxi)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (43%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,87 (d, 2H), 4,89 (ABq, 2H), 4,11 (d, 2H), 3,73-3,42 (m, 3H), 2,66 (t, 2H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,43 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 157,3, 154,7, 149,2, 144,8, 142,1, 130,3, 129,8, 127,3, 120,2, 116,3, 107,6, 102,4, 101,6, 93,4, 79,6, 77,2, 59,6, 46,1, 43,4, 34,9, 28,4; MS (ES+) m/z 581,4 (M + 23), 579,4 (M + 23), 503,3 (M - 57), 501,3 (M - 57).

Ejemplo 10.51

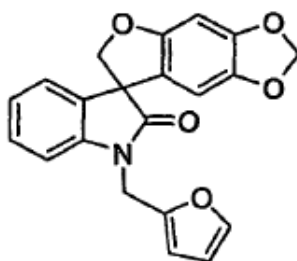
Síntesis de 1'-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-(clorometil)-3,5-dimetilisoxazol para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (35%) como un sólido incoloro: mp 165-167 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,85 (d, 2H), 4,75 (ABq, 2H), 4,67 (ABq, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 167,1, 159,1, 156,1, 149,1, 142,4, 141,7, 131,8, 129,0, 124,3, 123,8, 118,9, 108,8, 108,6, 102,9, 101,6, 93,8, 80,6, 58,2, 33,3, 11,5, 10,7; MS (ES+) m/z 391,3 (M + 1).

Ejemplo 10.52

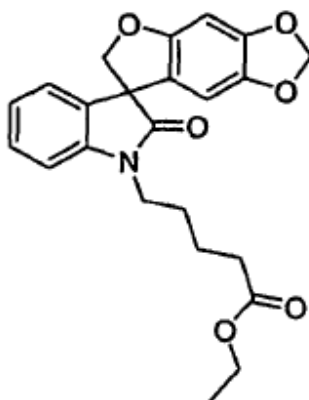
- 10 Síntesis de 1'-(2-furilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 2-clorometilfurano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, el compuesto del título (40%) como un sólido incoloro: mp 110-112 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,357,33 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,34-6,31 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,85 (dd, 2H), 4,92 (ABq, 2H), 4,79 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,1, 155,9, 149,0, 148,9, 142,6, 142,3, 141,8, 132,2, 128,9, 123,8, 123,5, 119,5, 110,6, 109,3, 108,7, 103,1, 101,5, 93,6, 80,4, 58,2, 37,1; MS (ES+) m/z 362,5 (M + 1).

Ejemplo 10.53

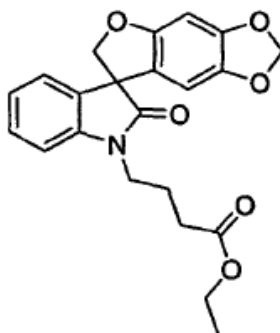
- 20 Síntesis de 5-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)pentanoato de etilo



- Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 5-bromovalerato de etilo para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (62%) como un material gomoso: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 (d, 2H), 4,76 (ABq, 2H), 4,07 (q, 2H), 3,87-3,65 (m, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,80-1,64 (m, 4H), 1,20 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 173,1, 155,9, 148,8, 142,3, 142,2, 132,5, 128,9, 124,04, 123,3, 119,5, 108,6, 103,0, 101,5, 93,6, 80,5, 60,4, 58,2, 39,9, 33,7, 26,8, 22,2,14,2; MS (ES+) m/z 432,09 (M + 23).

Ejemplo 10.54

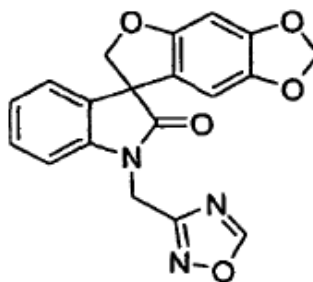
- 10 Síntesis de 4-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)butanoato de etilo



- Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-bromobutirato de etilo para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (80%) como un material gomoso: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,84 (d, 2H), 4,76 (ABq, 2H), 4,11 (q, 2H), 3,88-3,71 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,03 (t, 2H), 1,21 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 172,8, 156,0, 148,9, 142,4, 142,2, 132,4, 129,0, 124,0, 123,3, 119,4, 108,7, 103,0, 101,5, 93,6, 80,5, 60,7, 58,2, 39,6, 31,2, 22,6, 14,3; MS (ES+) m/z 418,08 (M + 23), 396,1 (M + 1).

Ejemplo 10.55

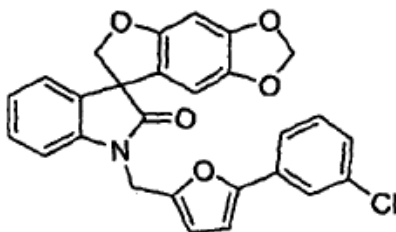
- Síntesis de 1'-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (36%) como un sólido incoloro: mp 160-162 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (dt, 1H), 7,20-7,13 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,86 (dd, 2H), 4,78 (ABq, 2H), 4,68 (s, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 176,7,156,0, 149,3, 142,5, 139,6, 131,6, 129,4, 124,8, 124,5, 118,4, 113,6, 108,7, 103,0, 101,7, 93,7, 80,3, 58,2, 29,7, 28,0; MS (ES+) m/z 365,2 (M + 1).

Ejemplo 10.56

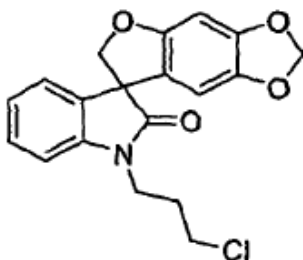
- Síntesis de 1'-{[5-(3-clorofenil)-2-furil]metil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 2-(clorometil)-5-[3-clorofenil]furan para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (22%) como un sólido incoloro: mp 205-207 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (t, 1H), 7,46 (dt, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,84 (dd, 2H), 4,98 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 155,9, 152,5, 149,2, 148,9, 142,4, 141,7, 134,8, 132,1, 132,0, 130,1, 128,9, 127,5, 124,0, 123,7, 123,6, 121,7, 119,4, 110,8, 109,2, 106,9, 103,0, 101,5, 93,6, 80,4, 58,2, 37,3; MS (ES+) m/z 472,2 (M + 1).

10 Ejemplo 10.57

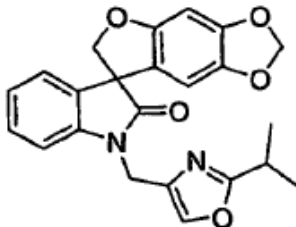
Síntesis de 1'-(3-cloropropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-bromo-3-cloropropano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (22%) como un sólido incoloro: mp 144-146 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (dt, 1H), 7,14-7,12 (m, 2H), 7,01 (t, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,68 (ABq, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 2,06 (t, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 177,2, 155,8, 148,7, 142,9, 142,2, 132,4, 129,3, 124,1, 123,3, 120,3, 109,3, 103,6, 101,7, 80,3, 57,8, 43,4, 30,6; MS(ES+) m/z 358,2 (M + 1).

20 Ejemplo 10.58

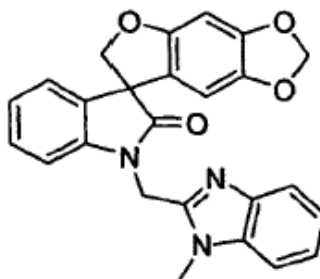
Síntesis de 1'-[(2-isopropil-1,3-oxazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



25 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-clorometil-2-isopropiloxazol para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (22%) como un sólido incoloro: mp 118-120 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,88 (d, 2H), 4,85 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,71-4,66 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 1H), 1,18 (dd, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176,9, 169,1, 155,6, 148,7, 142,4, 142,2, 136,8, 135,2, 132,4, 129,2, 123,9, 123,4, 120,5, 109,9, 103,6, 101,9, 93,7, 79,9, 57,9, 36,2, 28,1, 20,7, 20,6; MS (ES+) m/z 405,2 (M + 1).

30 Ejemplo 10.59

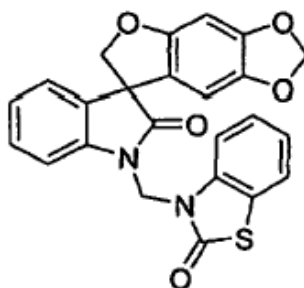
Síntesis de 1'-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 2-(bromometil)-1-metil-1H-benzimidazol para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (22%) como un sólido incoloro: mp >250 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,397,24 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,83 (d, 2H), 4,99 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 155,9, 150,6, 149,6, 148,9, 142,3, 141,7, 132,1, 131,8, 129,8, 128,9, 127,9, 126,8, 126,7, 126,6, 123,9, 123,6, 119,4, 111,0, 110,9, 110,6, 109,3, 103,1, 101,5, 93,6, 80,4, 58,2, 37,3; MS (ES⁺) m/z 506,3 (M + 1),

Ejemplo 10.60

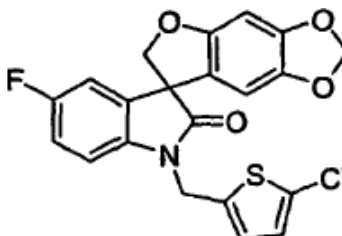
Síntesis de 1'-[(2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 3-(bromometil)-benzo[d]tiazol-2(3H)-ona para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (31%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,357,29 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,94-5,85 (m, 5H), 4,69 (td, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 178,1, 170,6, 155,9, 148,9, 142,2, 141,0, 136,1, 131,8, 129,6, 127,3, 124,5, 124,4, 124,3, 123,7, 121,5, 119,8, 112,1, 110,0, 103,4, 101,9, 93,8, 80,3, 58,3, 47,9; MS (ES⁺) m/z 467,2 (M + 23).

Ejemplo 10.61

Síntesis de 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5'-fluoro-espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

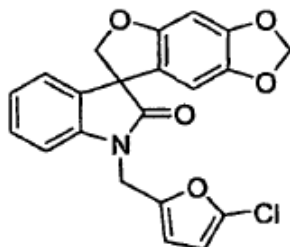


Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5'-fluoro-espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 5-cloro-2-(clorometil)tiofeno para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (76%) como un sólido incoloro: mp 142-144 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,227,17 (m, 1H), 7,14-7,13 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,91 (d, 2H), 5,02 (ABq, 2H), 4,73 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176,9, 161,0, 157,8, 156,0, 149,0,

142,2, 138,3, 138,2 (d, $4J_{CF} = 7,0$ Hz) 133,6 (d, $3J_{CF} = 33$ Hz), 128,3, 127,8, 127,1, 119,5, 115,6 (d, $1J_{CF} = 93$ Hz), 112,5 (d, $1J_{CF} = 100$ Hz), 110,8 (d, $3J_{CF} = 32$ Hz), 103,2, 102,0, 93,9, 79,8, 58,2 (d, $4J_{CF} = 7,0$ Hz), 39,0; MS (ES+) m/z 430,1 (M + 1).

Ejemplo 10.62

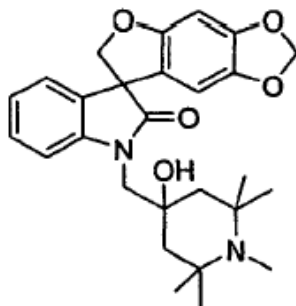
- 5 Síntesis de 1'-[(5-cloro-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 A una solución enfriada con hielo de (5-cloro-2-furil)metanol (2,03 g, 15,3 mmol) en diclorometano anhidro (50,0 ml) se añadió trietilamina (4,64 g, 45,9 mmol) seguido por cloruro de tionilo (3,64 g, 30,6 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se desactivó con cloruro de amonio saturado (25,0 ml). Después de que se separó la capa acuosa, se lavó la capa orgánica con HCl acuoso al 10% (20,0 ml), solución salina (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar 5-cloro-2-clorometilfurano como un aceite amarillo. Se añadió una solución de este aceite en N,N-dimetilformamida anhidra (3,00 ml) directamente sin ninguna purificación adicional a una mezcla de espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,84 g, 3,00 mmol) e hidróxido de sodio (0,48g, 12,0 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (9,00 ml). La mezcla de la reacción se calentó a 70°C durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente seguido por la adición de cloruro de amonio saturado (5.0). Se eliminó N,N-dimetilformamida bajo alto vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso al 10% (25,0 ml), solución salina (25,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo marrón se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (35%) para proporcionar el compuesto del título (0,74 g, 62%) como un sólido incoloro: mp 148-150 °C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,29 (t, 1H), 7,15 7,12 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,89 (d, 2H), 4,89 (ABq, 2H), 4,72 (ABq, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 8 176,9 155,8 149,7, 148,8, 142,2, 142,1, 134,8, 132,1, 129,3 124,1, 123,7 120,2, 112,0, 109,9, 108,2 103,2, 101,9, 93,8, 80,0, 57,9 37,0; MS (ES+) m/z 396 (M + 1).

Ejemplo 10.63

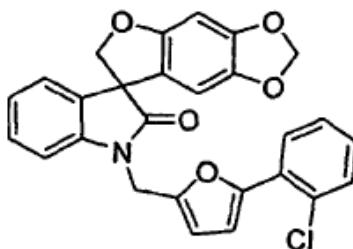
- 25 Síntesis de 1'-[(4-hidroxi-1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



30 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.62, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5,5,6,7,7-pentametil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano para reemplazar (5-cloro-2-furil)metanol, se obtuvo el compuesto del título (70%) como un sólido incoloro: mp 210-214 °C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,29 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,90 (d, 2H), 5,20 (br, 1H), 4,70 (ABq, 2H), 3,57 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,01-1,83 (m, 4H), 1,45 (s, 6H), 1,34 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 178,5, 156,0, 148,7, 144,5, 142,2, 132,3, 128,9, 123,8, 123,2, 120,3, 110,9, 104,1, 101,9, 93,7, 80,9, 71,6, 65,3, 57,8, 52,6, 30,2, 28,7, 22,1; MS (ES+) m/z 465,4 (M + 1).

Ejemplo 10.64

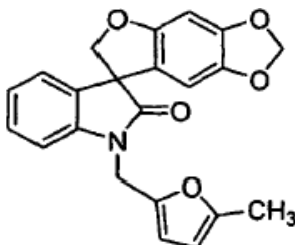
- Síntesis de 1'-[[5-(2-clorofenil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.62, y haciendo variaciones no críticas utilizando [5-(2-clorofenil)-2-furil]metanol para reemplazar (5-cloro-2-furil)metanol, se obtuvo el compuesto del título (48%) como un sólido incoloro: mp 148-150°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 4,99 (ABq, 2H), 4,78 (ABq, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,2,155,9, 150,3, 149,0, 148,6, 142,4, 141,8, 132,1, 130,8, 130,0, 128,9, 128,7, 128,2, 127,7, 126,9, 123,9, 123,6, 119,4, 111,8, 110,7, 109,2, 103,1, 101,5, 93,6, 80,4, 58,2, 37,3; MS (ES+) m/z 472,2 (M + 1).

Ejemplo 10.65

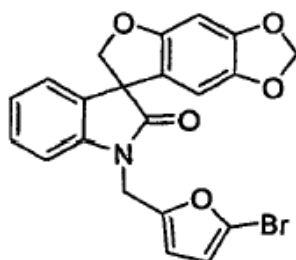
10 Síntesis de 1'-[(5-metil-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.62, y haciendo variaciones no críticas utilizando (5-metil-2-furil)metanol para reemplazar (5-cloro-2-furil)metanol, se obtuvo el compuesto del título (70%) como un sólido incoloro: mp 117-119 °C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (t, 1H), 7,12 (t, 2H), 6,99 (t, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,97 (d, 1H), 5,89 (d, 2H), 4,84 (ABq, 2H), 4,72 (ABq, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176,8, 155,7, 151,9, 148,8, 147,7, 142,3, 142,2, 132,1, 129,2, 124,0, 123,5, 120,4, 110,1, 110,0, 107,0, 103,2, 101,9, 93,8, 79,9, 57,9, 37,2, 13,7; MS (ES+) m/z 376 (M+1).

Ejemplo 10.66

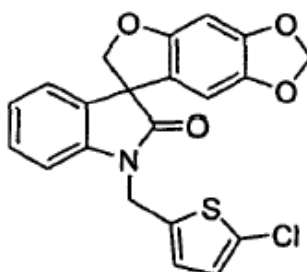
15 Síntesis de 1'-[(5-bromo-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.62, y haciendo variaciones no críticas utilizando (5-bromo-2-furil)metanol para reemplazar (5-cloro-2-furil)metanol, se obtuvo el compuesto del título (76%) como un sólido incoloro: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 1H), 7,69 (dt, 1H), 7,327,26 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,91 (ABq, 2H), 4,47 (t, 2H), 3,08 (t, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO-d_6) δ 176,9, 160,4, 156,3, 153,8, 149,7, 146,1, 137,5, 130,9, 130,8, 126,5, 125,8, 123,1, 121,5, 118,8, 116,4, 108,3, 96,7, 76,6, 71,9, 45,7, 29,1; MS (ES+) m/z 440,1 (M + 1), 442,1 (M + 1).

Ejemplo 10.67

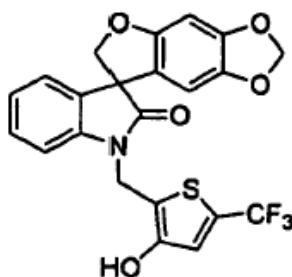
20 Síntesis de 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.62, y haciendo variaciones no críticas utilizando (5-cloro-2-tienil)metanol para reemplazar (5-cloro-2-furil)metanol, se obtuvo el compuesto del título (77%) como un sólido incoloro: mp 145-146 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,28 (t, 1H), 7,207,14 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,89 (d, 2H), 5,02 (ABq, 2H), 4,71 (ABq, 2H); MS (ES+) m/z 411,9 (M + 1).

Ejemplo 10.68

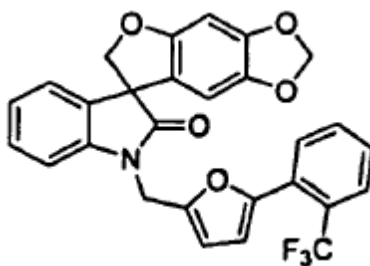
Síntesis de 1'-[[3-hidroxi-5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.62, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)tiofeno-3-ol para reemplazar (5-cloro-2-furil)metanol, se obtuvo el compuesto del título (48%) como un sólido incoloro: mp 225-227 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 7,29 (dt, 1H), 7,167,10 (m, 3H), 7,01 (dt, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,89 (d, 2H), 4,94 (ABq, 2H), 4,70 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176,9, 155,8, 152,3, 148,9, 142,2, 141,9, 132,1, 129,4, 125,9, 125,4, 124,5, 124,2, 23,8, 122,6, 120,9, 120,0, 116,5, 109,5, 103,3, 101,9, 93,8, 80,2, 57,9, 34,9; MS (ES+) m/z 460,38 (M - 1).

15 Ejemplo 10.69

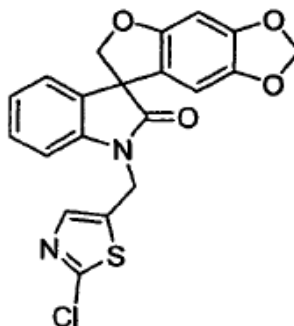
Síntesis de 1'-((5-(2-(trifluorometil)fenil)furan-2-il)metil)-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona



20 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.62, y haciendo variaciones no críticas utilizando {5-[2-(trifluorometil)fenil]-2-furil}metanol para reemplazar (5-cloro-2-furil)metanol, se obtuvo el compuesto del título (28%) como un sólido incoloro: mp 124-126 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,83 (d, 2H), 4,99 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) 8177,2, 155,9, 150,6, 149,6, 148,9, 142,3, 141,7, 132,1, 131,8, 129,8, 128,9, 127,9, 126,8, 126,7, 126,6, 123,9, 123,6, 119,4, 111,0, 110,9, 110,6, 109,3, 103,1, 101,5, 93,6, 80,4, 58,2, 37,3; MS (ES+) m/z 506,27 (M + 1).

25 Ejemplo 10.70

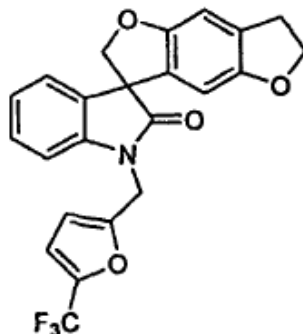
Síntesis de 1'[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 A una solución de (2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metanol (0,30 g, 2,00 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20,0 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,50 g, 4,20 mmol) seguido por trietilamina (0,40 g, 4,00 mmol) a 0°C . Después de agitar a 0°C durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla de la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (50,0 ml) y se extrajo con agua (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en metil-etil cetona (10,0 ml) seguido por las adiciones de espiro[furo[2,3-f][1,3] benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,36 g, 2,00 mmol) y carbonato de cesio (1,95 g, 6,00 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 70°C durante toda la noche, se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0,032 g, 3,4%)
 10 como un sólido incoloro: mp $195\text{-}198^\circ\text{C}$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (s, 1H), 7,396,93 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 6,15-6,12 (m, 1H), 5,89 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,70 (dd, 2H); MS (ES+) m/z 413,1 (M + 1).

Ejemplo 10.71

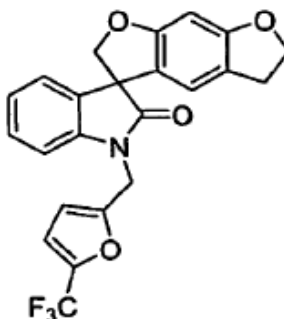
Síntesis de 1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (19%) como un sólido blanco: mp $174\text{-}177^\circ\text{C}$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,336,95 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,03 (ABq, 2H), 4,70 (ABq, 2H), 4,46-4,31 (m, 2H), 3,07 (t, 2H); MS (ES+) m/z 428,0 (M + 1).

20 Ejemplo 10.72

Síntesis de 1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]2'(1'H)-ona

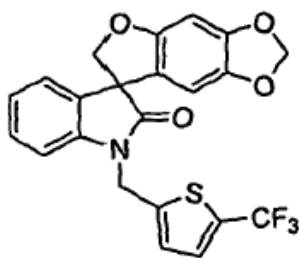


Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (71%) como un sólido blanco: mp 173-176 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,596,90 (m, 5H), 6,73 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,04 (ABq, 2H), 4,75 (ABq, 2H), 4,55-4,36 (m, 2H), 2,88 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 177,2, 161,7, 161,0, 153,5, 142,0, 140,3, 139,7, 139,2, 132,6, 129,1, 124,1, 123,8, 121,2, 121,0, 120,3, 119,1, 117,7, 114,6, 114,5, 110,4, 109,6, 93,0, 80,0, 72,5, 57,3, 36,8, 28,7; MS (ES+)

m/z 428.2 (M + 1).

Ejemplo 10.73

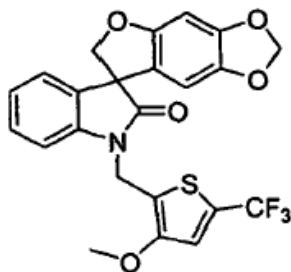
10 Síntesis de 1'-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución de 1'-[[3-hidroxi-5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,75 g, 1,62 mmol) en diclorometano anhidro (12,0 ml) se añadió trietilamina (0,49 g, 0,70 ml, 4,85 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,91 g, 0,50 ml, 3,24 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se agitó durante 30 minutos y se desactivó con cloruro de amonio saturado (15,0 ml). Después de que se separó la capa acuosa, se lavó la capa orgánica con 10% HCl (10,0 ml), solución salina (10,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna para proporcionar material gomoso marrón como triflato. Una mezcla de este triflato (15,3 mmol), tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (0,19 g, 0,17 mmol), trietilamina (1,66 g, 2,30 ml, 16,5 mmol), y ácido fórmico (0,76 mg, 0,60 ml, 16,5 mmol) en dioxano anhidro (24 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de que se enfrió la mezcla de la reacción hasta temperatura ambiente, se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo negro se diluyó con acetato de etilo (50,0 ml), se lavó con HCl al 10% (20,0 ml), cloruro de amonio saturado (20,0 ml), solución salina (20,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (35%) para proporcionar el compuesto del título (0,65 g, 89%) como un sólido incoloro: mp 127-130 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,587,56 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (dt, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,89 (d, 2H), 5,17 (ABq, 2H), 4,72 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 177,0, 155,9, 148,9, 144,7, 142,2, 141,8, 132,1, 130,6, 130,5, 129,3, 128,7, 128,0, 124,3, 123,9, 120,0, 109,8, 103,3, 102,0, 93,9, 80,2, 57,8, 38,7; MS (ES+) m/z 446,1 (M + 1).

30 Ejemplo 10.74

Síntesis de 1'-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

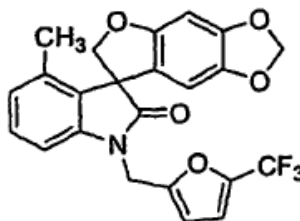


Una mezcla de 1'-[[3-hidroxi-5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,18 g, 0,39 mmol), NaOH (0,08 g, 1,96 mmol) y yodometano (0,17 g, 1,18 mmol) en N, N-dimetilformamida anhidra (2,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se desactivó por la adición de cloruro de amonio saturado (10,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20,0 ml), solución salina (20,0 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El sólido incoloro se trituró con éter para dar el compuesto del título (0,15 g, 81%): mp 178-180 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,71 (s, 1H), 7,30 (dt, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,077,02 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,89 (d, 2H), 4,95 (ABq, 2H), 4,70 (ABq, 2H), 3,90 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz,

DMSO- d_6) δ 177,0, 155,8, 154,9, 148,9, 142,2, 141,8, 132,1, 129,4, 125,7, 124,3, 12,8, 120,4, 120,3, 120,0, 119,5, 109,4, 103,2, 102,0, 93,9, 80,1, 59,9, 57,9, 34,9; MS (ES+) m/z 476,3 (M + 1).

Ejemplo 10.75

Síntesis de 4'-metil-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5

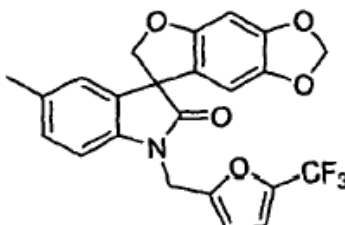
Una mezcla de 4'-bromo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona (0,51 g, 1,00 mmol), cloruro de litio (0,09 mg, 2,00 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,09 mg, 10 % en mol) se enjuagó con nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (5,00 ml) y tetrametilestaño (0,27 mg, 0,20 ml, 1,50 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas y se desactivó con cloruro de amonio saturado (10,0 ml). La mezcla de la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (20%) para proporcionar el compuesto del título (0,07 g, 16%) como un sólido incoloro: mp 117-119 °C; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (t, 1H), 6,82 (t, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,86 (d, 2H), 4,95 (ABq, 2H), 4,83 (ABq, 2H), 2,03 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177,6, 156,2, 152,0, 149,1, 142,3, 141,3, 135,6, 129,4, 128,9, 126,0, 120,6, 117,2, 112,7, 112,6, 109,2, 106,5, 102,9, 101,6, 93,3, 78,4, 58,3, 37,0, 17,1; MS (ES+) m/z 444,1 (M + 1).

10

15

Ejemplo 10.76

Síntesis de 5'-metil-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



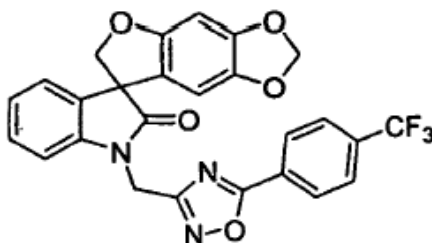
20

Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (77%): mp 96-98 °C; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,88 (d, 2H), 4,96 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+) m/z 444,2 (M + 1).

25

Ejemplo 10.77

Síntesis de 1'-([5-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



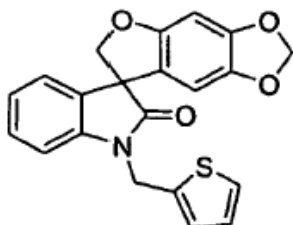
30

Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 3-clorometil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol para reemplazar 2-(bromometil)-5-

(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (44%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,30-7,18 (m, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,17 (ABq, 2H), 4,86 (ABq, 2H); MS (ES+) m/z 508,1 (M + 1).

Ejemplo 10.78

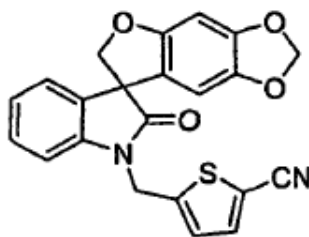
5 Síntesis de 1'-(2-tienilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.62, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2-tiofenometanol para reemplazar (5-cloro-2-furil)metanol, se obtuvo el compuesto del título (37%) como un sólido incoloro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,267,20 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,10-6,98 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,85 (d, 2H), 5,10 (ABq, 2H), 4,79 (ABq, 2H); MS (ES+) m/z 378,19 (M + 1).

Ejemplo 10.79

Síntesis de 5-[(2-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]tiofeno-2-carbonitrilo



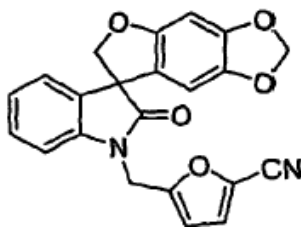
15 Una mezcla de 1'-[(5-bromo-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,23 g, 0,49 mmol), cianuro de zinc (0,07 g, 0,59 mmol), tris(dibenzilideneacetona)dipaladio(0) (0,10 g, 0,11 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,06 g, 0,11 mmol), N,N-dimetilformamida (6,00 ml) y una cantidad catalítica de agua (2 gotas) se calentó a 120 °C durante 24 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente orgánico se evaporó al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (5 x 15,0 ml) y la solución orgánica combinada se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó sucesivamente con cloruro de amonio acuoso saturado (25,0 ml), agua (2 x 35,0 ml) y solución salina (40,0 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluido con 20-35% acetato de etilo en hexanos para proporcionar sólido que se purificó además por cromatografía preparativa de capa delgada, se eluyó con 20% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,09 g, 44%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, 1H), 7,327,16 (m, 2H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,87 (d, 2H), 5,10 (ABq, 2H), 4,78 (ABq, 2H); MS (ES+) m/z 403,0 (M + 1).

20

25

Ejemplo 10.80

Síntesis de 5-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-2-furonitrilo

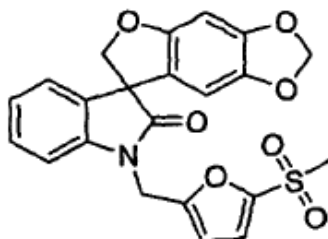


30 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.79, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1'-[(5-bromo-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 1'-[(5-bromo-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (44%) como un sólido incoloro:

mp 167-169 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,347,27 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,86 (q, 2H), 4,96 (ABq, 2H), 4,78 (ABq, 2H); MS (ES+) m/z 387,2 (M + 1).

Ejemplo 10.81

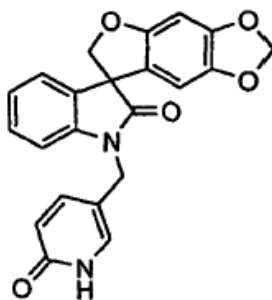
5 Síntesis de 1'-[5-(metilsulfonyl)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de 1'-[5-bromo-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,70 g, 1,59 mmol), metanosulfonato de sodio (85%, 0,23 g, 1,91 mmol), yoduro de cobre (I) (0,04 g, 0,22 mmol), L-prolina (0,04 g, 0,35 mmol) y sulfóxido de dimetilo (4,00 ml) se calentó a 100°C. Después de 3 días, la mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó con agua (50,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (2 x 50,0 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (30-50%) para proporcionar el compuesto del título (0,50 g, 71%): mp 177-179 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,127,04 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,00 (ABq, 2H), 4,79 (ABq, 2H), 3,11 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,3, 155,9, 154,5, 149,1, 149,1, 142,4, 141,1, 131,9, 129,1, 124,2, 124,1, 119,0, 118,4, 109,9, 108,7, 102,9, 101,6, 93,7, 80,3, 58,2, 43,4, 37,2; MS (ES+) m/z 440,0 (M + 1).

Ejemplo 10.82

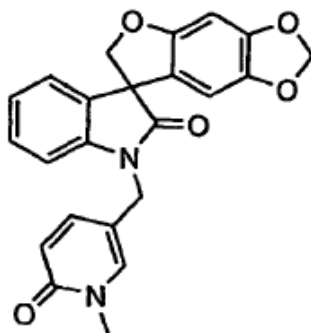
Síntesis de 1'-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una mezcla de 1'-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,23 g, 0,57 mmol), yoduro de sodio (0,28 g, 1,87 mmol), agua (2 gotas) en acetonitrilo anhidro (5,00 ml) se añadió clorotrimetilsilano (0,19 g, 1,78 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se desactivó con bisulfito de sodio (0,20 g). La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución salina (2 x 25,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se trituró con éter (2 x 10,0 ml) para dar el compuesto del título (0,16 g, 72%) como un sólido amarillo claro: mp 247-250 °C; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,50 (br, 1H), 7,50 (bd, 1H), 7,36 7,24 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,01 (dt, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,91- 5,88(m, 2H), 4,78 (d, 1H), 4,67- 4,62 (m, 3H); MS (ES+) m/z 389,15 (M + 1).

30 Ejemplo 10.83

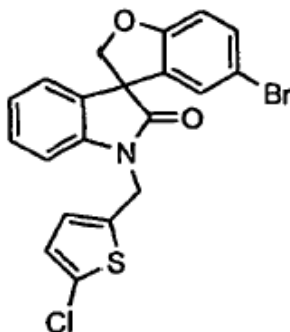
Síntesis de 1'-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en la PREPARACIÓN 1A, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1'-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4-bromoindol, y yoduro de metilo para reemplazar 1-bromopentano, se obtuvo el compuesto del título (78%): mp 115-118 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,23 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,57-6,48 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,87-5,83 (m, 2H), 4,90 (d, 1H), 4,75-4,52 (m, 3H), 3,51 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 162,5, 155,9, 149,1, 142,4, 141,6, 139,7, 137,6, 132,1, 129,1, 124,4, 123,9, 121,3, 119,1, 114,0, 108,6, 102,8, 101,6, 93,7, 80,3, 58,2, 40,8, 38,0; MS (ES+) m/z 403,3 (M + 1).

Ejemplo 10.84

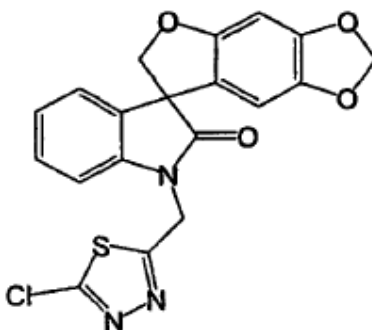
10 Síntesis de 5-bromo-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5-bromoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 2-cloro-5-(clorometil)tiofeno para reemplazar bromuro de 4-fluorobencilo, se obtuvo el compuesto del título (95%) como un sólido blanco: mp 140-142 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,337,26 (m, 2H), 7,16-7,02 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,97-6,75 (m, 4H), 5,07-4,91 (m, 3H), 4,68 (d, 1H); MS (ES+) m/z 446,7 (M + 1), 448,7 (M + 1).

Ejemplo 10.85

15 Síntesis de 1'-[(5-cloro-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

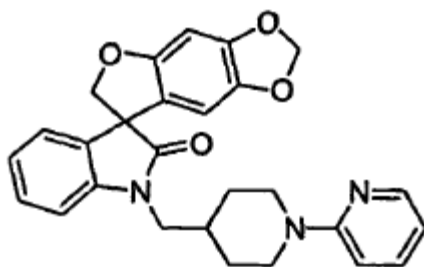


20 A una solución de espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,56 g, 1,99 mmol) y (5-cloro-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanol (0,30 g, 1,99 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (12,0 ml) se añadió tributilfosfina (0,60 g, 2,99 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó durante 15 minutos seguido por la adición de N,N,N',N'-

tetrametilazodicarboxamida (0,51 g, 2,99 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se desactivó con cloruro de amonio acuoso (10,0 ml) y se diluyó con acetato de etilo (350 ml). La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso (2 x 25,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/2) para dar el compuesto del título (0,20 g, 24%) como un sólido amarillento: mp 194-197 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,30 (dt, 1H), 7,207,12 (m, 2H), 7,05 (dt, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,43 (d, 1H), 5,34 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,67 (d, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 177,2, 168,3, 155,8, 155,4, 148,9, 142,2, 141,9, 132,2, 129,4, 124,2, 124,0, 120,1, 109,8, 103,7, 101,9, 93,8, 80,1, 67,5, 57,9, 25,6; MS (ES+) m/z 414,2 (M + 1), 416,2 (M+1).

10 Ejemplo 10.86

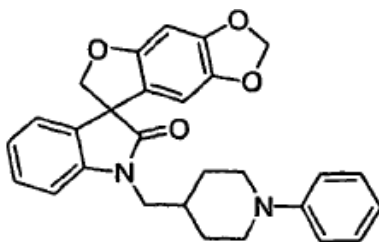
Síntesis de 1'-[(1-piridin-2-ilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de hidrobromuro de 1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,20 g, 0,44 mmol), 2-bromopiridina (0,16 ml, 0,65 mmol), yoduro de tetrabutil amonio (0,05 g) y DBU (0,16 ml, 1,09 mmol) en DMF (5,00 ml) se calentó a 120 °C durante 15 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (30,0ml). La mezcla anterior se extrajo dos veces con acetato de etilo (50,0 ml), la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía flash eluyendo con 30% acetato de etilo en hexano para dar un sólido blanco (0,05 g, 27%): mp 95-97 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (d, 1H), 7,47 (td, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,91-5,84 (m, 2H), 4,91 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,42-4,27 (m, 2H), 3,82-3,53 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,22-2,05 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,53-1,35 (m, 2H); ¹³C RMN(75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 158,8, 156,1, 149,0, 147,4, 142,8, 142,5, 138,0, 132,4, 129,1, 124,2, 123,5, 119,5, 112,9, 108,8, 107,7, 103,1, 101,7, 93,8, 80,7, 58,3, 46,0, 45,5, 45,4, 35,2, 29,8, 29,7; MS (ES+) m/z 456 (M + 1).

Ejemplo 10.87

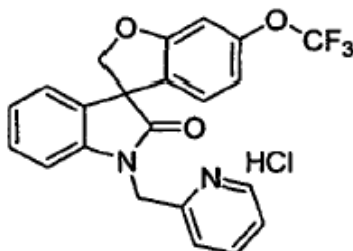
25 Síntesis de 1'-[(1-fenil-2-ilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de hidrobromuro de 1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,20 g, 0,44 mmol), 2-bromobenceno(0,07 ml, 0,65 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,03 g, 0,03 mmol), BINAP (0,06 g, 0,10 mmol) y NaOBut (0,13 g, 1,30 mmol) en tolueno se calentó a 100 °C durante 15 horas bajo nitrógeno. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (30,0 ml). La mezcla anterior se extrajo dos veces con acetato de etilo (50,0 ml), la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía flash eluyendo 30 % acetato de etilo en hexano para dar un sólido blanco (0,10 g, 48%): mp 76-78 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,377,16 (m, 4H), 7,12-6,80 (m, 5H), 6,53 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,87 (dd, 2H), 4,92 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 3,87-3,55 (m, 4H), 2,72 (t, 2H), 2,12-1,94 (m, 1H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,71-1,45 (m, 2H); ¹³C RMN(75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 156,1, 149,0, 142,9,142,5, 132,4, 129,2, 129,1, 124,2, 123,4, 119,9, 119,5, 116,9, 108,8, 103,1, 101,6, 93,8, 80,8, 60,5, 58,3, 49,8, 46,1, 34,8, 30,1, 30,0; MS (ES+) m/z 455 (M + 1).

Ejemplo 10.88

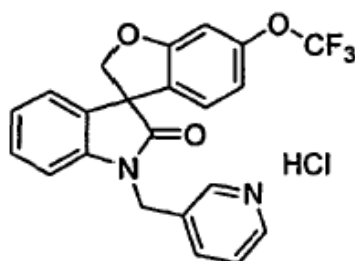
Síntesis de hidrocloreto de 1'-(piridin-2-ilmetil)-6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando 6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, e hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina para reemplazar 2-(bromometil)-2-(trifluorometil)furano, se obtuvo 1'-(piridin-2-ilmetil)-6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, que se trató con HCl 4,0 M en dioxano para dar el compuesto del título (39%): mp 150-152 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,898,78 (m, 1H), 8,62-8,47 (m, 1H), 8,07-7,00 (m, 2H), 7,42-6,70 (m, 7H), 5,52-5,31 (m, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,89 (d, 1H); ¹³C RMN(75 MHz, CD₃OD) δ 179,4, 163,5, 153,1, 152,7, 148,2, 143,8; 142,8, 133,1, 130,6, 129,3, 127,4, 126,8, 125,7, 125,6, 125,4, 114,9, 110,4, 104,9, 82,0, 58,9, 43,0; MS (ES+) m/z 413 (M + 1).

10 Ejemplo 10.89

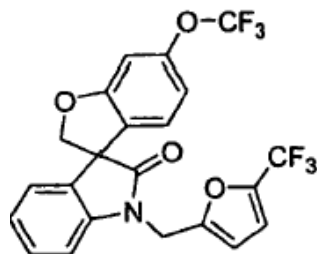
Síntesis de hidrocloreuro de 1'-(piridin-3-ilmetil)-6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando 6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, e hidrobromuro de 3-(bromometil)piridina para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo 1'-(piridin-3-ilmetil)-6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, que se trató con HCl 4,0 M en dioxano para dar el compuesto del título (70%) como un sólido blanco: mp 151-153 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 9,078,61 (m, 3 H), 8,19-8,04 (m, 1H), 7,42-6,71 (m, 7H), 5,28 (s, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,86 (d, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 179,43, 163,5, 151,8, 147,0, 142,9, 142,4, 142,2, 133,0, 130,6, 129,3, 128,9, 125,5, 125,4, 125,3, 114,9, 110,5, 104,9, 82,0, 58,9, 42,0; MS (ES+) m/z 413 (M + 1),

Ejemplo 10.90

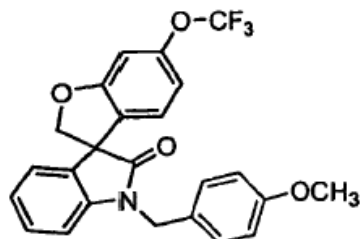
Síntesis de 6-(trifluorometoxi)-1'-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando 6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (82%) como un sólido blanco: mp 78-80 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (td, 1H), 7,246,98 (m, 3H), 6,86-6,73 (m, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,42 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,77 (d, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 176,7, 161,7, 151,9, 150,6, 141,5, 131,7, 129,5, 127,5, 124,2, 124,2, 124,0, 114,1, 112,8, 112,8, 109,6, 109,2, 104,3, 80,7, 57,6, 37,1; MS (ES+) m/z 470 (M + 1).

Ejemplo 10.91

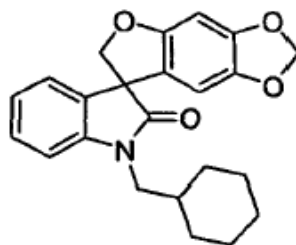
Síntesis de 1'-(4-metoxibenzil)-6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando 6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y cloruro de 4-metoxibencilo para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (91%) como un sólido blanco: mp 82-84 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,326,80 (m, 9H), 6,68 (s, 2H), 5,06 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 3,80 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 171,1, 161,8 159,4, 150,5, 142,3, 132,0, 129,2, 128,9, 127,7, 124,1, 124,0, 123,7, 122,2, 118,8, 114,4, 114,1, 109,7, 104,3, 80,9, 57,6, 55,4, 43,9; MS (ES+) m/z 442 (M + 1).
- 10

Ejemplo 10.92

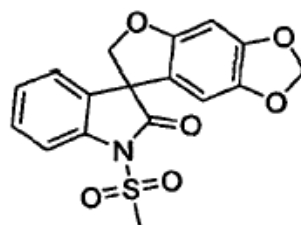
Síntesis de 1'-(ciclohexilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ciclohexano de bromometilo para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (74%) como un sólido blanco: mp 153-154 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (td, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,90-5,84 (m, 2H), 4,91 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 3,72-3,44 (m, 2H), 1,94-1,60 (m, 6H), 1,32-0,99 (m, 5H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 156,1, 148,9, 143,0, 142,4, 132,5, 128,9, 124,0, 123,2, 119,7, 109,0, 103,2, 101,6, 93,7, 80,8, 58,3, 46,8, 36,3, 31,1, 31,0, 26,4, 25,9, 25,8; MS (ES+) m/z 378 (M + 1), 400 (M + 23).
- 20

Ejemplo 10.93

Síntesis de 1'-(metilsulfonyl)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

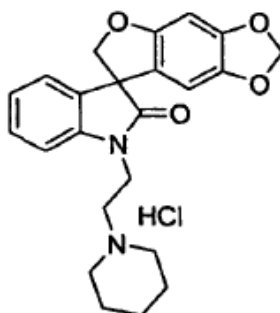


- 25 Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y cloruro de metanosulfonyl para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (51%) como un sólido blanco: mp 215-217 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, 1H), 7,42-7,31 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,93-5,87 (m, 2H), 4,98 (d, 1H), 4,68 (d, 1H),

3,46 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,9, 155,8, 149,5, 142,7, 138,1, 130,5, 129,7, 125,9, 124,3, 118,5, 113,8, 102,9, 101,8, 93,8, 80,6, 58,8, 41,8; MS (ES+) m/z 360 (M + 1), 382 (M + 23).

Ejemplo 10.94

Síntesis de hidrocloreto de 1'-(2-piperidin-1-iletíl)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



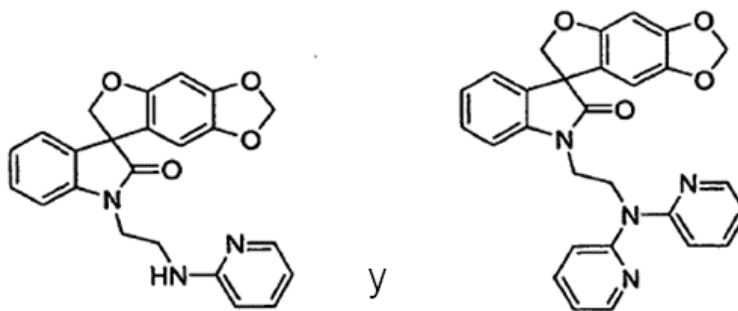
5

10

Una mezcla de 1'-(2-aminoetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,20 g, 0,62 mmol), 1,5-dibromopentano (0,08 ml, 0,62 mmol) y trietil amina (0,17 ml, 1,23 mmol) en THF (10,0 ml) se sometió a reflujo durante 15 horas y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía flash eluyendo con metanol al 10% en acetato de etilo para dar 1'-(2-piperidin-1-iletíl)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, que se trató con 4.0 M HCl en dioxano para dar el compuesto del título (28%): mp >240 °C; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (t, 1H), 7,27,7,11 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,91 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,40-4,13 (m, 2H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,66-3,37 (m, 3H), 3,14-2,96 (m, 2H), 2,06-1,45 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 180,4, 157,5, 150,5, 143,8, 142,5, 133,9, 130,3, 125,3, 125,1, 120,6, 110,2, 103,9, 102,9, 94,2, 81,4, 59,7, 55,4, 54,9, 53,9, 36,4, 24,2, 22,6; MS (ES+) m/z 393 (M + 1).

15 Ejemplo 10.95

Síntesis de 1'-(2-(piridin-2-ilamino)etil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona y 1'-(2-(dipiridin-2-ilamino)etil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20

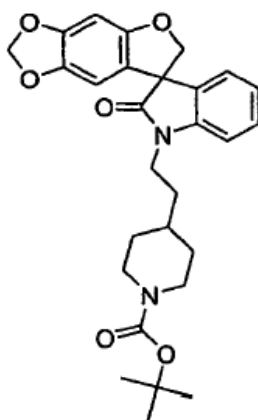
25

30

Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 10.87, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1'-(2-aminoetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 1'-(piperidin-4-iletíl)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 2-bromopiridina para reemplazar 2-bromobenceno, 1'-(2-(piridin-2-ilamino)etil)-espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona se obtuvo como primera fracción de la cromatografía como un sólido blanco (5%): mp 61-63 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d 1H), 7,50-6,97 (m, 5H), 6,57 (dd, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,79 (t, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,15-3,94 (m, 2H), 3,81-3,64 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 178,4, 158,2, 156,0, 149,0, 148,0, 142,4, 142,38, 137,4, 132,3, 129,1, 124,0, 123,5, 119,5, 113,3, 109,0, 108,3, 103,2, 101,6, 93,7, 80,5, 58,3, 40,1, 39,9; MS (ES+) m/z 402 (M + 1). 1'-(2-(dipiridin-2-ilamino)etil)-espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona se obtuvo como segunda fracción de la cromatografía (31%): mp 165-167 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (dd, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,09-6,83 (m, 7H), 6,47 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,88-5,81 (m, 2H), 4,73 (d, 1H), 4,67-4,49 (m, 2H), 4,46 (d, 1H), 4,20 (t, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,6, 157,0, 156,0, 148,8, 148,4, 43,1, 142,3, 137,4, 132,3, 128,9, 123,6, 123,1, 119,6, 117,5, 114,5, 109,3, 103,4, 101,6, 93,6, 80,7, 58,2, 45,9, 39,5; MS (ES+) m/z 479 (M + 1).

Ejemplo 10.96

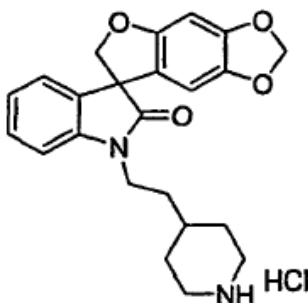
Síntesis de 4-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-(2-[[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para reemplazar bromuro de 4-fluorobenzilo, se obtuvo el compuesto del título en 95% de rendimiento: mp 173-175 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,90-5,84 (m, 2H), 4,90 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,0-3,64 (m, 4H), 2,75-2,58 (m, 2H), 1,85-1,09 (m, 16H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 156,0, 155,0, 149,0, 142,4, 142,2, 132,6, 129,0, 124,2, 123,4, 119,5, 108,6, 103,0, 101,6, 93,8, 80,5, 79,5, 58,3, 38,0, 34,0, 33,9, 32,1, 31,9, 28,6; MS (ES+) m/z 515 (M + 23), 393 (M - 100).

Ejemplo 10.97

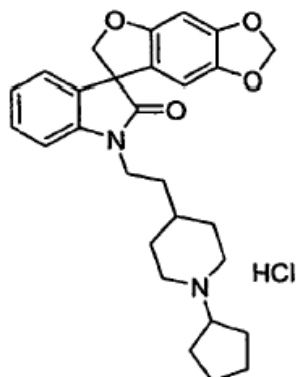
10 Síntesis de hidrocloreto de 1'-(2-piperidin-4-iletil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución de 4-(2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,94 g, 1,91 mmol) en dioxano (5,00 ml) se añadió HCl 4,0 M en dioxano (2,00 ml, 8,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido por la adición de éter anhidro (40,0 ml). El sólido blanco precipitado se filtró, se lavó con éter y se secó para dar el compuesto del título (0,75 g, 91%): ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,37 (t, 1H), 7,207,07 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,83 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 3,97-3,75 (m, 2H), 3,45-3,33 (m, 2H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,82-1,37 (m, 5H); ¹³C RMN(75 MHz, CD₃OD) δ 179,8, 157,6, 150,4, 143,7, 143,4, 133,6, 130,3, 124,9, 124,8, 120,8, 110,3, 103,7, 102,9, 94,3, 81,4, 59,8, 45,2, 38,5, 34,4, 32,6, 29,8, 29,7; MS (ES+) m/z 393 (M + 1).

20 Ejemplo 10.98

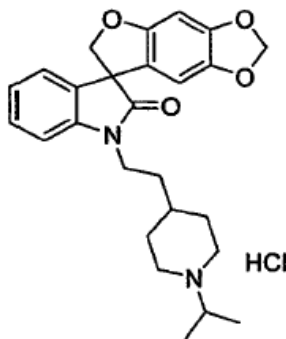
Síntesis de hidrocloreto de 1'-(2-(1-ciclopentilpiperidin-4-iletil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 A una solución de ciclopentanona (0,04 ml, 0,45 mmol) y trietil amina (0,12 ml, 0,84 mmol) en dicloroetano (5,00 ml) se añadió hidrocloreuro de 1'-[2-(piperidin-4-iletil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,12 g, 0,28 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,10 g, 0,45 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 16 horas y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio (15/1/0,1) para dar 1'-[2-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona como un sólido blanco, que se trató con HCl 4,0 M en dioxano para dar el compuesto del título (0,05 g, 32% de rendimiento): mp 153-155 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,37 (td, 1H), 7,21 7,08 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 3,98-3,75 (m, 2H), 3,68-3,38 (m, 3H), 3,01-2,83 (m, 2H), 2,25-2,08 (m, 4H), 1,92-1,37 (m, 11H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 179,8, 157,6 150,4, 143,8, 143,4, 133,6, 130,3, 124,9, 124,8, 120,8, 110,3, 103,7, 103,0, 94,3, 81,4, 69,1, 59,8, 53,2, 38,6, 34,3, 32,5, 30,6, 30,5, 29,4, 24,7; MS (ES+) m/z 461 (M + 1).

Ejemplo 10.99

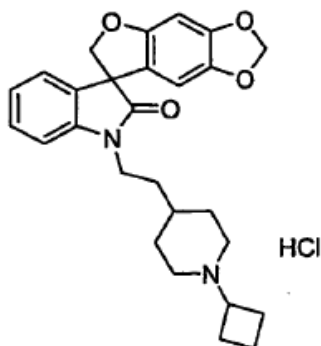
Síntesis de hidrocloreuro de 1'-[2-(1-isopropilpiperidin-4-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.98, y haciendo variaciones no críticas utilizando acetona para reemplazar ciclopentanona, se obtuvo el compuesto del título (42%) como un sólido blanco: mp 155-156 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,37 (t, 1H), 7,21-7,08 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,84 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 3,98-3,75 (m, 2H), 3,58-3,38 (m, 3H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,23-2,09 (m, 2H), 1,82-1,44 (m, 5H), 1,35 (d, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 179,8, 157,6, 150,5, 143,8, 143,4, 133,6, 130,3, 125,0, 124,8, 120,8, 110,3, 103,7, 103,0, 94,3, 81,4, 59,8, 59,6, 38,6, 34,2, 32,7, 30,6, 30,5, 24,2, 16,9, 15,4; MS (ES+) m/z 435 (M + 1).

Ejemplo 10.100

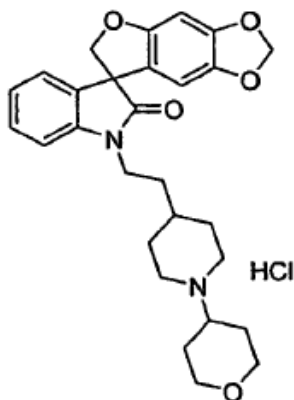
Síntesis de hidrocloreuro de 1'-[2-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.98, y haciendo variaciones no críticas utilizando ciclobutanona para reemplazar ciclopentanona, se obtuvo el compuesto del título (81%) como un sólido blanco: mp 158-160 °C; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,37 (t, 1H), 7,247,05 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,83 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 3,98-3,39 (m, 5H), 2,85-2,59 (m, 2H), 2,43-1,42 (m, 13H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 179,8, 157,6, 150,4, 143,7, 143,4, 133,6, 130,3, 124,9, 124,8, 120,8, 110,4, 103,8, 103,0, 94,2, 81,5, 60,5, 59,8, 50,8, 38,6, 34,4, 32,5, 30,1, 26,8, 14,4; MS (ES+) m/z 447 (M + 1).

Ejemplo 10.101

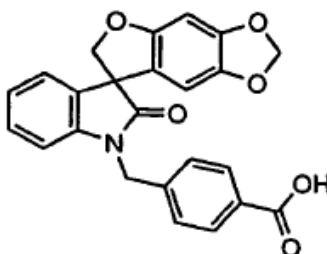
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[2-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)piperidin-4-yl]etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 10.98, y haciendo variaciones no críticas utilizando tetrahydro-4H-piran-4-ona para reemplazar ciclopentanona, se obtuvo el compuesto del título (45%) como un sólido blanco: mp 168-170 °C; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,37 (t, 1H), 7,247,06 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,83 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,12-3,31 (m, 9H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,25-1,45 (m, 11H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 179,8, 157,6, 150,4, 148,7, 143,4, 133,6, 130,3, 125,0, 124,8, 120,8, 110,3, 103,8, 102,9, 94,3, 81,4, 67,2, 64,1, 59,8, 50,7, 38,6, 34,2, 32,7, 30,6, 30,5, 28,7; MS (ES+) m/z 477 (M + 1).

Ejemplo 11

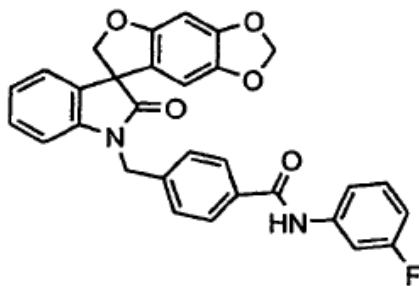
Síntesis de ácido 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 6, y haciendo variaciones no críticas utilizando metil 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato para reemplazar 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (100%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 12,96 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,76 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 167,5, 156,0, 148,9, 142,6, 142,3, 141,8, 132,1, 130,5, 130,3, 129,3, 127,7, 124,2, 123,7, 120,1, 109,9, 103,5, 101,9, 93,8, 80,4, 58,0, 43,4.

Ejemplo 12

Síntesis de N-(3-fluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida



10 A. Preparación de solución de stock de cloruro de 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoilo

15 A una suspensión agitada de ácido 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico (2,08 g, 5,00 mmol) en cloroformo seco (50,0 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,95 g, 7,50 mmol) a temperatura ambiente seguido por 1 gota de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano seco (60,0 ml) para formar una solución de stock de cloruro de ácido para su uso.

B. Síntesis de N-(3-fluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida

20 A una solución de 3-fluorofenilamina (0,02 ml, 0,24 mmol) en diclorometano seco (2,00 ml) y trietilamina (0,05 ml, 0,32 mmol) se añadió la solución de stock de cloruro de ácido (2,0 ml, 0,081 M en diclorometano) obtenida más arriba a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, se lavó con solución de HCl al 15% y agua. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y el producto se precipitó por la adición de hexano. EL sólido blanco se filtró y se recolectó para producir el compuesto del título (0,06 g) en 70% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,58 (ddd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,04 (dt, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,77 (d, 1H), 5,68 (d, 1H), 4,97 (ABq, 2H), 4,76 (ABq, 2H); MS (ES+), m/z 509,1 (M+1).

Ejemplo 12.1

30 Los compuestos detallados en la siguiente tabla se prepararon utilizando el procedimiento similar según lo que se describe en el Ejemplo 12. Según lo observado previamente, los números de compuesto detallados más abajo no corresponden a los números de compuesto proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
500	N-butyl-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	471,2
501	N-(3-fluorobenzil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	523,1
502	1'-(4-(piperidin-1-ilcarbonil)benzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	483,2
503	N,N-diisopropil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	499,1
504	N-(4-clorobenzil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	540,1

ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
505	N-(3-clorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	526,1
506	N-(2-fluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	509,2
507	N-(2-etilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,2
508	N-(4-etilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,2
509	N-(4-metilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	505,2
510	N-(3,5-dimetilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,2
511	N-(2,3-dimetilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,2
512	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-pentilbenzamida	485,1
513	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-propilbenzamida	457,1
514	N-isopropil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	457,1
515	N-isobutil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	471,1
516	N-hexil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	499,2
517	N-ciclohexil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	497,2
518	N-ciclopentil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	483,2
519	N-heptil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	513,2
520	N-(2-metoxibenzil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	535,2
521	N-(2,6-dimetilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,2
522	N-(2-metoxifenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	521,2
523	N-ciclopropil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	455,1
524	N-(3-metoxipropil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	487,2
525	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-fenilbenzamida	491,2
526	N-(2,4-dimetilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,2

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
527	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)benzamida	499,2
528	N,N-dibenzil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	595,2
529	N-[2-(dietilamino)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	514,2
530	N-metil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	429,2
531	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida	559,1
532	N-etil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	443,1
533	N-(3-etoxipropil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	501,2
534	N-(4-metoxibenzil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	535,2
535	N-(3,5-diclorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	560,2
536	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-piridin-3-ilbenzamida	492,2
538	N-(4-metilpentil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	499,2
539	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	497,2
540	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(piridin-4-ilmetil)benzamida	506,1
541	N-[2-(3-clorofenil)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	554
542	N-(2-furilmetil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	495,1
543	N-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	523,1
544	N-hexil-N-metil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	513,1
545	N-(3-isopropoxipropil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	515,2
546	N-(2-etoxietil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	487,2
547	N-(ciclopropilmetil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	469,1
548	N-(4-metoxifenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	521,1
549	N-ciclobutil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	469,1

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
550	N-(2,2-difeniletíl)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	595,2
551	N-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]1'(2'H)-il)metil]benzamida	537,2
552	N-(ciclohexilmetil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	511,2
553	N-(2-fluoro-4-metilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	523,2
554	N-[2-(4-metilfenil)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	533,2
555	N-(2-etilbutil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]1'(2'H)-il)metil]benzamida	499,2
556	N-benzil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	505,1
557	N-(2-metoxietil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	473,1
558	1'-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	485,1
559	N-(1-benzilpiperidin-4-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	588,2
560	N-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	549,2
561	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(trifluorometil)fenil]benzamida	559,1
562	N-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	594,1
563	N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	577,1
564	N-(2-cianoetil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	468,1
565	N-[(1S)-1-ciclohexiletíl]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	525,2
566	N-[(1R)-1-ciclohexiletíl]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	525,2
567	N-(2,4-difluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	527,1
568	N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	531,2
569	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-tienilmetil)benzamida	511,2
570	N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	526,2
571	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(4-propilfenil)benzamida	533,2

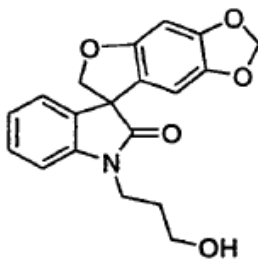
ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
572	N-(2,5-difluorobenzil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	541,1
573	N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	531,2
574	N-(2,5-difluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	527,1
575	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[4-(trifluorometil)benzil]benzamida	573,1
576	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(2-tienil)etil]benzamida	525,1
577	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida	506,2
578	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(trifluorometil)benzil]benzamida	573,1
579	N-[2-(4-clorofenil)etil]-4-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	554
580	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-pirrolidin-1-iletal)benzamida	512,2
581	N-(3-metilpiridin-2-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	506,1
582	N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	514,2
583	N-1,3-benzodioxol-5-il-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	535,1
584	N-(2-morfolin-4-iletal)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	528,2
585	1'-{4-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]benzil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	562,2
586	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida	498,1
587	N-(6-metoxipiridin-3-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	522,1
588	N-(3,5-diclorobenzil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	574,1
589	N-1-naftil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	541,2
590	1'-{4-[(4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il)carbonil]benzil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	618,2
591	N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	520,2
592	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-pirimidin-4-ilbenzamida	493,1
593	N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	512,2

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M+1)
594	N-(2-ciano-6-fluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	534,1
595	N-(4-metilbenzil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,1
596	N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	523,1
597	N-(4-morfolin-4-ilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	576,2
598	1'-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]benzil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	498,2
599	N-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	539,2

Ejemplo 13

Síntesis de 1'-(3-hidroxi)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Una suspensión de 1'-[3-(benciloxi)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (6,27 g, 14,5 mmol) y 10% Pd/C (0,5 g) en MeOH (150 ml) se hidrogenó bajo presión normal de hidrógeno durante toda la noche y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de éter para producir el compuesto del título (4,82 g) como un sólido blanco en 98% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,386,93 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,01-3,81 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 2,89 (br, 1H), 1,99-1,91 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,8, 156,0, 148,9, 142,4, 142,1, 132,3, 129,0, 128,9, 124,1, 123,9, 119,0, 108,6, 103,0, 101,5, 93,6, 80,4, 58,3, 37,8, 29,8; MS (ES+) m/z 340,2 (M + 1).

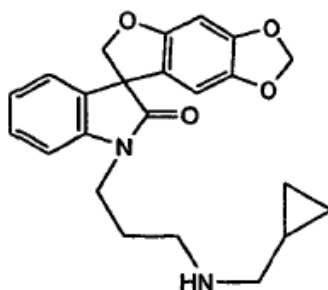
Ejemplo 14

Síntesis de 3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propanal

15 A una solución de 1'-(3-hidroxi)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (4,82 g, 14,2 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (7,00 g, 16,7 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 4 horas, se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesionalmente con solución de Na₂S₂O₃ al 10%, NaHCO₃ saturado y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía flash y el producto se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título (3,86 g) en 80% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (s, 1H), 7,33-6,92 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,15-3,98 (m, 2H), 2,97-2,84 (m, 2H); MS (ES+, m/z) 338,1 (M + 1).

Ejemplo 15

Síntesis de 1'-[3-[(ciclopropil]metil]amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 A una solución de 3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propanal (0,07 g, 0,20 mmol) en THF (5,00 ml) se añadió (aminometil)ciclopropano (0,30 mmol) y MP-triacetoxiborohidruro (0,26 g, 0,60 mmol). Después de agitación durante toda la noche, se añadió el 4-feniloxibenzaldehído unido al polímero (0,25 g, 0,18 mmol). Después de otra agitación durante toda la noche, la mezcla se diluyó con éter (10,0 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se recrystalizó para dar el compuesto del título (0,05 g) en 62% de rendimiento como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,326,92 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,83 (m, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,97-3,77(m, 2H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 1,02-0,94 (m, 1H), 0,56-0,47 (m, 2H), 0,25-0,18 (m, 2H); MS (ES+) m/z 393,3 (M + 1).

10 Ejemplo 15.1

Los compuestos detallados en la siguiente tabla se prepararon utilizando el procedimiento similar según lo que se describe en el Ejemplo 15. Según lo observado previamente, los números de compuesto detallados más abajo no corresponden a los números de compuesto proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
600	1'-{3-[(4-fluorobenzil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	447,0
601	1'-{3-[(4-clorofenil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	449,2
602	1'-[3-(pentilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	409,1
603	1'-{3-[(2-etoxietil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	411,1
604	1'-{3-[(3-metoxipropil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	411,1
605	1'-{3-[(3-metilbutil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	409,6
606	1'-{3-[(3-etoxipropil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	425,6
607	1'-{3-[(2,2-dimetilpropil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	409,1
608	3-{[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]amino}propanonitrilo	392,4
609	1'-{3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	421,1
610	1'-[3-(ciclopropilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	379,1
611	1'-[3-(ciclobutilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	393,1
612	1'-{3-[(2-ciclopropiletil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	407,1

ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
613	1'-[3-(isobutilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	395,1
614	1'-13-(hexilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]2'(1'H)-ona	423,5
615	1'-[3-(heptilamino)propil]espiro[furo(2,3-f)[1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	437,1
616	1'-[3-(isopropilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	381,7
617	1'-{3-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	423,1
618	1'-[3-(benzilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	429,1
619	1'-{3-[(2-feniletíl)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	443,1
620	1'-[3-(dibenzilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	519,4
621	1'-[3-(propilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	381,1
622	1'-{3-[[2-(3-fluorofenil)etil]amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	461,5
623	1'-{3-[(3-fenilpropil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	457,5
624	1'-{3-[(2,2-difeniletíl)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	519,4
625	1'-{3-[[2-(4-metilfenil)etil]amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	457,5
626	1'-{3-[[2-(3-clorofenil)etil]amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	477,3
627	1'-{3-[(2-piridin-4-iletíl)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	444,2
628	1'-{3-[(piridin-4-ilmetil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	430,5
629	1'-{3-[[2-(4-fluorofenil)etil]amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	461,0
630	1'-{3-[(piridin-2-ilmetil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	430,2
631	1'-{3-[(1R)-1-ciclohexiletíl]amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	449,1
632	1'-{3-[(2-furilmetil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	419,4
633	1'-{3-[(4-clorobenzil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	463,1
634	1'-{3-[(4-metoxibenzil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	459,4

ES 2 381 683 T3

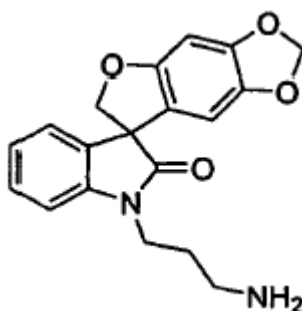
Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
635	1'-{3-[(3-isopropoxipropil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	439,1
636	1'-{3-[(2-(2-fluorofenil)etil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	461,0
637	1'-{3-[(3,3-dimetilbutil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	423,5
638	1'-{3-[(ciclohexilmetil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	435,0
639	1'-{3-[(1S)-1-ciclohexiletíl]amino}propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	436,5
640	1'-{3-[(2-piperidin-1-iletíl)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	449,1
641	1'-{3-[(2-pirrolidin-1-iletíl)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	450,5
642	1'-{3-[(2-morfolin-4-iletíl)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	452,4
643	1'-[3-(ciclohexilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	421,5
644	1'-[3-(ciclopentilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	407,3
645	1'-{3-[(2-clorobenzil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	463,2
646	1'-{3-(pirrolidin-1-ilpropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	393,5
647	1'-[3-(dibutilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	451,5
648	1'-{3-(piperidin-1-ilpropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	407,0
649	1'-[3-(dipropilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	423,2
650	1'-{3-[(2-(dimetilamino)etil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	410,5
651	1'-{3-[(2-(dietilamino)etil)(metil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	452,1
652	1'-{3-[(2-(diisopropilamino)etil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	466,1
653	1'-[3-(diisopropilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	423,0
654	1'-[3-(metilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	353,0
655	1'-[3-(etilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	367,0
656	1'-{3-[bis(2-metoxietil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	455,0

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
657	1'-{3-[(2-fluorobenzil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	446,9
658	1'-{3-[(3,5-difluorobenzil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	464,9
659	1'-{3-[(3-(dimetilamino)propil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	424,0
660	1'-{3-(dietilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	394,9
661	1'-{3-(octilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	451,5
662	1'-{3-[(1-metilbutil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	409,0
663	1'-{3-[butil(metil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	409,0
664	1'-{3-[(2-isopropoxietil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	425,0
665	1'-{3-[(2,4-difluorobenzil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	464,9
666	1'-{3-[(2-metilbenzil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	443,0
667	1'-{3-[(3-fluorobenzil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	446,9
668	1'-{3-[(2,6-difluorobenzil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	464,9
669	1'-{3-[(1,2-dimetilpropil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	409,0
670	1'-{3-[[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	450,4
671	1'-{3-[(2-piridin-3-ilet)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	444,5
672	1'-{3-[(1-metil-2-fenilet)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	457,0
673	1'-{3-[[2-(2-clorofenil)etil]amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	476,9
674	1'-{3-[(2-ciclohexilet)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	448,1
675	1'-{3-[(2-piridin-2-ilet)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	444,2
676	1'-{3-[(2-bifenil-4-ilet)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	519,6
677	1'-{3-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	466,2
678	1'-{3-[(5-metil-2-furil)metil]amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	433,3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
679	1'-[3-[(3-metilbenzil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	443,4

Ejemplo 16

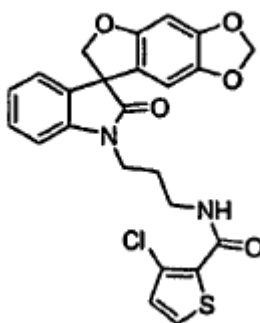
Síntesis de 1'-(3-aminopropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 A una solución de 2-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3,20 g, 6,80 mmol) en etanol (70,0 ml) se añadió hidrazina monohidratada (1,87 g, 37,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se disolvió nuevamente en acetato de etilo. La solución se lavó con bicarbonato de sodio y solución salina, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de hexano para producir el compuesto del título (2,50 g) en 75% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,347,24 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (m, 2H), 4,90-4,87 (m, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,98-3,71 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 2H), 1,97 (br, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 77,8, 155,9, 148,9, 142,3, 142,2, 132,4, 129,0, 124,0, 123,4, 119,4, 108,7, 103,0, 101,5, 93,6, 80,5, 58,2, 38,8, 37,5, 30,6; MS (ES+) m/z 339,3 (M + 1).

Ejemplo 17

15 Síntesis de 3-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]tiofeno-2-carboxamida



20 A una solución de 1'-(3-aminopropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,05 g, 0,13 mmol) en diclorometano (4,00 ml) se añadió trietilamina (0,03 g, 0,26 mmol) y cloruro de 3-clorotiofeno-2-carbonilo (0,02 g, 0,12 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas, se lavó con solución de HCl al 15% y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y el producto se precipitó con la adición de hexano. EL sólido blanco se recolectó por filtración y se secó al vacío para producir el compuesto del título (0,04 g) en 67% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,337,27- (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,08-7,03- (m, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,95 (m, 2H), 4,90 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 3,96-3,79- (m, 2H), 3,53-3,36- (m, 2H), 2,04-1,93- (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,3, 160,6, 156,0, 149,0, 142,4, 141,8, 132,5, 129,4, 129,2, 129,1, 124,2, 123,7, 123,6, 119,2, 108,5, 102,9, 101,6, 93,7, 80,5, 58,3, 37,4, 36,5, 27,3; MS (ES+) m/z 483 (M + 1).

Ejemplo 17.1

30 Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando el procedimiento similar según lo que se describe en el Ejemplo 17. Según lo observado previamente, los números de compuesto detallados más abajo no corresponden a los números de compuesto proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
680	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]ciclopropanocarboxamida	407,3
681	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]ciclobutanocarboxamida	421,3
682	2-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]nicotinamida	478,3
683	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]ciclopentanocarboxamida	435,3
684	2,2-dimetil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]propanamida	423,3
685	2-(4-metoxifenil)-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]acetamida	487,3
686	4-terc-butil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	499,2
687	3,3-dimetil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]butanamida	437,3
688	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]bifenil-4-carboxamida	519,3
689	3-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1-benzofuran-2-carboxamida	497,2
690	2-(benciloxi)-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]acetamida	487,3
691	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-furamida	433,3
692	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida	487,3
693	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]quinolina-2-carboxamida	494,3
694	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-fenilacetamida	457,4
695	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]piperidina-1-carboxamida	450,3
696	2-metoxi-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]acetamida	411,2
697	4-(dimetilamino)-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	486,3
698	4-etoxi-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	487,3
699	2-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]butanamida	423,3
700	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-fenoxiacetamida	473,2
701	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]quinoxalina-2-carboxamida	495,0

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
702	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]ciclohexanocarboxamida	449,3
703	4-fluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	461,3
704	2-etil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]butanamida	437,3
705	2-(4-fluorofenil)-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]acetamida	475,3
706	6-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]nicotinamida	478,0
707	2-fluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	461,4
708	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-fenilciclopropanocarboxamida	482,8
709	4-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	457,7
710	1-(4-fluorofenil)-5-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1H-pirazol-4-carboxamida	541,2
711	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1-benzofuran-5-carboxamida	483,1
712	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2,1,3-benzoxadiazol-5-carboxamida	485,4
713	2,4-dicloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	513,1
714	1-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida	498,4
715	5-fluoro-2-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	475,1
716	2-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]isonicotinamida	478,1
717	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida	501,1
718	5-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]isoxazol-3-carboxamida	448,2
719	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1-benzofuran-2-carboxamida	483,1
720	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida	499,1
721	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-carboxamida	501,1
722	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-4-(1H-pirazol-1-il)benzamida	509,1
723	1,3-dimetil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1H-pirazol-5-carboxamida	461,2

ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
724	4-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazine-7-carboxamida	514,2
725	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]quinoxalina-6-carboxamida	495,2
726	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxamida	485,2
727	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2,3-dihidro-1-benzotiofeno-5-carboxamida	499,1
728	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-(trifluorometoxi)benzamida	526,9
729	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]pentanamida	445,2
730	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]heptanamida	473,2
731	3-ciclopentil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]propanamida	463,0
732	9-oxo-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-9H-fluoreno-4-carboxamida	545,0
733	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-4-(trifluorometil)benzamida	511,4
734	2,5-difluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	479,3
735	2,5-dimetil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-3-furamida	461,4
736	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-4-fenoxibutanamida	523,3
737	4-fluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-(trifluorometil)benzamida	529,0
738	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-(2-tienil)acetamida	463,3
739	2-cloro-5-fluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	495,0
740	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-naftamida	493,0
741	2-(4-clorofenoxi)-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]acetamida	507,3
742	2,4-dimetoxi-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	503,4
743	2-nitro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	488,4
744	2-(4-clorofenil)-3-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]butanamida	533,4
745	4-amino-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	458,4

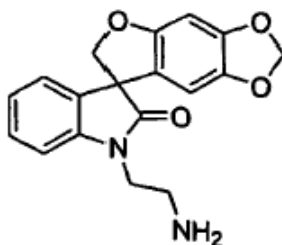
ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
746	3,4-dimetoxi-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]1'(2'H)-il)propil]benzamida	503,3
747	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida	558,4
748	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]adamantano-1-carboxamida	501,5
749	2-[(2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi]-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]acetamida	535,5
750	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	579,3
751	2-(2,5-dimetoxifenil)-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]acetamida	517,4
752	2-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	477,3
753	3-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	477,3
754	4-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	477,3
755	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]hexanamida	437,4
756	2,6-difluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	479,4
757	2-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]acetamida	415,3
758	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2,5-bis(trifluorometil)benzamida	579,4
759	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]pirrolidina-1-carboxamida	436,4
760	2-bromo-2,2-difluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]acetamida	497,3
761	2,3,5-trifluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	497,3
762	5-fluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-(trifluorometil)benzamida	529,4
763	5-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-(trifluorometil)benzamida	545,3
764	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]tiofeno-2-carboxamida	449,3
765	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]morfolina-4-carboxamida	452,4
766	2-(1-naftil)-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]acetamida	507,4
767	2-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]propanamida	409,4

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
768	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-N-propionilpropanamida	451,4
769	N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-4-pentilbenzamida	513,3
770	4,7,7-trimetil-3-oxo-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-oxabicyclo[2.2.1]heptano-1-carboxamida	519,4
771	2-bromo-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	523,2
772	3-ciano-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	468,3
773	4-ciano-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida	468,3

Ejemplo 18

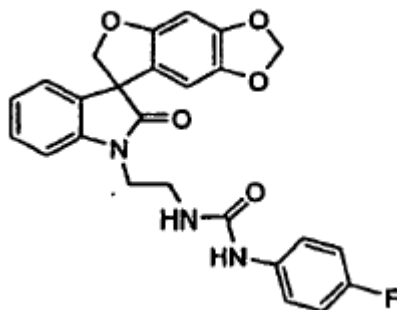
Síntesis de 1'-(2-aminoetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 A una suspensión de 2-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (20,0 g, 44.,0 mmol) en metanol (400 ml) se añadió hidrazina (8,00 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo/metanol/amoníaco (10/1/0,2) para proporcionar el producto crudo que se recristalizó a partir de acetato de etilo para producir el compuesto del título (8,0 g) en 56% de rendimiento como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,89-5,82- (ABq, 2H), 4,93 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 3,95-3,74- (m, 2H), 3,06 (t, 2H), 1,59-1,35- (br, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 155,9, 148,8, 142,3, 132,4, 128,9, 124,0, 123,4, 119,5, 108,6, 103,1, 101,5, 93,6, 80,5, 58,2, 43,4, 39,8; MS (ES+) m/z 325 (M + 1), 308 (M - 16).

Ejemplo 19

Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea



15 A una mezcla de 1'-(2-aminoetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,15 mmol) y trietilamina (0,01 mmol) en diclorometano anhidro se añadió 1-fluoro-4-isocianatobenceno (0,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas, se diluyó con de diclorometano (5,00 ml), se lavó con solución de HCl al 10% y solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar el

compuesto del título (0,05 g) en 82% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,357,25 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,06-6,91 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,52 (t, 1H), 5,94-5,84 (ABq, 2H), 4,74 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,91-3,69 (m, 2H), 3,49-3,34 (m, 2H); MS (ES+) m/z 462 (M + 1), 484 (M + 23).

Ejemplo 19.1

- 5 Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando el procedimiento similar según lo que se describe en el Ejemplo 19. Según lo observado previamente, los números de compuesto detallados más abajo no corresponden a los números de compuesto proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
774	1-benzil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	458
775	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(4-fenoxifenil)urea	536
776	1-butil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxote-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	424
777	1-ciclohexil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	450
778	1-etil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	396
779	1-isopropil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	410
780	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-propilurea	410
781	1-terc-butil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	424
782	1-ciclopentil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	436
783	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-pentilurea	438
784	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-fenilurea	444
785	1-(2-furilmetil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	448
786	1-hexil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	452
787	N-([2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino)carbonil)glicinato de etilo	454
788	1-(3-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	458
789	1-(4-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	458
790	N-([2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino)carbonil)-beta-alaninato de etilo	468
791	1-(4-cianofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	469
792	N-([2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino)carbonil)benzamida	472

ES 2 381 683 T3

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
793	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(2-feniletíl)urea	473
794	1-(4-metilbenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	472
795	1-(2-metilbenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	472
796	1-(4-etilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	472
797	1-(3-metoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	474
798	1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	476
799	1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	476
800	1-(4-clorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	479
801	2-[[[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino]carbonil]amino]etil 2-metilacrilato	480
802	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(1,1,3,3-tetrametilbutil)urea	480
803	4-[[[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino]carbonil]amino]butanoato de etilo	482
604	1-[4-(cianometil)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	483
805	1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	3-483
806	1-(3-acetilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	484
807	1-(4-acetilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	486
808	1-(4-isopropilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	486
809	1-(2-metoxibenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	486
810	1-(4-metoxibenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	488
811	1-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	4882
812	1-(4-cloro-2-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	488
813	1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	493
814	1-(3-cloro-2-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	493

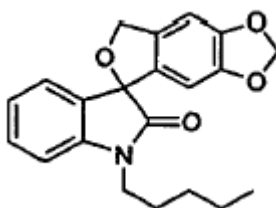
Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
815	1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	493
816	1-(2-clorobenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	493
817	1-(1-naftil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	493
818	1-(2-naftil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	494
819	1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	494
820	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(5,6,7,8 tetrahidronaftalen-1-il)urea	497
821	1-(4-terc-butilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	498
822	1-(4-butilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	500
823	1-[2-(4-etilfenil)etil]-3-12-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	500
824	1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	500
825	metil 4-[[{2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino}carbonil]amino]benzoato	502
826	1-(2-etoxibenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	502
827	1-(3,4-dimetoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	502
828	1-(3,5-dimetoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	504
829	1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	504
830	1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	509
831	1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	510
832	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea	510
833	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-[2-(trifluorometil)fenil]urea	512
834	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea	512
835	1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	512
836	1-(2,3-diclorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	513

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
837	1-(3,5-diclorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	513
838	4-[[[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino]carbonil]amino]benzoato de etilo	513
839	2-[[[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino]carbonil]amino]benzoato de etilo	516
840	1-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	516
841	2-metil-3-[[[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino]carbonil]amino]benzoato de metilo	516
842	1-(4-butoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	516
843	1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	516
844	1-bifenil-2-il-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	519
845	1-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	520
846	1-(2,4-diclorobenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxo]e-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	526
847	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]urea	527
848	1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	528
849	1-(5-terc-butil-2-metoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	530
850	1-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	530
851	1-(9H-fluoren-2-il)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	532
852	1-(9H-fluoren-9-il)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	532
853	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)urea	532
854	1-(difenilmetil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	534
855	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(2-fenoxifenil)urea	534
856	1-(2-bifenil-4-iletal)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	536
857	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(3,4,5-trimetoxibenzil)urea	548
858	1-(2-nitrofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	548

Número de compuesto	Nombre	MS (m/z, M + 1)
859	1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	489
860	1-[4-(dimetilamino)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	488
861	1-(2-fluorobenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	487
862	1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	476
863	1-(3-fluorobenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	476
864	1-(ciclohexilmetil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	476
865	1-(2-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	464
866	1-[4-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	458

Ejemplo 20

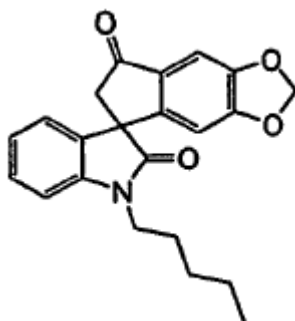
Síntesis de 1'-pentil-7H-espiro[furo[3,4-f][1,3]benzodioxol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-hidroxi-3-[6-(hidroximetil)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletal)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (45%) como un sólido incoloro: mp 113-115 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,247,33 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,92 (dd, 2H), 5,48 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 3,76-3,56 (m, 2H), 1,71-1,64- (m, 2H), 1,37-1,27- (m, 4H), 0,89-0,84 (m, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 175,9, 148,7, 148,1, 143,6, 133,7, 132,1, 130,3, 129,8, 125,3, 125,0, 123,1, 113,5, 109,1, 108,7, 101,9, 101,7, 88,7, 74,4, 40,0, 29,7, 29,0, 25,3, 13,3; MS (ES+) m/z 352,1 (M + 1).

Ejemplo 21

Síntesis de 1'-pentilespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2',7(1'H,6H)-diona

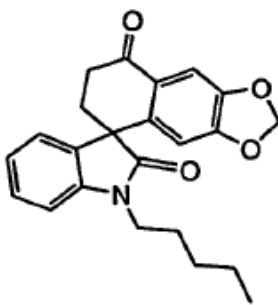


- 15 A una solución de ácido [3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pentil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético (0,28 g, 0,73 mmol) se añadió una gota de DMF y cloruro de oxalilo (0,32 ml, 3,7 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró al vacío hasta sequedad para proporcionar un aceite marrón. Esta sustancia se disolvió en diclorometano (15,0 ml) seguido por la adición de cloruro de estaño (IV) (0,07 ml, 0,57 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se desactivó con agua con hielo. La mezcla se vertió en agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna flash para proporcionar el compuesto del título (0,09 g, 67%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (td, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,02 (td, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,03-5,98 (m, 2H), 3,87-3,63 (m, 2H), 3,17 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 201,4,177,5, 154,8, 151,8, 149,6, 143,1, 132,5, 131,6, 128,9, 123,4, 123,2, 108,9, 103,5, 102,6, 102,5, 53,8, 47,7, 40,5, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+), m/z 386,1 (M + 23), 364,1 (M + 1).

Ejemplo 22

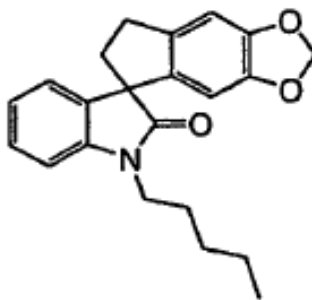
Síntesis de 1-pentil-6'H-espiro[indol-3,5'-nafto[2,3-d][1,3]dioxol]-2,8'(1H,7'H)-diona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 21, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido 3-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pentil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]propanoico para reemplazar ácido [3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pentil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético, se obtuvo el compuesto del título (32%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,95-5,91 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,37-3,24 (m, 1H), 2,79-2,67 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,38-1,28 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 195,4, 177,4, 152,3, 148,0, 142,7, 138,9, 133,6, 128,8, 128,4, 124,1, 122,9, 108,9, 106,9, 106,6, 101,9, 51,7, 40,2, 33,1, 32,8, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 400,1 (M + 23), 378,1 (M + 1).

Ejemplo 23

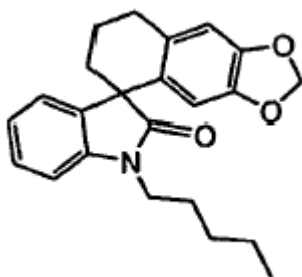
Síntesis de 1'-pentil-6,7-dihidroespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de 1'-pentilespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2',7'(1'H,6H)-diona (0,04 g, 0,11 mmol), trietilsilano (1,50 ml) y ácido trifluoroacético (2,00 ml, exceso) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna flash para proporcionar el compuesto del título (0,02 g, 47%) como un aceite: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (td, 1H), 7,066,95 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,88-5,82 (m, 2H), 3,81-3,60 (m, 2H), 3,37-3,24 (m, 1H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,39-1,28 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 179,5, 147,9, 147,0, 142,9, 138,2, 136,7, 134,7, 128,1, 123,5, 122,6, 108,3, 105,3, 103,6, 101,2, 59,9, 40,0, 38,3, 31,6, 29,0, 27,1, 22,6, 14,0; MS (ES+) m/z 372,1 (M + 23), 350,1 (M + 1).

Ejemplo 24

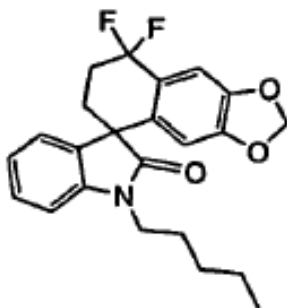
Síntesis de 1-pentil-7',8'-dihidro-6'H-espiro[indol-3,5'-nafto[2,3-d][1,3]dioxol]-2(1H)-ona



- Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 23, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1-pentil-6'H-espino[indol-3,5'-nafto[2,3-d][1,3]dioxol]-2,8'(1H,7'H)-diona para reemplazar 1'-pentilespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2',7'(1'H,6H)-diona, se obtuvo el compuesto del título (69%) como un aceite: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (td, 1H), 7,086,94 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,81-5,76 (m, 2H), 3,81-3,66 (m, 2H), 2,96-2,77 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 2,02-1,83 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 180,3, 146,7, 146,1, 142,4, 137, 3, 131,6, 127,8, 127,8, 124,1, 122,5, 109,0, 108,3, 107,3, 100,7, 52,0, 40,0, 34,0, 29,4, 29,1, 27,1, 22,4, 18,8, 14,0; MS (ES+) m/z 364,1 (M + 1).

Ejemplo 25

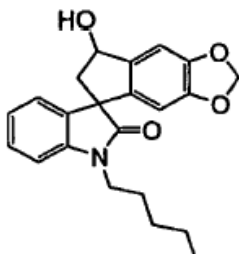
- 10 Síntesis de 8',8'-difluoro-1-pentil-7',8'-dihidro-6'H-espino[indol-3,5'-nafto[2,3-d][1,3]dioxol]-2(1H)-ona



- Una mezcla de 1-pentil-6'H-espino[indol-3,5'-nafto[2,3-d][1,3]dioxol]-2,8'(1H,7'H)-diona (0,02 g, 0,05 mmol), bis(2-metoxietil)aminosulfurtrifluoruro (0,50 ml) y una gota de etanol se agitó a 85°C durante 72 horas en una botella de Teflon y se desactivó añadiendo lentamente agua. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna flash para proporcionar el compuesto del título (0,01 g, 47%) como un aceite: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) 57,57 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,96-5,90 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,38-3,24 (m, 1H), 2,79-2,67 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,39-1,28 (m, 4H), 0,90 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 195,4, 177,4, 152,3, 148,0, 142,7, 138,9, 133,6, 128,8, 128,4, 124,1, 122,9, 108,9, 106,9, 106,6, 101,9, 51,7, 40,2, 33,1, 32,8, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 422,2 (M + 23), 380,2 (M + 1).

Ejemplo 26

Síntesis de 7-hidroxi-1'-pentil-6,7-dihidroespino[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona

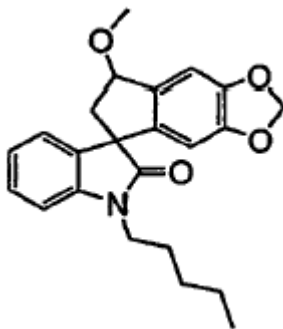


- 25 A una solución de 1-pentil-6'H-espino[indol-3,5'-nafto[2,3-d][1,3]dioxol]-2,8'(1H,7'H)-diona (0,20 g, 0,55 mmol) en metanol (10,0 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,03 g, 0,83 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió e agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna flash para proporcionar el compuesto del título (0,18 g,

90%) como un aceite: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,367,29 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,94-5,87 (m, 2H), 5,16 (d, 1H), 3,80-3,61 (m, 2H), 2,69 (br, 1H), 2,39 (d, 1H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,38-1,22 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 180,5, 148,9, 148,5, 143,7, 140,5, 136,9, 132,1, 128,7, 123,7, 123,3, 108,8, 105,7, 103,2, 101,5, 74,8, 59,6, 40,4, 28,9, 27,0, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 388,4 (M + 23).

5 Ejemplo 27

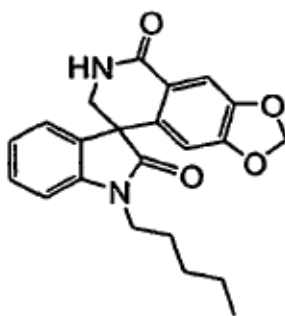
Síntesis de 7-metoxi-1'-pentil-6,7-dihidroespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución de 7-hidroxi-1'-pentil-6,7-dihidroespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,05 g, 0,14 mmol) en THF (10,0 ml) se añadió hidruro de sodio (0,01 mg, 0,21 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó durante media hora seguido por la adición de yodometano (0,50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, después se vertió en agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna flash para proporcionar el compuesto del título (0,03 g, 57%) como un aceite: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,267,18 (m, 1H), 6,98-6,82 (m, 4H), 6,10 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,26 t, 1H), 3,88-3,63 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,71-2,54 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,45-1,29 (m, 4H), 0,90 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 178,3, 148,9, 148,4, 142,4, 136,8, 136,6, 85,1, 128,1, 123,1, 122,6, 108,5, 105,0, 103,2, 101,5, 82,7, 57,9, 55,6, 43,4, 40,3, 29,1, 27,2, 22,4, 14,0; MS (ES+) m/z 402,4 (M + 23).

Ejemplo 28

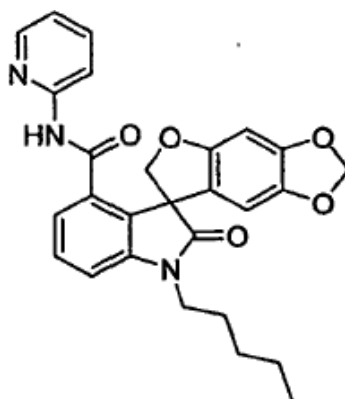
Síntesis de 1'-pentil-6,7-dihidro-5H-espiro[1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinolina-8,3'-indol]-2',5(1'H)-diona



Una mezcla de 1'-pentilespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2',7(1'H,6H)-diona (0,10 g, 0,28 mmol), azida sódica (0,09 g, 1,40 mmol) y ácido trifluoroacético (2,00 ml) se agitó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna flash para proporcionar el compuesto del título (0,08 g, 74%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (s, 1H), 7,30 (td, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,98 (td, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,32 (br, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,975,92 (m, 2H), 4,02 (dd, 1H), 3,87-3,70 (m, 2H), 3,47 (dd, 1H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,42-4,30 (m, 4H), 0,90 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 175,8, 165,2, 151,6, 147,9, 141,7, 134,3, 130,9, 129,0, 124,5, 123,2, 122,9, 109,0, 108,5, 105,4, 101,9, 51,9, 48,2, 40,4, 29,1, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 379,3 (M + 1).

30 Ejemplo 29

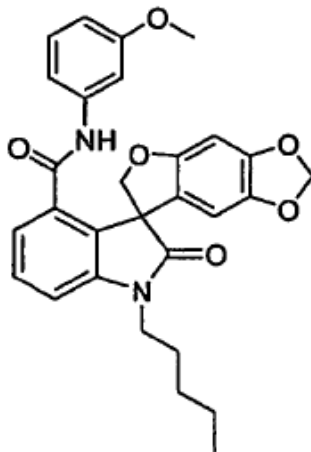
Síntesis de 2'-oxo-1'-pentil-N-piridin-2-il-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-carboxamida



Una mezcla de 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,28 g, 0,65 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,08 g, 10 % en mol), trietilamina (0,33 g, 0,50 ml, 3,25 mmol) y 2-aminopiridina (0,12 g, 1,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,00 ml) se sometió a monóxido de carbono (40 Psi). La mezcla de la reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (20,0 ml), se lavó con agua (3 x 20,0 ml), solución salina (2 x 20,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,04 g, 14%) como un sólido: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (d, 1H), 7,87 (br, 1H), 7,69-7,62 (m, 3H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,04-6,98 (m, 1H), 5,79 (d, 2H), 4,97 (ABq, 2H), 3,84-3,66 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 4H), 0,90 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 158,2, 156,7, 149,2, 143,5, 142,1, 132,2, 132,0, 131,9, 131,8, 129,6, 128,6, 128,4, 121,8, 118,2, 110,7, 102,0, 101,4, 93,9, 79,5, 77,2, 58,5, 40,6, 29,0, 27,0, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 473,2 (M + 2).

Ejemplo 29.1

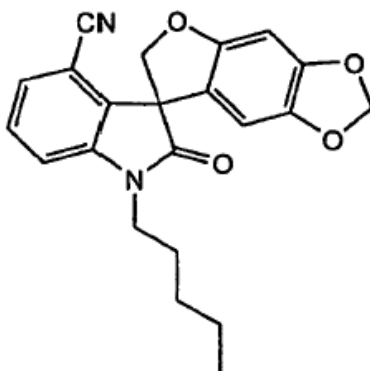
Síntesis de N-(3-metoxifenil)-2'-oxo-1'-pentil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-carboxamida



Después del procedimiento descrito en el Ejemplo 29, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-metoxianilina para reemplazar 2-aminopiridina, se obtuvo el compuesto del título (20%) como un sólido incoloro: mp 173-175 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (t, 1H), 7,307,27 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,74-6,62 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,83 (dd, 2H), 4,87-5,01 (m, 2H), 3,91-3,63 (m, 5H), 1,73-1,78 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 4H), 0,93-0,86 (m, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 165,1, 159,9, 149,3, 143,6, 143,5, 142,1, 138,1, 134,5, 129,7, 129,5, 127,9, 122,4, 118,3, 112,2, 110,7, 110,5, 105,6, 101,9, 101,6, 94,3, 79,2, 58,3, 55,3, 40,5, 28,9, 26,9, 22,3, 13,9; MS (ES+) m/z 501,5 (M + 1).

Ejemplo 30

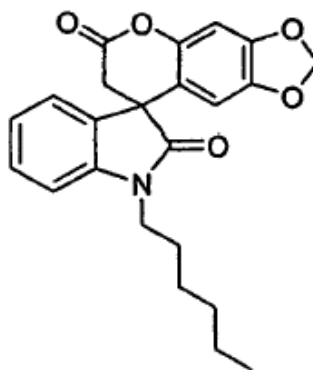
Síntesis de 2'-oxo-1'-pentil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-carbonitrilo



5 Una mezcla de 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,10 g, 0,23 mmol),
 tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio(0) (0,21 g, 0,23 mmol) y 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (0,07, 0,23 mmol), cianuro
 de tributilestaño (0,07 g, 0,23 mmol) y cianuro de potasio (0,02 g, 0,23 mmol) se purgó con nitrógeno y se añadió
 10 acetoniitrilo anhidro (10,0 ml). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar
 hasta temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo (20,0 ml), se lavó con agua (20,0
 ml), solución salina (20,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta
 sequedad. El residuo marrón se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (65%)
 para dar el compuesto del título (0,03 g, 33%) que se recrystalizó a partir de éter para obtener un sólido incoloro: mp
 128-129 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 9,10 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,53 (s, 1H),
 6,03 (s, 1H), 5,87 (dd, 2H), 4,91 (q, 2H), 3,86-3,63 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,43-1,26 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); ¹³C
 RMN (75 MHz, COCl₃) δ 176,5, 157,1, 149,5, 143,5, 142,4, 135,4, 129,7, 128,3, 126,4, 116,3, 114,8, 112,3, 108,8,
 102,2, 93,7, 78,7, 58,3, 40,6, 28,9, 26,7, 22,2, 13,9; MS (ES⁺) m/z 377,5 (M + 1).

Ejemplo 31

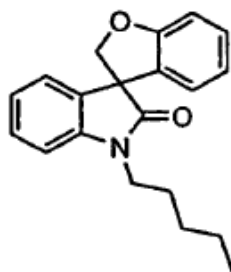
15 Síntesis de 1'-hexilespiro[1,3-dioxolo[4,5-g]cromeno-8,3'-indol]-2',6(1'H,7H)-diona



20 A una solución de 2-(1-hexil-3-(6-hidroxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-oxoindolin-3-il)acetato (0,19 g, 0,43 mmol) en
 THF:H₂O (2:1) se añadió hidróxido de litio (0,04 g, 0,86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4
 horas. Se eliminó el disolvente orgánico al vacío y el pH del residuo acuoso se ajustó hasta 2 seguido por la
 25 extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se
 concentró al vacío hasta sequedad y el residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con 25% acetato
 de etilo/hexano para producir el compuesto del título (0,09 g, 53%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz,
 CDCl₃) δ 7,33 (dt, 1H), 7,147,03 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,88 (dd, 2H), 3,76-3,63 (m, 2H),
 2,94 (q, 2H), 1,69-1,62 (m, 2H) 1,34-1,22 (m, 6H), 0,83 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 175,9 165,8, 148,3,
 147,2, 144,6, 142,6, 129,9, 129,6, 123,8, 123,4, 114,7, 109,2, 105,1, 101,9, 99,8, 49,6, 40,3, 37,2, 31,2, 27,2, 26,4,
 22,4, 13,9; MS (ES⁺) m/z 394,5 (M + 1).

Ejemplo 32

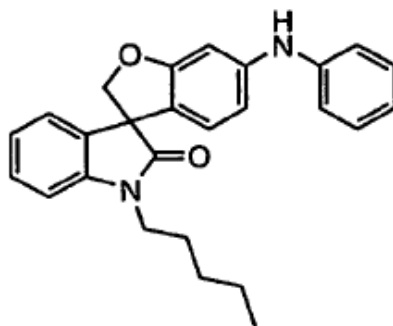
Síntesis de 1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,10 g, 0,27 mmol) y paladio/ carbono (0,09 g, 0,01 mmol) en metanol/acetato de etilo (1/1, 4,00 ml) se agitó bajo hidrógeno a presión atmosférica durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo negro se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/6) para dar el compuesto del título (0,08 g, 97%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,96,6,90 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 3,89-3,64 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,2, 160,7, 142,5, 132,8, 129,7, 129,0, 128,8, 123,9, 123,3, 123,1, 121,3, 110,4, 108,6, 58,1, 40,4, 29,0, 27,2, 22,3,14,0; MS (ES+) m/z 308,5 (M+ 1).

10 Ejemplo 33

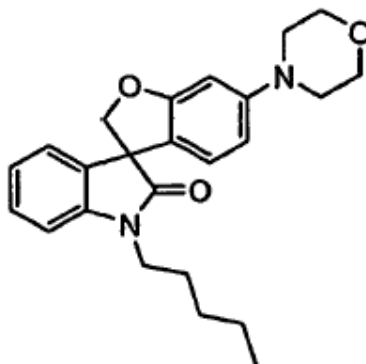
Síntesis de 6-anilino-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución de 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,08 g, 0,19 mmol) en tolueno anhidro (4,00 ml) se añadió anilina (0,03 g, 0,29 mmol), xantfos (0,02 g, 0,03 mmol) y tris(dibenzilideneacetona) dipaladio(0) (0,02 g, 0,02 mmol). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo negro se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/7) para dar el compuesto del título (0,05 g, 62%) como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40,7,25 (m, 6H), 7,18 (d, 1H), 7,12-7,05 (m, 3H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 3,88-3,64 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); MS (ES+) m/z 399,5 (M + 1).

Ejemplo 34

Síntesis de 6-morfolin-4-il-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1:1)

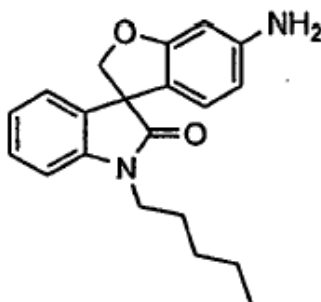


Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 33, y haciendo variaciones no críticas utilizando morfina para reemplazar anilina, se obtuvo el compuesto del título (42%) como un aceite marrón: ^1H RMN (300 MHz,

CDCl₃) δ 7,32 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,35 (dd, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 3,89-3,60 (m, 6H), 3,15-3,05 (m, 4H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 62,2, 153,4, 142,6, 132,9, 128,7, 123,9, 123,4, 123,0, 120,1, 108,9, 108,5, 97,9, 80,3, 66,9, 57,7, 49,4, 40,3, 29,0, 27,1, 22,4, 14,0; MS (ES+) m/z 393,5 (M + 1).

5 Ejemplo 35

Síntesis de 6-amino-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A. Síntesis de 6-[(difenimetileno)amino]-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

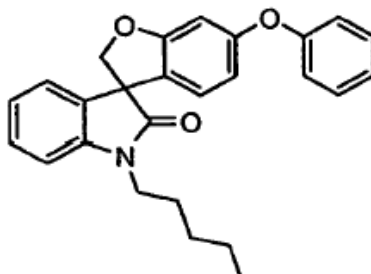
10 A una solución de 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,10 g, 0,26 mmol) en tolueno anhidro (5,00 ml) se añadió benzofenona imina (0,09 g, 0,52 mmol), t-butoxido de sodio (0,03 g, 0,36 mmol), tris (dibenzilideneacetona) dipaladio(0) (0,01 g, 0,07 mmol) y (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,12 g, 0,19 mmol). La mezcla de la reacción se sometió a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (50,0 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título que se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

15 B. Síntesis de 6-amino-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

20 A una solución de 6-[(difenilmetileno)amino]-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en tetrahidrofurano anhidro (4,00 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso al 10% (2,00 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 15 minutos, se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso (5,00 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25,0 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) para dar el compuesto del título (0,02 g, 24% de rendimiento) como un aceite amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (td, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,08 (dd, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 3,86-3,60 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 171,2, 162,1, 148,7, 142,5, 133,1, 128,6, 127,8, 123,9, 123,7, 123,0, 118,5, 108,5, 108,4, 97,2, 80,2, 77,6, 77,4, 77,2, 76,8, 64,0, 60,4, 57,6, 40,3, 29,7, 29,0, 27,1, 22,6, 22,4, 22,1, 19,1, 14,2, 14,0, 13,7; MS (ES+) m/z 323,5 (M + 1).

Ejemplo 36

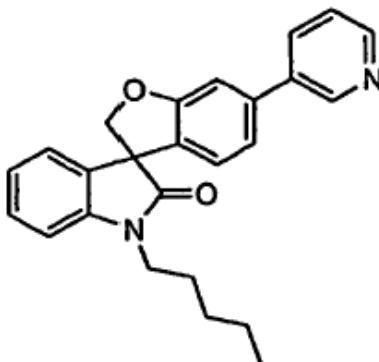
Síntesis de 1'-pentil-6-fenoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



30 A una solución de 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,08 g, 0,19 mmol) en dioxano anhidro (4,00 ml) se añadió yoduro de cobre (0,01 g, 0,01 mmol), hidrocloreto de N,N-dimetil glicina (0,01 g, 0,01 mmol), carbonato de cesio (0,17 g, 0,52 mmol) y fenol (0,03 g, 0,32 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 16 horas bajo nitrógeno, se diluyó con diclorometano (50,0 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/6) para dar el compuesto del título (0,07 g, 87%) como un aceite incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,367,28 (m, 3H), 7,20-7,00 (m, 4H), 6,92 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,58 (br, 1H), 6,44 (dd, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 3,92-3,64 (m, 2H), 1,70-1,68 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); MS (ES+) m/z 400,5 (M + 1).

Ejemplo 37

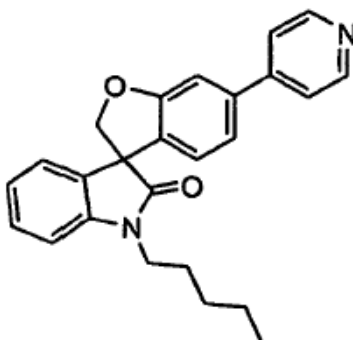
Síntesis de 1'-pentil-6-piridin-3-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,08 g, 0,19 mmol), ácido piridina-3-
 5 borónico (0,05 g, 0,41 mmol), acetato de paladio (0,002 g, 0,07 mmol), tri-*O*-tolilfosfina (0,0015 g, 0,005 mmol),
 carbonato de sodio 2 M (1,00 ml) y 1,2-dimetoxietano (9,00 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas bajo N₂. El
 disolvente se evaporó y el residuo negro se extrajo con acetato de etilo (4 x 15,0 ml). Las capas orgánicas
 combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El
 10 residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 4/1) para dar el compuesto del título (0,07
 g, 67% de rendimiento) como un sólido blanco: 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,60 (br, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,457,24
 (m, 3H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,12-6,98 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 3,89-3,64 (m,
 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); 13C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 176,9, 161,6,149,5, 147,3,
 142,6, 139,9, 136,4, 135,6, 133,4, 130,1, 129,2, 124,9, 121,7, 119,5, 110,3, 109,7, 107,7, 80,1, 57,8, 42,3, 28,8,
 27,1, 22,3, 14,85; MS (ES+) m/z 385,5 (M + 1).

Ejemplo 38

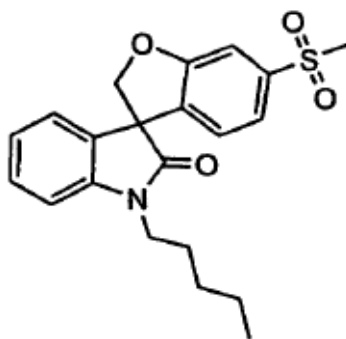
Síntesis de 1'-pentil-6-piridin-4-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 37, y haciendo variaciones no críticas utilizando
 20 ácido 4-piridina borónico para reemplazar ácido de 3-piridina borónico, se obtuvo el compuesto del título (38%) como
 un sólido blanco: mp 107-110 °C; 1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,648,58 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,31 (dt, 1H),
 7,19-7,13 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 3,88-3,64 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43-
 1,34 (m, 4H), 0,90 (t, 3H); MS (ES+) m/z 385,5 (M + 1).

Ejemplo 39

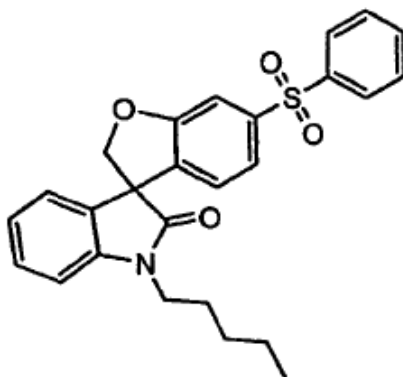
Síntesis de 6-(metilsulfonil)-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona (0,60 g, 1,55 mmol), m metanosulfonato de sodio (0,19 g, 1,86 mmol), yoduro de cobre (0,03 g, 0,16 mmol), y L-prolina (0,04 g, 0,31 mmol) en sulfóxido de dimetilo (3,00 ml) se calentó a 100 °C durante 2 días bajo N₂. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (50,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 15,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 2/3) para dar el compuesto del título (0,03 g, 46%) como un aceite amarillo claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46,7,48 (m, 1H), 7,38 (dt, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,13-7,02 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 3,87-3,64 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 4H), 0,90 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 176,1, 161,2, 142,6, 142,1, 135,4, 131,5, 129,5, 124,3, 124,0, 123,5, 120,7, 109,5, 109,0, 80,5, 57,7, 44,5, 40,6, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 386,5 (M + 1).

Ejemplo 40

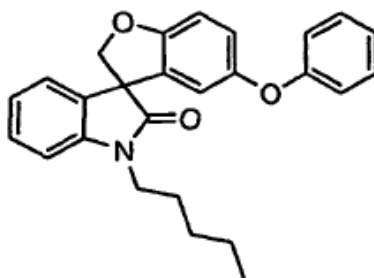
Síntesis de 1-pentil-6-(fenilsulfonil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 39, y haciendo variaciones no críticas utilizando sulfonato fenílico de sodio para reemplazar metanosulfonato de sodio, se obtuvo el compuesto del título (50%) como un aceite amarillento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃,) δ 7,94,7,88 (m, 2H), 7,60-7,44 (m, 4H), 7,40 (dd, 1H), 7,31 (dt, 1H), 7,10-6,99 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 3,84-3,61 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) 176,1, 161,2,143,2, 142,5, 141,2, 134,9, 133,3, 129,4, 129,3, 127,8, 124,1, 124,0, 123,5, 121,1, 109,8, 108,9, 80,5, 57,7, 40,5, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 448,5 (M + 1).

Ejemplo 41

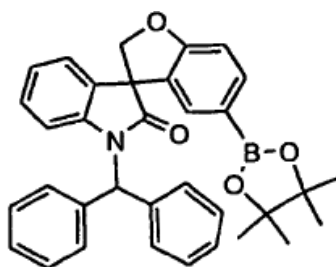
Síntesis de 1'-pentil-5-fenoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 36, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (10% de rendimiento) como un aceite incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,327,10 (m, 5H), 7,06-6,82 (m, 6H), 6,42 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 3,82-3,62 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); MS (ES+) m/z 400,4 (M + 1).

Ejemplo 42

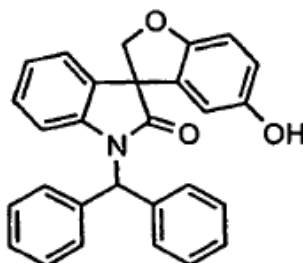
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de 5-bromo-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (3,00 g, 6,22 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,80 g, 7,09 mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaldio(II) (0,45 g, 9 % en mol), y acetato de potasio (5,49 g, 56,0 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (40,0 ml) se agitó a 100°C bajo N₂ durante 16 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (600 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/6) para dar el compuesto del título (1,00 g, 30%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (dd, 1H), 7,407,25 (m, 10H), 7,18 (br, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,06-6,91 (m, 4H), 6,50 (d, 1H), 4,99 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 1,27 (d, 12H); MS (ES+) m/z 530,32 (M + 1).

Ejemplo 43

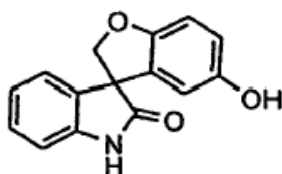
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de 1'-(difenilmetil)-5-(4,4,6,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (4,50 g, 8,50 mmol), peróxido de hidrógeno (4,86 ml, solución al 30%, 42,5 mmol), hidróxido de sodio (16,38 ml, solución al 10%, 40,82 mmol) en metanol se agitó a 0 °C durante 30 minutos y temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de la reacción se desactivó con bisulfito de sodio. El pH de la mezcla de la reacción se ajustó hasta 4 utilizando ácido clorhídrico al 14%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró con hexano (20,0 ml), seguido por éter (15,0 ml) para dar el compuesto del título (3,20 g, 90%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,38 (m, 10H), 7,13 (dd, 1H), 7,07-6,91 (m, 3H), 6,79 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,69 (d, 1H); MS (ES+) m/z 420,23 (M + 1).

Ejemplo 44

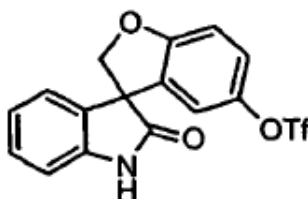
Síntesis de 5-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1.28, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1'-(difenilmetil)-5-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 1-(difenilmetil)-5'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (48%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,21 (dt, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,57 (d, 1H); MS (ES+) m/z 254,2 (M + 1).

Ejemplo 45

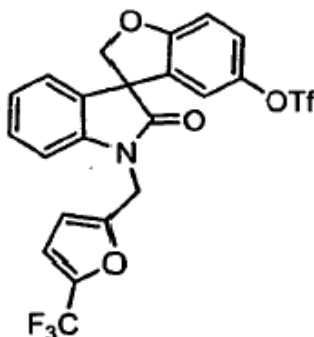
Síntesis de 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il trifluorometanosulfonato:



A una mezcla de 5-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,18 g, 0,70 mmol) y anhídrido sulfónico de trifluorometano (0,26 g, 0,91 mmol) en diclorometano (5,00 ml) se añadió trietilamina (0,14 g, 1,93 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se diluyó con diclorometano (100 ml). Después de lavar con cloruro de sodio saturado acuoso (2 x 20,0 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/2) para dar el compuesto del título (0,07 g, 25%) como un sólido amarillo claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (br, 1H), 7,29 (dt, 1H), 7,15-7,03 (m, 3H), 7,99-6,94 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,76 (d, 1H); MS (ES+) m/z 386,5 (M + 1).

Ejemplo 46

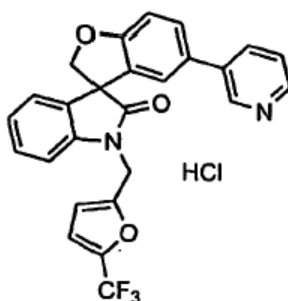
Síntesis de 2'-oxo-1'-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il trifluorometanosulfonato



A una mezcla de 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il trifluorometanosulfonato (0,42 g, 1,10 mmol) y hidróxido de sodio (0,07 g, 1,65 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,00 ml) se añadió 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano (0,50 g, 2,20 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Después de lavar con cloruro de sodio saturado acuoso (2 x 20,0 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/3) para dar el compuesto del título (0,47 g, 80%) como un aceite transparente: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (t, 1H), 7,186,94 (m, 5H), 6,74 (dd, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,09-4,72 (m, 4H); MS (ES+) m/z 534,4 (M + 1).

Ejemplo 47

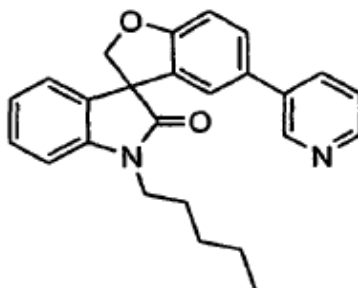
Síntesis de hidrocloreuro de 5-piridin-3-il-1'-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4.2, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2'-oxo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il trifluorometanosulfonato para reemplazar 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida, y ácido piridin-3-ilborónico para reemplazar ácido pirimidina-5-borónico, se obtuvo 5-piridin-3-il-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (74%) como un sólido blanco, que se trató con HCl en éter para dar el compuesto del título: mp 98-100 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,96 (br, 1H), 8,748,65 (m, 2H), 8,04 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,37 (dt, 1H), 7,25-7,09 (m, 5H), 6,95 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,20-4,83 (m, 4H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) 175,7, 161,3, 151,1, 142,1, 140,2, 138,6, 137,5, 137,4, 130,0, 129,4, 128,1, 127,5, 125,6, 125,5, 122,3, 122,1, 120,8, 111,4, 111,3, 109,7, 108,1, 107,7, 78,7, 58,3, 34,9; MS (ES+) m/z 463,1 (M + 1).

Ejemplo 48

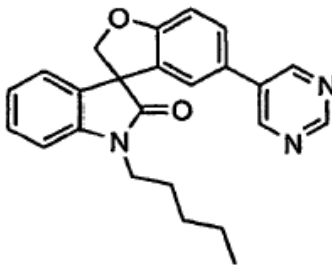
Síntesis de 1'-pentil-5-piridin-3-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4.2, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida, y ácido piridin-3-ilborónico para reemplazar ácido pirimidina-5-borónico, se obtuvo el compuesto del título (70%) se obtuvo como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (br, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,456,98 (m, 7H), 6,92 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 3,89-3,64 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,86 (t, 3H); MS (ES+) m/z 385,5 (M + 1).

Ejemplo 49

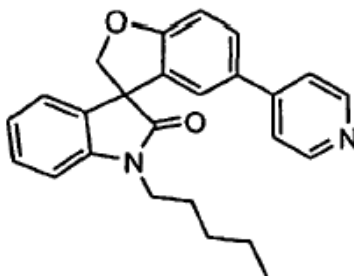
Síntesis de 1'-pentil-5-pirimidin-5-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4.2, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida, se obtuvo el compuesto del título (40%) se obtuvo como un sólido blanco: mp 115-117 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,08 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,33 (dt, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 3,89-3,64 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); MS (ES+) m/z 386,4 (M + 1).

Ejemplo 50

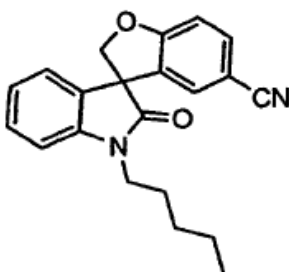
Síntesis de 1'-pentil-5-piridin-4-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4.2, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida, y ácido piridin-4-ilborónico para reemplazar ácido pirimidina-5-borónico, se obtuvo el compuesto del título (95%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,55-8,47 (m, 2H), 7,52-7,46 (dd, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,15 (dd, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 2H), 4,99 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 3,89-3,67 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); MS (ES+) m/z 385,5 (M + 1).

Ejemplo 51

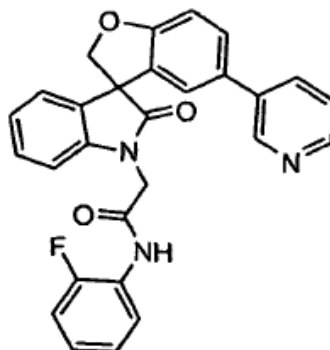
Síntesis de 2'-oxo-1'-pentil-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 30, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (78%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (dt, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,126,91 (m, 5H), 5,01 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 3,86-3,63 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43-1,32 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,2, 164,1, 142,6, 134,8, 131,4, 130,8, 129,6, 127,8, 123,9, 123,5, 118,8, 111,5, 109,1, 104,7, 80,6, 57,3, 40,6, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 333,5 (M + 1).

Ejemplo 52

Síntesis de N-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-5-piridin-3-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida

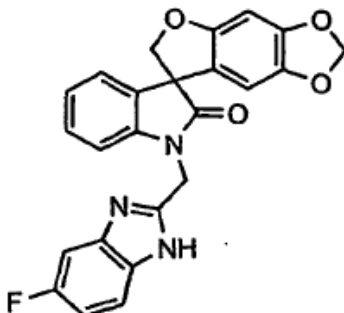


Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 37, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2-(5-bromo-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida para reemplazar 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (55% de rendimiento) se obtuvo

como un sólido blanco: mp 98-100 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,608,53 (m, 2H), 8,14 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,32- 6,90 (m, 11H), 5,02 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,56 (d, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,9, 164,8, 160,9, 154,2, 151,0, 147,1, 141,7, 134,2, 131,7, 131,5, 129,9, 129,4, 129,1, 125,1, 124,6, 124,5, 124,2, 124,0, 122,5, 122,2, 115,1, 114,8, 111,0, 109,1, 80,0, 58,1, 44,6; MS (ES+) m/z 466,4 (M + 1).

5 Ejemplo 53

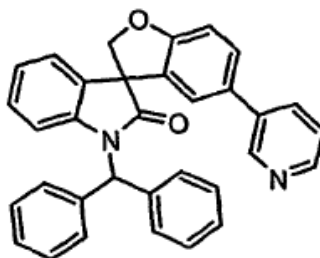
Síntesis de 1'-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de ácido (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il) acético (0,50 g, 1,47 mmol) y 4-fluorobenceno-1,2-diamina (0,15 g, 1,18 mmol) en tolueno anhidro (20,0 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche bajo N_2 . La mezcla de la reacción se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 2/1) para dar el compuesto del título (0,13 g, 22%): mp 138 -142 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,477,39 (m, 1H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,16-6,93 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,84-5,78 (m, 2H), 5,20-5,14 (m, 2H), 4,98 (d, 1H), 4,60 (d, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 179,2, 161,3, 158,1, 156,2, 149,2, 149,1, 142,5, 141,2, 131,5, 129,5, 124,4, 124,0, 118,0, 111,6, 111,2, 109,9, 103,1, 101,7, 93,5, 80,5, 58,5, 38,9; MS (ES+) m/z 430,2 (M + 1).

Ejemplo 54

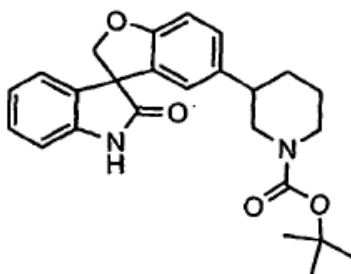
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5-piridin-3-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4.2, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5-bromo-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida, y ácido piridin-3-ilborónico para reemplazar ácido pirimidina-5-borónico, se obtuvo el compuesto del título (74%) como un sólido blanco: mp 204-207 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,628,46 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,43-7,26 (m, 11H), 7,16 (dd, 1H), 7,03-6,94 (m, 4H), 6,76 ((d, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 4,82 (d, 1H); MS (ES+) m/z 481,5 (M + 1).

Ejemplo 55

Síntesis de 3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



A. Síntesis de 5-piperidin-3-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona:

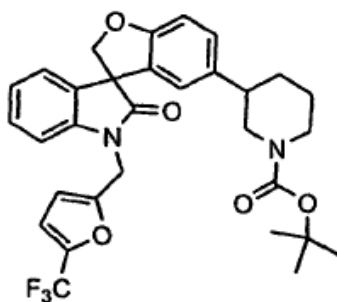
Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 1.28, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1'-(difenilmetil)-5-piridin-3-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 1'-(difenilmetil)-5'-metilespiro[furo [2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa.

B. Síntesis de 3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 5-piperidin-3-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, trietilamina (0,95 g, 9,36 mmol) en diclorometano anhidro (15,0 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,02 g, 4,68 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche bajo N₂, se diluyó con diclorometano (100 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo marrón se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) para dar el compuesto del título (0,50 g, 40%) como un sólido blanco: mp 120-123 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (br, 1H), 7,237,21 (m, 2H), 7,14-6,86 (m, 5H), 6,63 (br, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 2,70-2,45 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 11H); MS (ES⁺) m/z 443,4 (M + 1).

Ejemplo 56

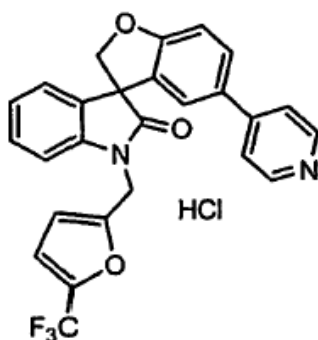
Síntesis de 3-(2'-oxo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Después del procedimiento según lo que se describe en la PREPARACIÓN 1A, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para reemplazar 4-bromoindol, y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano para reemplazar 1-bromopentano, se obtuvo el compuesto del título (10%) como un sólido blanco: mp 59-61 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,347,23 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,10-4,86 (m, 3H), 4,66 (d, 1H), 4,16-3,94 (m, 2H), 2,68-2,38 (m, 2H), 1,90-1,60 (m, 3H), 1,40 (s, 10H), 1,27-1,21 (m, 1H); MS (ES⁺) m/z 591.2 (M + 23).

Ejemplo 57

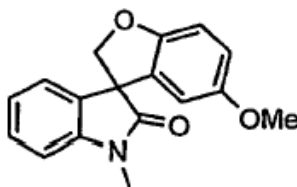
Síntesis de hidrocloreuro de 5-piridin-4-il-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 4.2, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2'-oxo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il trifluorometanosulfonato para reemplazar 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida, y ácido piridin-4-ilborónico para reemplazar ácido pirimidina-5-borónico, 5-piridin-4-il-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona se obtuvo como un sólido blanco, que se trató con HCl en éter para dar el compuesto del título (54%): mp 108-110 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,578,47 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,37-7,29 (m, 3H), 7,18 (dd, 1H), 7,12-7,00 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,11 4,83 (m, 3H), 4,75 (d, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDC₃) 176,2, 164,3, 156,7, 151,5, 141,5, 140,8, 131,5, 131,1, 130,7, 129,8, 127,7, 124,3, 124,1, 123,4, 123,1, 112,9, 112,2, 110,0, 109,4, 80,9, 57,5, 37,3; MS (ES+) m/z 466,4 (M + 1).

Ejemplo 58

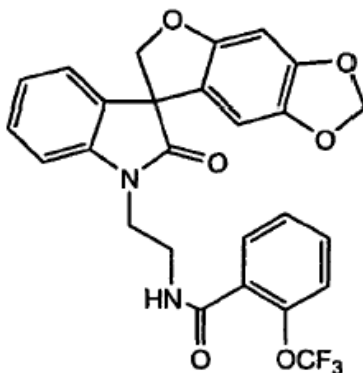
Síntesis de 5-metoxi-1'-metilespiro [1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una mezcla de 5-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,10 g, 0,39 mmol), trifenilfosfina (0,20 g, 0,76 mmol) y metanol (0,05 g, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,14 g, 0,80 mmol) a 0 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 16 horas y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo marrón se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) para dar el compuesto del título (0,02 g, 14% de rendimiento) como un sólido amarillento: mp 159-161 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (dt, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,936,83 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,28 (s, 3H); MS (ES+) 282,3 (M + 1).

Ejemplo 59

Síntesis de N-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-2-(trifluorometoxi)benzamida



Después del procedimiento según lo que se describe en el Ejemplo 17, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1'-(2-aminoetil) espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 1'-(3-aminopropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y cloruro de 2-(trifluorometoxi)benzoilo para

reemplazar cloruro de 3-clorotiofeno-2-carbonilo, se obtuvo el compuesto del título (91%) como un sólido incoloro: mp 183-184 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,867,83 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (dd, 2H), 4,87 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,10-3,94 (m, 2H), 3,90-3,68 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,2, 165,0, 155,9, 148,8, 145,9, 142,3, 141,9, 132,4, 132,1, 131,3, 129,2, 127,6, 127,3, 124,0, 123,6, 121,2, 121,1, 119,2, 108,7, 103,0, 101,4, 93,6, 80,4, 58,2, 39,5, 38,2; MS (ES+) m/z 513,4 (M + 1).

Ensayos biológicos

Se conocen varias técnicas en la técnica para ensayar la actividad de los compuestos de la invención. A fin de que la invención descrita en la presente pueda entenderse más completamente, se detallan los siguientes ensayos biológicos. Debe entenderse que estos ejemplos son para fines ilustrativos solamente y no deben interpretarse de ninguna manera como restrictivos de la presente invención.

Ejemplo biológico 1

Ensayo de influjo de guanidina (ensayo in vitro)

Este ejemplo describe un ensayo in vitro para ensayar y perfilar los agentes de ensayo contra canales de sodio de seres humanos o ratas establemente expresados en células de un origen endógeno o recombinante. El ensayo también es útil para determinar el IC-50 de compuesto bloqueador de los canales de sodio. El ensayo se basa en el ensayo de flujo de guanidina descrito por Reddy, N.L., et al., J Med Chem (1998), 41(17):3298-302.

El ensayo de influjo de guanidina es un ensayo de flujo de radiotrazado utilizado para determinar la actividad de flujo iónico de los canales de sodio en un formato basado en microplacas de alta productividad. El ensayo utiliza hidrocloreuro de ¹⁴C-guanidina en combinación con diversos moduladores de canales de sodio conocidos, para ensayar la potencia de los agentes de ensayo. La potencia se determina por un cálculo de IC-50. La selectividad se determina comparando la potencia del compuesto para el canal de interés y su potencia contra otros canales de sodio (también denominado 'perfil de selectividad').

Cada uno de los agente de ensayo es ensayado contra las células que expresan los canales de interés. Los canales de sodio abiertos por voltaje son sensible o insensibles a TTX. Esta propiedad es útil al evaluar las actividades de un canal de interés cuando reside en una población mixta con otros canales de sodio. La siguiente Tabla 1 resume las líneas celulares útiles en la detección de una cierta actividad de los canales en presencia o ausencia de TTX.

TABLA 1

Línea celular	Expresión de ARNm	Caracterización funcional
CHO-K1 (Ovario de Hámster Chino; línea celular huésped recomendada) número de acceso ATTC CCL-61	<ul style="list-style-type: none"> La expresión de Na_v1.4 expresión ha sido mostrada por RT-PCR No se detectó ninguna otra expresión de Nav 	<ul style="list-style-type: none"> El incremento de 18-20 veces en el influjo de Guanidina [¹⁴C] fue bloqueado completamente utilizando TTX. (Na_v1.4 es un canal sensible al TTX)
L6 (célula de mioblasto de rata) número de acceso ATTC CRL-1458	<ul style="list-style-type: none"> Expresión de Nav 1.4 y 1.5 	<ul style="list-style-type: none"> El incremento de 10-15 veces en el influjo de Guanidina [¹⁴C] fue bloqueado solamente parcialmente por TTX. (Na_v1.5 es resistente al TTX)
H-SY5Y (neuroblastoma humano) número de acceso ATTC CRL-2266	<ul style="list-style-type: none"> Expresión publicada de Na_v1.9 y Na_v1.7 (Blum et al) 	<ul style="list-style-type: none"> El incremento de 10-16 veces en [¹⁴C] en el influjo de Guanidina arriba de los antecedentes fue parcialmente bloqueado por TTX. (Na_v1.9 es resistente al TTX)
SK-NBE2C (una línea celular de neuroblastoma humano número de acceso ATTC CRL-2268)	<ul style="list-style-type: none"> Expresión de Nav 1.8 	<ul style="list-style-type: none"> La estimulación de células BE2C con piretroides da como resultado un incremento de 6 veces en el influjo de Guanidina [¹⁴C] arriba de los antecedentes. TTX bloqueó parcialmente el influjo (Na_v1.8 es resistente al TTX)

Línea celular	Expresión de ARNm	Caracterización funcional
PC12 (feocromocitoma de rata) número de acceso ATTC CRL-1721	<ul style="list-style-type: none"> Expresión de Nav 1.2 	<ul style="list-style-type: none"> El incremento de 8-12 veces en el flujo de Guanidina [¹⁴C] fue completamente bloqueado utilizando TTX. (Nav1.2 es un canal sensible al TTX)

También es posible emplear células recombinantes que expresan estos canales de sodio. La clonación y propagación de las células recombinantes son conocidas por aquellos con experiencia en la técnica (véase, por ejemplo, Klugbauer, N, et al., EMBO J. (1995), 14(6): 1084-90; y Lossin, C., et al., Neuron (2002), 34, páginas 877-884)

5 Las células que expresan el canal de interés se cultivan en conformidad con el proveedor o en el caso de una células recombinante en presencia de medio de crecimiento selectivo tal como G418 (Gibco/Invitrogen). Las células se disocian de los platos de cultivo con una solución ezimática (1X) Trypsin/EDTA (Gibco/Invitrogen) y se analizan en cuanto a densidad y viabilidad utilizando haemocitómetro (Neubauer). Las células disociadas se lavan y se suspenden nuevamente en si medio de cultivo después se colocan en placas Scintiplates (Beckman Coulter Inc.)
10 (aproximadamente 100,000 células/ pocillo) y se incuban a 37 °C/5 % CO₂ durante 20-24 horas. Después de un lavado extensivo con solución salina tamponada con HEPES bajo sodio (LNHBSS) (150 mM cloruro de colina, 20 nM HEPES (Sigma), 1mM cloruro de calcio, 5mM cloruro de potasio, 1 mM cloruro de magnesio, 10 mM glucosa) se añaden agentes diluidos con LNHBSS a cada pocillo. (pueden utilizarse concentraciones variables de agente de ensayo). La mezcla de mezcla de activación/radioetiquetado contiene aconitina (Sigma), y hidrocloreuro de ¹⁴C-guanidina (ARC).
15

Después de la carga de las células con el agente de ensayo y la mezcla de activación/radioetiquetado, las placas Scintiplates se incuban a temperatura ambiente. Después de la incubación, las placas Scintiplates se lavan extensamente con LNHBSS suplementado con guanidina (Sigma). Las placas Scintiplates se secan y después se cuentan utilizando un Wallac MicroBeta TriLux (Perkin-Elmer Life Sciences). La capacidad del agente de ensayo de bloquear la actividad de los canales de sodio se determina comparando la cantidad de ¹⁴C-guanidina presente dentro de las células que expresan los diferentes canales de sodio. En base a estos datos, puede utilizarse una variedad de cálculos, según lo expuesto en otro sitio en la presente especificación, para determinar si un agente de ensayo es selectivo para un canal de sodio particular.
20

El valor IC-50 de un agente de ensayo para un canal de sodio específico puede determinarse utilizando el método general anterior. IC-50 puede determinarse utilizando una curva de 3, 8, 10, 12 o 16 punto por duplicado o triplicado con una concentración inicial de 1, 5 o 10PM diluido serialmente con una concentración final que alcanza los intervalos sub-nanomolar, nanomolar y bajo micromolar. Típicamente la concentración de punto medio del agente de ensayo se fija en 1 PM, y se aplican concentraciones secuenciales de medias diluciones (por ejemplo 0,5 µM; 5 µM y 0,25 µM; 10 µM y 0,125 µM; 20 µM, etc.). La curva IC-50 se calcula utilizando el modelo logístico de 4 parámetros o fórmula de modelo de respuesta a dosis sigmoidal ($fit = (A + ((B-A)/(1 + ((C/x)^D))))$).
25
30

La selectividad en determinado número de partes, factor de selectividad o múltiplo de selectividad, se calcula dividiendo el valor IC-50 del canal de sodio de ensayo por el canal de sodio de referencia, por ejemplo, Nav1.5.

Ejemplo biológico 2

Ensayo electrofisiológico (ensayo in vitro)

35 Las células que expresan el canal de interés fueron cultivadas en medio de crecimiento DMEM (Gibco) con 0,5mg/ml de G418, +/-1% de PSG, y suero bovino fetal inactivado con calor al 10% a 37C° y 5% de CO₂. Para los registros electrofisiológicos, las células se colocaron en platos de 10mm.

Los registros celulares completos se examinaron mediante métodos establecidos de fijación de voltaje de células completa (Bean et al., op. cit.) utilizando un amplificador Axopatch 200B software Clampex (Axon Instruments, Union City, CA). Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente. Los electrodos se pulieron con fuego hasta resistencias de voltaje de 2-4 Mohms, los errores y artefactos de capacitancia se minimizaron mediante compensación de resistencia de serie y compensación de capacitancia, respectivamente. Lo datos se adquirieron a 40 kHz y se filtraron a 5 kHz. La solución externa (baño) consistió en: NaCl (140 mM), KCl (5 mM), CaCl₂ (2 mM), MgCl₂ (1 mM), HEPES (10 mM) a pH 7,4. La solución interna (pipeta) consistió en (in mM): NaCl (5), CaCl₂ (0,1)
40
45 MgCl₂ (2), CsCl (10), CsF (120), HEPES (10), EGTA (10), a pH 7,2.

Para estimar la afinidad en estado estable de los compuestos para el estado de descanso y inactivado del canal (K_r y K_i, respectivamente), se utilizó pulsos de ensayo de 12,5 ms a voltajes despolarizantes de -60 a +90 m V de un potencial basal de -110 m V para construir las relaciones de corriente-voltaje (curvas I-V). Se utilizó un voltaje cerca del pico de la curva IV (-30 a 0 m V) como pulso de ensayo en todo el resto del experimento. Después se construyeron las curvas de inactivación en estado estable (disponibilidad) midiendo la corriente activada durante un
50

5 pulso de ensayo de 8,75 ms después de pulsos de acondicionamiento de 1 segundo hasta potenciales que variaban de -110 a -10 mV. Para monitorear los canales en estado estable, se creó un protocolo "diario" simple con un potencial basal de -110mV para registrar la corriente en estado de descanso (pulso de ensayo de 10ms), la corriente después de la rápida desactivación (5 ms pre-pulso de -80 a -50 m V seguido por un pulso de ensayo de 10 ms), y la corriente durante diversos potenciales basales (rampa de 35 ms hasta niveles de pulso de ensayo). Los compuestos se aplicaron durante el protocolo "diario" y el loqueo se monitoreó en intervalos de 15 s.

10 Después de que se equilibraron los compuestos, se determinó la dependencia de voltaje de la inactivación en estado estable en presencia del compuesto. Los compuestos que boquean el estado de descanso del canal disminuyeron la corriente provocada durante los pulsos de ensayo de todos los potenciales basales, mientras que los compuestos que bloquearon básicamente el estado inactivado disminuyeron la corriente provocada durante los pulsos de ensayo en potenciales más despolarizados. Se utilizaron las corrientes en el estado de descanso ($I_{descanso}$) y las corrientes durante el estado de inactividad ($I_{inactivado}$) para calcular la afinidad en estado estable de los compuestos. En base al modelo de inhibición de Michaelis-Menton, se calculó K_r y K_i como la concentración del compuesto necesario para causar 50% de inhibición de $I_{descanso}$ o $I_{inactivado}$, respectivamente.

$$15 \quad \% \text{ de inhibición} = \frac{V_{\max} * [\text{Fármaco}]^h}{[\text{Fármaco}]^h + K_m^h}$$

V_{\max} es el índice de inhibición, h es el coeficiente Hill (a los sitios de interacción), K_m es la constante de Michaelis-Menten, y $[\text{Fármaco}]$ es la concentración del compuesto de ensayo. En el 50% de inhibición (V_{\max}) de $I_{descanso}$ o $I_{inactivado}$, la concentración de fármaco es numéricamente igual a K_m y se aproxima a K_r y K_i , respectivamente.

Ejemplo biológico 3

20 Analgesia inducida por bloqueadores de los canales de sodio

Ensayo de latencia de sacudida de cola inducida por calor

25 En este ensayo, se observó el efecto de analgesia producido por la administración de un compuesto de la invención a través de la sacudida de cola inducida por calor en ratones. El ensayo incluye una fuente de calor que consiste en una lámpara de proyección con un haz de luz enfocado y dirigido a un punto en la cola de un ratón que está siendo ensayado. Las latencias de sacudida de cola, que se evaluaron previo al tratamiento con fármaco, y en respuesta al estímulo de calor nocivo, es decir, el tiempo de respuesta desde la aplicación de calor radiante en la superficie dorsal de la cola hasta la aparición de la sacudida de cola, se midieron y se registraron a los 40, 80, 120, y 160 minutos.

30 Para la primera parte de este estudio, 65 animales pasaron por la evaluación de la latencia de sacudida de cola basal una vez por día durante dos días consecutivos. Estos animales después se asignaron aleatoriamente a uno de los 11 diferentes grupos de tratamiento incluyendo un control de vehículo, un control de morfina, y se administraron por vía intramuscular 9 compuestos en 30 mg/kg. Después de la administración de la dosis, los animales se monitorearon estrechamente en cuanto a signos de toxicidad incluyendo temblores o ataques, hiperactividad, respiración poco profunda, rápida o deprimida y falta de cuidado. El tiempo de incubación óptimo para cada compuesto se determinó a través de análisis de regresión. La actividad analgésica de los compuestos del ensayo se expresó como un porcentaje del efecto máximo posible (%MPE) y se calculó utilizando la siguiente fórmula:

$$35 \quad \% \text{ MPE} = \frac{\text{Latencia postfármaco} - \text{Latencia prefármaco}}{\text{tiempo de corte (10 s)} - \text{Latencia prefármaco}} \times 100\%$$

En la que:

40 Latencia de postfármaco = el tiempo de latencia para cada animal individual tomado antes de que la cola sea sacada (sacudida) de la fuente de calor después de recibir el fármaco.

Latencia prefármaco = el tiempo de latencia para cada animal individual tomado antes de que la cola sea sacudida de la fuente de calor previo a recibir el fármaco.

Tiempo de corte (10 s)= es la exposición máxima a la fuente de calor.

Dolor agudo (ensayo de formalina)

45 El ensayo de formalina se utiliza como un modelo animal de dolor agudo. En el ensayo de formalina, los animales se habituaron en breve a la cámara de ensayo de Plexiglass el día previo al día experimental durante 20 minutos. El día del ensayo, los animales fueron inyectados aleatoriamente con los artículos del ensayo. A los 30 minutos después de la administración del fármaco, se inyectaron 50 μ l de 10% formalina por vía subcutánea en la superficie plantar de

la pata trasera izquierda de las ratas. La adquisición de datos de video comenzó inmediatamente después de la administración de formalina, durante una duración de 90 minutos.

Las imágenes se capturaron utilizando software Actimetry Limelight que almacena archivos bajo la extensión*.III, y después los convierte en codificación MPEG-4. Los videos después se analizan utilizando software de análisis de comportamiento "The Observer 5.1", (Versión 5.0, Noldus Information Technology, Wageningen, The Netherlands). El análisis de video se realizó observando el comportamiento del animal y registrando cada uno en conformidad con el tipo, y definiendo la longitud del comportamiento (Dubuisson y Dennis, 1977). Los comportamientos puntuados incluyen: (1) comportamiento normal, (2) poner nada de peso sobre la pata, (3) levantar la pata, (4) lamer/morder o rasgar la pata. La elevación, favorecedora, o lamida, mordedura y rascado excesivo de la pata inyectada indica una respuesta al dolor. La respuesta analgésica o protección de los compuestos está indicada si ambas patas están en descanso sobre el piso con ningún favorecimiento obvio, lamida, mordedura o rascado excesivo de la pata inyectada.

El análisis de los datos del ensayo de formalina se realiza en conformidad con dos factores: (1) Efecto Inhibidor Potencial Máximo porcentual (%MPIE) y (2) puntaje de dolor. Los %MPIEs se calcularon mediante una serie de etapas, en las que la primera es sumar la longitud de comportamiento no normales (comportamientos 1,2,3) de cada animal. Se obtuvo un único valor para el grupo del vehículo promediando todos los puntajes dentro del grupo de tratamiento con vehículo. El siguiente cálculo produce el valor MPIE para cada animal:

$$\text{MPIE (\%)} = 100 - \left[\frac{\text{suma de tratamiento}}{\text{valor de vehículo promedio}} \times 100\% \right]$$

El puntaje de dolor se calcula a partir de la escala ponderada según lo que se describe más arriba. La duración del comportamiento se multiplica por el peso (índice de severidad de la respuesta), y se divide por la longitud total de la observación para determinar un índice de dolor para cada animal. El cálculo está representado por la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de dolor} = \frac{0(T_0) + 1(T_1) + 2(T_2) + 3(T_3)}{T_0 + T_1 + T_2 + T_3}$$

Los compuestos de la presente invención demostraron ser eficaces dentro de un intervalo de 30 mg/kg y 0,1mg/kg.

Dolor inflamatorio crónico inducido por CFA

En este ensayo, se evaluó la alodinia táctil con filamentos von Frey calibrados. Después de una semana completa de aclimatación a la instalación de vivero, 150 µl de la emulsión "Adyuvante completo de Freund" (CFA) (CFA suspendida en una emulsión de aceite/solución salina (1:1) en una concentración de 0,5 mg/ml) e inyectó por vía subcutánea en la superficie plantar de la pata trasera izquierda de ratas bajo anestesia leve con isoflurano. Se permitió que los animales se recuperen de la anestesia y los umbrales térmicos basales y nociceptivos mecánicos de todos los animales se evalúan una semana después de la administración de CFA. Todos los animales se habituaron al equipo experimental durante 20 minutos el día previo al inicio del experimento. Los artículos de ensayo y control se administraron a los animales, y los umbrales nociceptivos se midieron en puntos de tiempo definidos después de la administración del fármaco para determinar las respuestas analgésicas a cada uno de los seis tratamientos disponibles. Los puntos de tiempo utilizados se determinaron previamente para mostrar el efecto analgésico más alto para cada compuesto de ensayo.

Los umbrales nociceptivos térmicos de los animales se evaluaron utilizando el ensayo de Hargreaves. Los animales se colocaron en un cerramiento de Plexiglass fijo en la parte superior de una plataforma de vidrio elevada con unidades de calentamiento. La plataforma de vidrio de control termoestáticamente a temperatura de aproximadamente 30°C para todos los ensayos de prueba. Se permitió que los animales se acomoden durante 20 minutos Después de la colocación en el cerramiento hasta que cesara el comportamiento de exploración. Se utilizó un medidor de analgesia de estimulador plantar/cola Model 226 (IITC, Woodland Hills, CA) para aplicar un haz de calor radiante desde abajo de la plataforma de vidrio a la superficie plantar de las patas traseras. Durante todos los ensayos de prueba, la intensidad inactiva e intensidad activa de la fuente de calor se fijaron en 1 y 45 respectivamente, y se empleó un corte de tiempo de 20 segundos para prevenir el daño de tejido.

Los umbrales de repuesta de los animales a los estímulos táctiles se midieron utilizando el anestesiómetro Electrovonfrey Model 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA) después del ensayo de Hargreaves. Los animales se colocaron en un cerramiento de Plexiglass elevado fijo en una superficie de malla de lodo. Después de 10 minutos de acomodamiento, se aplicaron pelos Von Frey precalibrados perpendicularmente a la superficie plantar de ambas patas de los animales en un orden ascendente comenzando a partir de 0,1 g de pelo, con suficiente fuerza para provocar leve flexión del pelo contra la pata. El ensayo continua hasta que se determina el pelo con menor fuerza para inducir una rápida sacudida de la pata o cuando se alcanza la fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Esta fuerza de corte se utilizó porque representa aproximadamente 10% de l peso corporal de los animales, y sirve para prevenir la elevación de la extremidad entera debido al uso de pelos más duros, lo que cambiaría la naturaleza del estímulo. Los compuestos de la presente invención demostraron ser eficaces dentro de un intervalo de 30 mg/Kg y 0,1 mg/Kg.

Modelos postoperatorios de nocicepción

En este modelo, la hipealgesia provocada por una incisión intra-planar en la pata se mide aplicando estímulos táctiles incrementados a la pata hasta que el animal retira su pata de los estímulos aplicados. Si bien los animales se anestesiaron bajo 3,5% de isoflurano, que se administró a través de un cono de nariz, se realizó una incisión longitudinal de 1 cm utilizando una hoja de escalpeo número 10 en el lado plantar de la pata trasera izquierda a través de la piel y venda, comenzando 0,5 cm del extremo proximal del talón y extendiéndose hacia los dedos. Después de la incisión, la piel se yuxtapuso utilizando suturas de seda esterilizada 2, 3-0. El sitio lesionado se cubrió con Polysporin y Betadine. Los animales se regresaron a sus jaulas para la recuperación durante toda la noche.

Los umbrales de retiro de los animales al estímulo táctil para ambas patas operada (ipsilateral) y no operada (contralateral) puede medirse utilizando el anestesiómetro Electrovonfrey Model 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales se colocaron en cerramiento de Plexiglass elevado fijado en una superficie de malla de lodo. Después de al menos 10 minutos de aclimatación, se aplicaron pelos Von Frey precalibrados perpendicularmente a la superficie plantar de ambas patas de los animales en un orden ascendente comenzando a partir de 10 g de pelo, con suficiente fuerza para provocar la leve flexión del pelo contra la pata. El ensayo continua hasta que se determina el pelo con menor fuerza para inducir una rápida sacudida de la pata o cuando se alcanza la fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Esta fuerza de corte se utilizó porque representa aproximadamente el 10% del peso corporal de los animales, y sirve para prevenir la elevación de la extremidad entera debido al uso de pelos más duros, lo que cambiaría la naturaleza del estímulo.

Los compuestos de la presente invención demostraron ser eficaces dentro de un intervalo de 30 mg/Kg y 0,1 mg/Kg

Modelo de dolor neuropático: Lesión por constricción crónica

En resumen, se realizó una incisión de 3 cm a través de la piel y venda en el nivel medio de la pierna pata trasera izquierda de los animales utilizando una hoja de escalpeo número 10. El nervio ciático izquierdo se expuso a través de disección obtusa a través del bíceps femoral con cuidado para minimizar la hemorragia. Se ataron cuatro ligaduras sueltas a lo largo del nervio ciático utilizando suturas de seda esterilizada no degradable 4-0 en intervalos apartados 1 a 2 mm. La tensión de las ligaduras sueltas se ajustó lo suficiente para inducir leve constricción del nervio ciático cuando se observó bajo un microscopio de disección en un aumento de 4 veces. En el animal operado en forma simulada, en nervio ciático se expuso sin otra manipulación. Se aplicó ungüento antibacteriano directamente en la herida, y el músculo se cerró utilizando suturas esterilizadas. Se aplicó betadina sobre el músculo y sus áreas circundantes, seguido por el cierre con seda con clips quirúrgicos.

Los umbrales de respuesta de los animales al estímulo táctil se midieron utilizando the anestesiómetro Electrovonfrey Model 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales se colocaron en cerramiento de Plexiglass elevado fijado en una superficie de malla de lodo. Después de al menos 10 minutos de aclimatación, se aplicaron pelos Von Frey precalibrados perpendicularmente a la superficie plantar de ambas patas de los animales en un orden ascendente comenzando a partir de 0,1 g de pelo, con suficiente fuerza para provocar la leve flexión del pelo contra la pata. El ensayo continua hasta que se determina el pelo con menor fuerza para inducir una rápida sacudida de la pata o cuando se alcanza la fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Esta fuerza de corte se utilizó porque representa aproximadamente el 10% del peso corporal de los animales, y sirve para prevenir la elevación de la extremidad entera debido al uso de pelos más duros, lo que cambiaría la naturaleza del estímulo. Los compuestos de la presente invención demostraron ser eficaces dentro de un intervalo de 30 mg/Kg y 0,1 mg/Kg

Los umbrales nociceptivos térmicos de los animales se evaluaron utilizando el ensayo de Hargreaves. Después de la medición de los umbrales táctiles, los animales se colocaron en un cerramiento de Plexiglass fijo en la parte superior de una plataforma de vidrio elevada con unidades de calentamiento. La plataforma de se controla termostáticamente a temperatura de aproximadamente 24 a 26 °C para todos los ensayos de prueba. Se permitió que los animales se acomoden durante 10 minutos Después de la colocación en el cerramiento hasta que cesara el comportamiento de exploración. Se utilizó un medidor de analgesia de estimulador plantar/cola Model 226 (IITC, Woodland Hills, CA) para aplicar un haz de calor radiante desde abajo de la plataforma de vidrio a la superficie plantar de las patas traseras. Durante todos los ensayos de prueba, la intensidad inactiva e intensidad activa de la fuente de calor se fijaron en 1 y 55 respectivamente, y se empleó un corte de tiempo de 20 segundos para prevenir el daño de tejido.

Ejemplo biológico 4

Ensayo de arritmia inducida por aconitina

La actividad arrítmica de los compuestos de la invención se demuestra mediante el siguiente ensayo. La arritmia se provocó por administración intravenosa de aconitina(2,0µg/Kg) disuelta en solución salina fisiológica. Los compuestos de ensayo de la invención se administraron por vía intravenosa 5 minutos después de la administración de aconitina. La evaluación de la actividad antiarrítmica se condujo midiendo el tiempo desde la administración de la aconitina hasta la aparición de la extrasístole (ES) y el tiempo desde la administración de aconitina hasta la aparición de la taquicardia ventricular (VT).

En índices debajo de la anestesia de isoflurano (1/4 a 1/3 de 2%), se realizó una traqueotomía creando primero una incisión en el área del cuello, aislando después la tráquea y haciendo una incisión de 2 mm para insertar el tubo

traqueal 2 cm en la tráquea de manera tal que la abertura del tubo se colocó justo en la parte superior de la boca. El tubo se afirmó con suturas y se unió a un ventilador durante la duración del experimento.

5 Después se realizaron incisiones (2,5 cm) en las áreas femorales y utilizando una sonda de disección obtusa, se aislaron los vasos femorales. Ambas venas femorales se canularon, una para el mantenimiento del anestésico pentobarbital (0,02-0,05ml) y una para la infusión e inyección del fármaco y vehículo. La arteria femoral se canuló con el catéter con gel de presión sanguínea del transmisor.

Las derivaciones de ECG se unieron al músculo torácico en la posición de la Derivación II (superior derecho/arriba del corazón – derivación blanca e inferior izquierdo/debajo del corazón – derivación roja). Las derivaciones se afirmaron con suturas.

10 Todas las áreas quirúrgicas se cubrieron con gasa humedecida con solución salina al 0,9%. La solución salina (1-1,5 ml de una solución al 0,9%) se proporcionó para humedecer las áreas post-quirúrgicas. E permitió que los ECG de animales y ventilación se equilibraran durante al menos 30 minutos.

15 La arritmia se indujo con una infusión de de aconitina 2 µg/Kg/min durante 5 minutos. Durante este tiempo el ECG se registró y se monitoreó continuamente. Una inyección en bolo intravenosa de un compuesto de ensayo de la invención (10, 30 o 100 µg/kg) dio como resultado un regreso completo al ECG basal normal.

Por consiguiente, los compuestos de la invención, cuando se ensayaron en este modelo, demostraron actividad antiarrítmica.

Ejemplo biológico 5

Ensayo de arritmia inducida por isquemia

20 Se emplearon modelos roedores de arritmias ventriculares, en ambos paradigmas de prevención y cardioversión aguda en el ensayo de productos terapéuticos potenciales para arritmias atriales y ventriculares en seres humanos. La isquemia cardíaca que lleva al infarto del miocardio e una causa común de morbilidad y mortalidad. La capacidad de un compuesto de prevenir la taquicardia ventricular inducida por isquemia y fibrilación es un modelo aceptado para determinar la eficacia de un compuesto en un ambiente clínico para la taquicardia ventricular inducida por
25 isquemia y fibrilación.

Primero se induce la anestesia por pentobarbital (i.p.), y se mantiene una infusión en bolo i.v. Las ratas SD macho tienen su tráquea canulada para ventilación artificial con aire ambiente en un volumen sistólico de 10 ml/Kg, 60 latido/minuto. La arteria femoral derecha y vena son canuladas con tubo PE50 para el registro de presión sanguínea arterial media (MAP) y la administración intravenosa de los compuestos, respectivamente.

30 El pecho se abrió entre la 4° y 5° costilla para crear una abertura de 1,5 cm de manera tal que el corazón esté visible. Cada rata se colocó en una plataforma con muela y se colgaron sujeciones de metal en la caja torácica que abre la cavidad del pecho. Se utilizó una aguja de sutura para penetrar el ventrículo justo bajo el atrio levantado y se sacó el ventrículo en una dirección en diagonal hacia abajo de manera que se obtuviera >30% a <50% de zona de oclusión (OZ). La posición de salida era ~0,5 cm más abajo en la que la aorta se conecta con el ventrículo izquierdo.
35 La sutura se ajustó de manera tal que el bucle suelto (oclusor) se forme alrededor de una rama de la arteria. El pecho después se cerró con el extremo del oclusor accesible fuera del pecho.

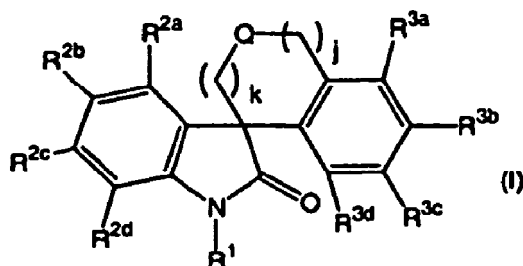
Se colocaron los electrodos en la posición de extremo II (atrio derecho al ápex) para la medición de ECG de la siguiente manera: un electrodo insertado en la pata delantera derecho y el otro electrodo insertado en la pata trasera izquierda.

40 Se registraron constantemente la temperatura corporal, MAP, ECG, y ritmo cardíaco en todo el experimento. Una vez que los parámetros críticos se estabilizaron, se tomó un registro de 1-2 minutos para establecer los valores basales. Se inició la infusión de un compuesto de la invención o sustancia de control una vez que se establecieron los valores basales. Después de una infusión de 5 minutos del compuesto o control, la sutura se ajustó para ligar la LCA y generar isquemia en el ventrículo izquierdo. Los parámetros críticos se registraron en forma continua durante
45 20 minutos después de la ligación, a menos que MAP hubiera alcanzado el nivel crítico de 20-30 mmHg durante al menos 3 minutos, en cuyo caso se interrumpía el registro debido a que el sería declarado muerto y después sería sacrificado. Se registró la capacidad de los compuestos de la invención en prevenir arritmias y sostener MAP y HR cerca de lo normal y se comparó con el control.

50 El compuesto de la invención, cuando se ensayó en este modelo, demostró la capacidad de prevenir taquicardia y fibrilación ventricular inducida por isquemia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

5 j y k son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3;

Q es $-C(R^{1a})H-$, $-O-$, $-S(O)_m-$ (en el que m es 1 o 2), $-CF_2-$, $-C(O)O-$, $-C(O)_n(R^5)-$ o $-N(R^5)C(O)-$;

R^{1a} es $-OR^5$;

10 R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)R^6$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;

o R^1 es aralquilo sustituido por $-C(O)_n(R^6)R^7$ en el que:

R^6 es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R^7 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-R^9-CN$, $-R^9-OR^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

15 o R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

y en la que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^6 y R^7 puede estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, heterociclilo y heteroarilo;

20 o R^1 es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

o R^1 es $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ o $-R^9-N(R^{10})C(O)_n(R^{10})R^{11}$ en el que:

cada R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

25 cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$, o $-R^9-CN$; y

R^{12} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o $-C(O)R^5$;

30 y en la que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;

35 o R^1 es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterocicilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8-NO_2$;

40 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$,

$N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S) N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=NCN) N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

5 y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueniilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueniilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueniilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o R^{2a} y R^{2b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

o R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

o R^{2c} y R^{2d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;

20 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueniilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueniilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=NC(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alqueniлено lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

o cada R^9 es una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alqueniлено lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de los mismos o mezclas de los mismos;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o acetato, formato o derivado de benzoato de alcohol o derivados amida de grupos funcionales amina de los mismos.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que:

al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1;

Q es -O-;

R^1 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;

5 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^6$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=NCN)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

15 y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

20 o R^{2a} y R^{2b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

o R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

25 o R^{2c} y R^{2d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;

30 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=NC(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

40 o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;

45 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

50 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

3. El compuesto de la Reivindicación 2 en la que:

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

5 R^1 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, halo o alquilo;

10 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

15 o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3c} son según lo que se define más arriba;

20 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

25 cada R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

4. El compuesto de la Reivindicación 3 en el que:

30 R^1 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, halo o alquilo;

R^{3a} y R^{3d} son ambos hidrógeno;

R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado;

35 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

40 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

5. El compuesto de la Reivindicación 4 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

1'-(2-ciclopropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

45 1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo;

- espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-(benciloxi)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4',7'-dicloro-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5 4'-bromo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- (4'-bromo-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo;
- (4'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo;
- (5'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-d']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo;
- 10 7'-fluoroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- ácido (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il) acético;
- N-(4-clorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- N-(3-fluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- N-butil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- 15 1'-(2-oxo-2-piperidin-1-iletil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- N-butil-N-metil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- 2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-fenilacetamida;
- N-(4-fluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida:
- N-(3-fluorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- 20 N-(3-clorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- N-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- N-(2-etilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- N-(4-etilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- N-(3-metilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- 25 N-(2,3-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- N-(3,5-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- 2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-pentilacetamida;
- 2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-propilacetamida;
- N-isopropil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- 30 N-(3-metilbutil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- N-isobutil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- N-hexil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- N-ciclohexil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- N-ciclopentil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- 35 N-heptil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- N-(2-clorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- N-(2,6-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;

- N-(2-metoxifenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-[(5-metil-2-furil)metil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-etil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-metil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 5 N-(2-fluorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-[2-(3-metoxifenil)etil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2-etoxietil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(4-metoxibenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2,4-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 10 N-(3-isopropoxipropil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2-furilmetil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(ciclohexilmetil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(4-metoxifenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 15 N-ciclobutil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2,5-difluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-benzil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(ciclopropilmetil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-butyl-N-etil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 20 N-octil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(3,3-dimetilbutil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(3-metoxifenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 25 N-(3,4-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(3-clorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(3-metoxibenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(3,4-difluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(3-metilbenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 30 N-(2-metoxibenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(4-isopropilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2,3-difluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)acetamida;
 N-[2-(4-metilfenil)etil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 35 N-[2-(3-clorofenil)etil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(4-cianofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;

- N-(2-metoxietil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2-cianoetil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2,4-diclorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 5 N-(3,5-difluorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2,4-difluorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2-metilbenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(3,4-difluorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2,5-difluorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 10 2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N,N-dipropilacetamida;
 N,N-dibutil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2,6-difluorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-[2-(metiltio)fenil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2-isopropilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 15 N-(4-bromofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(4-clorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2,4-diclorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(3,5-diclorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N,N-dietil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 20 N-metil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-fenilacetamida;
 N-(4-idroxiutil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-allyl-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 25 N-ciclopropil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2-ciclopropiletil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(3,4-diclorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2,3-diclorobenzil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-(2,5-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 30 N-(3,4-diclorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N,N-dimetil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 N-metil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-feniletil)acetamida;
 2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fenilpropil)acetamida;
 N-[(1R)-1-ciclohexiletil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 35 N-[(1S)-1-ciclohexiletil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-piperidin-1-iletil)acetamida;
 2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-[3-(trifluorometil)fenil]acetamida;

- N-(3-cianofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- 1'-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fenilet)il)acetamida;
- N-(4-bromo-2-clorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- 5 N-(2-bifenil-4-ilet)il)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
- 1'-prop-2-in-1-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(2-etoxietil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(2E)-pent-2-en-1-il]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-hex-5-en-1-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 10 1'-(ciclobutilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-pent-2-in-1-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(5-cloropentil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(4-fluorobutil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(5-metilhexil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 15 1'-[(3Z)-4-metilhex-3-en-1-il]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(2-bromoetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)pentanonitrilo;
- 1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(ciclopropilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 20 1'-(4,4,4-trifluorobutil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- [2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]fosfonato de dietilo;
- 1'-[(2,2,3,3-tetrafluorociclobutil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(benciloxi)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-allylespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 25 1'-(2-etilbutil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(4-metilpentil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(3-metilbut-2-en-1-il)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-pent-4-en-1-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)butanenitrilo;
- 30 1'-[(2-metilciclopropil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(3-ciclopropilpropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-hexilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(2-ciclopropil-6-hidroxipirimidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-1-ona;
- 1'-[(2-metilciclopropil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 35 1'-(3-ciclopropilpropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-butilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[4-(trifluorometoxi)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- 1'-Propilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4-[(4'-bromo-2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
 5 5-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)pentanoato de etilo;
 4-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)butanoato de etilo;
 1'-(3-cloropropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(ciclohexilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(metilsulfonil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 10 1'-(3-hidroxipropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propanal; y
 2'-Oxo-1'-pentil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-carbonitrilo.

6. El compuesto de la Reivindicación 3 en el que:

- 15 R^1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;
 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, halo o alquilo;
 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^3-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;
 25 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;
 o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;
 30 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y
 cada R^9 es una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada;

7. El compuesto de la Reivindicación 6 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

- 35 5,6-difluoro-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5-fluoro-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5-cloro-6-fluoro-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-metoxi-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 40 6-cloro-5-fluoro-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-pentil-5-(trifluorometil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5,6-dicloro-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- 5-bromoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo;
 (6-cloro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de metilo;
 5 (5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo;
 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida;
 2-(6-cloro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida;
 2-(5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida;
 2-(5-bromo-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida;
 10 1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-anilino-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-morfolin-4-il-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-amino-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-pencil-6-fenoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 15 1'-pencil-6-fenoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-pencil-6-piridin-4-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-(metilsulfonil)-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-pencil-6-(fenilsulfonil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-pencil-5-fenoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 20 5-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il trifluorometanosulfonato;
 1'-pencil-5-piridin-3-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-pencil-5-pirimidin-5-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'pencil-5-piridin-4-ilespiro[1-benzofuran-3,3'indol]-2'(1'H)-ona;
 25 2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo;
 N-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-5-piridin-3-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo; y
 5-metoxi-1'-metilespiro [1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona.

8. El compuesto de la Reivindicación 3 en el que:

- 30 R^1 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;
 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, halo o alquilo;
 R^{3a} y R^{3d} son ambos hidrógeno;
 R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo de heterociclilo fusionado opcionalmente sustituido o un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido fusionado;
 35 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R⁴ y R⁵ cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R⁸ es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

5 cada R⁹ es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

9. El compuesto de la Reivindicación 8 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

(4'-bromo-6,6-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo;

10 (2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[indeno[5,6-b]furan-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo;

(2-oxo-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-nafto[2,3-b]furan]-1(2H)-il)acetato de etilo;

6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo;

15 ácido (2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[indeno[5,6-b]furan-3,3'-indol]-1'(2'H)-il) acético;

ácido (4'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético;

ácido (4'-bromo-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético;

ácido (5'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético;

ácido (2-oxo-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-nafto[2,3-b]furan]-1(2H)-il)acético;

20 ácido (2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético;

N-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[indeno[5,6-b]furan-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;

N-(2-fluorofenil)-2-(2-oxo-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-nafto[2,3-b]furan]-1(2H)-il)acetamida;

2-(4'-bromo-6,6-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida;

25 2-(4'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida;

2-(5'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:b,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida;

2-(4'-fluoro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida;

2-(4'-bromo-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida;

N-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida; y

30 2-(4'-fluoro-7'-metil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida;

10. El compuesto de la Reivindicación 3 en el que:

R¹ es arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno; y

35 R^{3b} y R^{3c}, junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado.

11. El compuesto de la Reivindicación 2 en el que:

al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1;

Q es -O-;

R¹ es hidrógeno, alquilo, -R⁸-C(O)OR⁵ o -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵;

5 R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -N=C(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -OS(O)₂CF₃, -R⁸-C(O)R⁴, -C(S)R⁴, -C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁴, -C(S)OR⁴, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, -N(R⁵)C(S)R⁴, -N(R⁵)C(O)OR⁴, -N(R⁵)C(S)OR⁴, -N(R⁵)C(O)_n(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)S(O)_nR⁴, -N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, y -N(R⁵)C(=N-CN)N(R⁴)R⁵, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

10 y en el que cada uno de los grupo cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)R⁴, -R⁸-C(O)OR⁴, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, y -N(R⁵)S(O)_nR⁴, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o halo;

20 o R^{3b} y R^{3c}, junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

25 o cuando R⁴ y R⁵ cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R⁸ es un enlace directo o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada;

30 cada R⁹ es una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada.

12. El compuesto de la Reivindicación 11 en el que:

es 0 y k es 1 o j es 1 y k es 0;

Q es -O-;

R¹ es hidrógeno o alquilo;

35 R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, haloalqueno, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heteroarilo, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, y -R⁸-N(R⁴)R⁵;

40 en la que cada uno de los grupos arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo y heteroarilo para R^{2a} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)R⁴, -R⁸-C(O)OR⁴, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, y -N(R⁵)S(O)_nR⁴, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

2d, R^{2c} y R^{2d} R son cada uno hidrógeno;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno o halo;

45 o R^{3b} y R^{3c}, junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado o un anillo tetrahidrofurano fusionado opcionalmente sustituido, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

50 cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R⁴ y R⁶ cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; y

cada R⁸ es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueniilo lineal o ramificada o una cadena de alquileno lineal o ramificada.

- 5 **13.** El compuesto de la Reivindicación 12 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:
- 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(3,5-dimetoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(4-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(3,5-diclorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 10 4'-[4-(dimetilamino)fenil]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-pencil-4'-(3,4,5-trimetoxifenil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)benzonitrilo;
- 4'-dibenzo[b,d]furan-4-il-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 15 4'-(2-metoxipirimidin-5-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)benzamida;
- 4'-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(1-benzofuran-2-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 20 4'-(6-metoxipiridin-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- N,N-dimetil-4-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)benzamida;
- 4'-dibenzo[b,d]thien-4-il-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 3-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)benzonitrilo;
- 1'-pencil-4'-piridin-3-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 25 4'-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-pencil-4'-[2-(trifluorometoxi)fenil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-pencil-4'-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 30 4'-(4-etoxi-3-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(1-benzotien-2-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-isobutil-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-pencil-4'-[4-(trifluorometoxi)fenil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 35 4'-(1,3-benzodioxol-5-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-pencil-4'-fenilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-pencil-4'-[2-(trifluorometil)fenil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- 4'-(4-clorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-pencil-4'-quinolin-3-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(3,5-difluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5 4'-isoquinolin-4-il-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(6-metoxipiridin-2-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(1H-indol-5-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- N-[2-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)fenil]acetamida;
- 4'-(4-fluoro-2-metilfenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 10 1'-pencil-4'-quinolin-6-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- N-[4-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)fenil]metanosuffonamida;
- 4'-(5-cloro-2-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-pencil-4'-[3-(trifluorometoxi)fenil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-pencil-4'-(4-fenoxifenil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 15 4'-(2,4-dimetoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(3-furil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- N-[4-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)fenil]acetamida;
- 1'-pencil-4'-[(E)-2-fenilvinil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 20 4'-(4-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(6-fluoropiridin-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(3-cloro-4-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(3-clorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(1-benzotien-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 25 1'-pencil-4'-(2-fenoxifenil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 4'-(4-isopropoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-[(E)-2-(4-fluorofenil)vinil]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(6-fluoropiridin-2-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-pencil-4'-[1-(fenilsulfonil)-1H]-indol-3-il]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 30 4'-(3-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 4'-(3-acetilfenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(2-furil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(4-metilfenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(1-metil-1H-pirrol-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 35 4'-(2,5-difluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(2-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(2-clorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- 4'-(2,4-difluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(4-morfolin-4-ilfenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5-metoxi-3-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo;
- 5 1'-pencil-4'-pirimidin-5-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4-[2-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)fenil]piperazine-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4'-(2-metoxipiridin-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(5-metoxipiridin-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 10 4'-(4-butoxi-3-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-pencil-4'-piridin-4-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-pencil-4'-fenoxathiin-4-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-[(1Z)-3-cloroprop-1-en-1-il]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-pencil-4'-(3-tienil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 15 4'-(2,3-dimetoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(4-butilfenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-[3-fluoro-4-(pentiloxi)fenil]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(2-butoxi-5-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 20 4'-(3-butoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(4-butoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(4-isobutoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-{2-cloro-4-[(3,5-dimetoxibenzil)xy]fenil}-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 25 4'-[4-(benciloxi)-3-clorofenil]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(1-metil-1H-indol-5-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(4-metoxipiridin-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(3-furil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 30 4'-dibenzo[b,d]furan-4-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-pirimidin-5-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-metil-4'-pirimidin-5-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(3-furil)-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(6-fluoropiridin-3-il)-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 35 1'-(2-ciclopropiletil)-4'-quinolin-3-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-[(3,5-difluorofenil)amino]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- 4'-[(4,6-dimetilpiridin-2-il)amino]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4'-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4'-morfolino-1'-pencil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona;
 5 4'-(4-metilpiperazin-1-il)-1'-pencil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona;
 1'-pencil-4'-(pirimidin-4-ilamino)-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona;
 1'-pencil-4'-(piridin-3-ilamino)-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona;
 4'-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenilamino)-1'-pencil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]- 2'-
 one;
 10 1'pencil-4'-(pirimidin-2-ilamino)-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona;
 4'-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-1'-pencil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona;
 4'-(3-fluorofenilamino)-1'-pencil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona;
 4'-(naftalen-2-ilamino)-1'-pencil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona;
 4'-(2-metoxifenilamino)-1'-pencil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona;
 15 4'-(4-metiltiazol-2-ilamino)-1'-pencil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona;
 4'-(4,6-dimetilpiridin-2-ilamino)-1'-pencil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona;
 4'-(3,5-difluorofenilamino)-1'-pencil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona;
 4'-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-1'-pencil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona;
 1'-pencil-7H-espiro[furo[3,4-f][1,3]benzodioxol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 20 2'-oxo-1'-pencil-N-piridin-2-il-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-carboxamida;
 N-(3-metoxifenil)-2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-carboxamida;
 2-(5,6-difluoro-2'-oxo-4'-pirimidin-5-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida;
 2-(6,6-dimetil-2'-oxo-4'-pirimidin-5-yl-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'
 (2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida; y
 25 N-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-4'-pirimidin-5-yl-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'
 (2'H)-il)acetamida.

14. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que:

al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1;

Q es -O-;

- 30 R¹ es aralquilo sustituido por -C(O)_n(R⁶)R⁷ en el que:

R⁶ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R⁷ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -R⁹-CN, -R⁹-OR⁵, -R⁹-N(A4)R⁵, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

o R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

- 35 y en la que cada uno de los grupos arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R⁶ y R⁷ pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, heterociclilo y heteroarilo;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=NCN)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o R^{2a} y R^{2b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

o R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

o R^{2c} y R^{2d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=NC(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

15. El compuesto de la Reivindicación 14 en el que:

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

R¹ es aralquilo sustituido por -C(O)_n(R⁶)R⁷ en el que:

R⁶ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R⁷ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -R⁹-CN, -R⁹-OR⁵, -R⁹-N(R⁴)R⁵, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

5 o R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

y en la que cada uno de los grupos arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R⁸ y R⁷ pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, heterociclilo y heteroarilo;

10 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

R^{3b} y R^{3c}, junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

15 cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R⁴ y R⁵ cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

20 cada R⁸ es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

cada R⁹ es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

16. El compuesto de la Reivindicación 15 en el que:

j es 0 y k es 1;

25 Q es -O-;

R¹ es aralquilo sustituido por -C(O)_n(R⁶)R⁷ en el que:

R⁶ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R⁷ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -R⁹-CN, -R⁹-OR⁵ o -R⁹-N(R⁴)R⁵;

o R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

30 en el que cada grupo arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo para R⁶ y R⁷ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, heterociclilo y heteroarilo;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

35 R^{3b} y R^{3c}, junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado;

cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

40 o cuando R⁴ y R⁵ cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R⁸ es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada;

45 cada R⁹ es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

17. El compuesto de la Reivindicación 16 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

- N-(3-metilbutil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N,N-diisopropil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-butil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 5 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-pentilbenzamida;
 N-hexil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-propilbenzamida;
 N-isopropil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-heptil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 10 1'-[2-(piperidin-1-ilcarbonil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 N-isobutil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(3-metoxipropil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(3-etoxipropil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-hexil-N-metil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 15 N-(3-isopropoxipropil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2-etoxietil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-metil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-etil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida;
 20 N-[2-(dietilamino)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(3,3-dimetilbutil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2-etilbutil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2-metoxietil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2-cianoetil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 25 1'-[2-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[2-[(4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il]carbonil]benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-
 2'(1'H)-ona;
 1'-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]
 30 benzamida;
 N-(3-metilbutil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N,N-diisopropil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-butil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-pentilbenzamida;
 35 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-propilbenzamida;
 N-isopropil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 1'-[3-(piperidin-1-ilcarbonil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- N-isobutil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-hexil-3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-heptil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(3-metoxipropil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 5 N-[2-(dietilamino)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-metil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-etil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(3-etoxipropil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-hexil-N-metil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 10 N-(3-isopropoxipropil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(2-etoxietil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(2-etilbutil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(2-metoxietil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 1'-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 15 1'-[3-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- N-(3,3-dimetilbutil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(2-cianoetil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-butil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 20 1'-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- N,N-diisopropil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-pentilbenzamida;
- 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-propilbenzamida;
- N-isopropil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 25 N-isobutil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-hexil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-heptil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(3-metoxipropil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-[2-(dietilamino)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 30 N-metil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-etil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(3-etoxipropil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(4-metilpentil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida;
- 35 N-hexil-N-metil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(3-isopropoxipropil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(2-etoxietil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;

N-(2-etilbutil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2-metoxietil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2-cianoetil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida; y
 N-[(3-(dimetilamino)propil)-N-metil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'- indol]-1'(2'H)-il)metil]
 5 benzamida.

18. El compuesto de la Reivindicación 15 en el que:

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

R¹ es aralquilo sustituido por -C(O)_n(R⁶)R⁷ en el que:

10 R⁶ e hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R⁷ es arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

15 y en la que cada uno de los grupos arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R⁶ y R⁷ pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, heterociclilo y heteroarilo;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

20 R^{3b} y R^{3c}, junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado;

cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

25 o cuando R⁴ y R⁵ cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R⁴ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; y

cada R⁸ es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

19. El compuesto de la Reivindicación 18 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

30 N-[2-(4-clorofenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;

2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-fenilbenzamida;

N-(3-fluorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;

N-(4-clorobenzil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;

N-ciclohexil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;

N-ciclopentil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;

35 N-(4-fluorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;

N-(3-fluorobenzil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;

N-(3-clorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;

N-(2-fluorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;

N-(2-etilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;

40 N-(4-etilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;

N-(3-metilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;

- N-(2,3-dimetilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(3,5-dimetilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2-clorobenzil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2,6-dimetilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 5 N-(2-metoxifenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-[2-(4-metilfenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)benzamida;
 N,N-dibenzil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(3-fenilpropil)benzamida;
 10 N-[2-(3-clorofenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-[2-(4-fluorofenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(4-fluorobenzil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(4-metoxibenzil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(ciclopropilmetil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 15 N-(ciclohexilmetil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2-furilmetil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2,4-dimetilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(4-cianofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(3,5-diclorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 20 N-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(4-metoxifenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(5-cloro-2-metilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida;
 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(piridin-4-ilmetil)benzamida;
 25 N-ciclobutil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2,2-difeniletiletil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-pirrolidin-1-iletiletil)benzamida;
 N-[[1-etilpirrolidin-2-il)metil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-piperidin-1-iletiletil)benzamida;
 30 N-(2-morfolin-4-iletiletil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-[(1S)-1-ciclohexiletiletil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2,4-difluorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(4-propilfenil)benzamida;
 35 N-(3,3-difenilpropil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2,5-difluorobenzil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-tienilmetil)benzamida;

- N-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(3,5-diclorobenzil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 5 N-(3-clorobenzil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(2-tienil)etil]benzamida;
- N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[4-(trifluorometil)benzil]benzamida;
- N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]
- 10 benzamida;
- 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida;
- 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(trifluorometil)benzil]benzamida;
- N-(3-metilpiridin-2-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(1-benzilpiperidin-4-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 15 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(trifluorometil)fenil]benzamida;
- N-[(1R)-1-ciclohexiletil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
- 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbenzamida;
- 20 N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-2-adamantil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-1-adamantil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-1-naftil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 25 N-(3,5-difluorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-fenilbenzamida;
- N-(3-fluorofenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(4-clorobenzil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 30 N-(3-fluorobenzil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(3-clorofenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(2-fluorofenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(2-etilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(4-etilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- 35 N-(3-metilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(2,3-dimetilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
- N-(3,5-dimetilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;

- N-ciclohexil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-ciclopentil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2-metoxibenzil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2-metoxifenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 5 N-ciclopropil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2,4-dimetilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)benzamida;
 N,N-dibenzil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida;
 10 N-(4-metoxibenzil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(3,5-diclorofenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxole-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-piridin-3-ilbenzamida;
 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(piridin-4-ilmetil)benzamida;
 N-(2-furilmetil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 15 N-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(ciclopropilmetil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(4-metoxifenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-ciclobutil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 20 N-(ciclohexilmetil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-[2-(4-metilfenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-benzil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(1-benzilpiperidin-4-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 25 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-piperidin-1-iletal)benzamida;
 N-(1-ciclohexiletal)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-tienilmetil)benzamida;
 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(4-propilfenil)benzamida;
 N-(2,4-difluorobenzil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 30 N-(3,5-difluorofenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[4-(trifluorometil)benzil]benzamida;
 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(2-tienil)etil]benzamida;
 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida;
 35 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(trifluorometil)benzil]benzamida;
 N-[2-(4-clorofenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-pirrolidin-1-iletal)benzamida;

- N-(3-metilpiridin-2-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-1,3-benzodioxol-5-il-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(2-morfolin-4-iletil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
 5 N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(3,5-diclorobenzil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-1-naftil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(4,6- dimetilpiridin-2-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]-N-pirimidin-4-ilbenzamida;
 10 N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(4-metilbenzil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]
 benzamida;
 15 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbenzamida;
 N-(4-morfolin-4-ilfenil)- 3-[(2'-oxoespiro [furo [2,3-f] [1,3]benzodioxol- 7,3'-indol]- 1' (2'H)-il)metil]benzamida;
 N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(2,2-difeniletil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(3-fluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 20 N-(3-fluorobenzil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(4-clorobenzil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(3-clorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(2-fluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(2-etilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 25 N-(4-etilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(4-metilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(3,5-dimetilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(2,3-dimetilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-ciclohexil-4-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 30 N-ciclopentil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(2-metoxibenzil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(2,6-dimetilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-(2-metoxifenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 N-ciclopropil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 35 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]-N-fenilbenzamida;
 N-(2,4-dimetilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]benzamida;
 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]-N-(tetrahidrofurano-2-ilmetil)benzamida;

- N,N-dibenzil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]benzamida;
 N-(4-metoxibenzil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(3,5-diclorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 5 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-piridin-3-ilbenzamida;
 N-(4-cianofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3'-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(piridin-4-ilmetil)benzamida;
 N-[2-(3-clorofenil)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2-furilmetil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 10 N-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(ciclopropilmetil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(4-metoxifenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-ciclobutil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2,2-difeniletiletil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 15 N-[2-(4-fluorofenil)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(ciclohexilmetil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2-fluoro-4-metilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-[2-(4-metilfenil)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-benzil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 20 N-(2-metoxietil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 1'-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 N-(1-benzilpiperidin-4-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(trifluorometil)fenil]benzamida;
 25 N-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-[(1S)-1-ciclohexiletiletil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-[(1R)-1-ciclohexiletiletil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2,4-difluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 30 N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-tienilmetil)benzamida;
 N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(4-propilfenil)benzamida;
 N-(2,5-difluorobenzil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 35 N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2,5-difluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[4-(trifluorometil)benzil]benzamida;

- 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(2-tienil)etil]benzamida;
 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(piridin-3-ilmetil)benzamida;
 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(trifluorometil)benzil]benzamida;
 N-[2-(4-clorofenil)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 5 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-pirrolidin-1-iletal)benzamida;
 N-(3-metilpiridin-2-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-1,3-benzodioxol-5-il-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2-morfolin-4-iletal)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 1'-{4-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]benzil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 10 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
 N-(6-metoxipiridin-3-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(3,5-diclorobenzil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-1-naftil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 1'-{4-[(4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il)carbonil]benzil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-
 15 2'(1'H)-ona;
 N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-pirimidin-4-ilbenzamida;
 N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(2-ciano-6-fluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 20 N-(4-metilbenzil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 N-(4-morfolin-4-ilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 1'-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]benzil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona; y
 N-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]
 25 benzamida.

20. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que:

al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1;

Q es -O-;

30 R^1 es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en R^8 -OR⁵, -C(O)OR⁵, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

35 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueniilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueniilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8$ -CN, $-R^8$ -NO₂, $-R^8$ -OR⁵, $-R^8$ -N(R⁴)R⁵, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8$ -C(O)R⁴, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8$ -C(O)OR⁴, $-C(S)OR^4$, $-R^8$ -C(O)_n(R⁴)R⁵, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8$ -S(O)_nN(R⁴)R⁶, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=NCN)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

40 y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueniilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, halo,

haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

5 o R^{2a} y R^{2b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

10 o R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

o R^{2c} y R^{2d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;

15 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

25 o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

30 o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

35 o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; y

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquilo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

21. El compuesto de la Reivindicación 20 en el que:

j es 0 y k es 1;

40 Q es -O-;

R^1 es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo o halo;

45 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

5 o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3a} son según lo que se define más arriba;

10 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo; y

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

22. El compuesto de la Reivindicación 21 en el que:

15 j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

R^1 es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en - R^3 -OR⁵, -C(O)OR⁵, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo o halo;

20 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, y - R^8 -OR⁵

o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, dioxolilo, tetrahidrofuranilo, y heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

25 cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo; y

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

23. El compuesto de la Reivindicación 22 seleccionados del grupo que consiste en los siguientes:

30 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo;

3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo;

4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo;

1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-(difenilmetil)-5'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

35 Ácido 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico;

Ácido 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico;

1'-(4-fluorobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-benzilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-(3,5-difluorobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

40 1'-(3-nitrobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-(3-fluorobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzonitrilo;

1'-[4-(1H-pirazol-1-il)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- 1'-(bifenil-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4'-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo;
 1'-(bifenil-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5 1'-(4-fluoro-3-metilbenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(5-fluoro-2-metilbenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(2,5-difluorobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[4-(1H-pirrol-1-il)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[3-(1H-pirrol-1-il)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 10 1'-[4-clorofenoxi]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[2-fluoro-3-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[2-fluoro-6-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[3-fluoro-4-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 15 1'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[4-fluoro-2-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[5-fluoro-2-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(2,3-difluorobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 20 1'-[1-bromo-2-naftil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(1-naftilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[3-fluoro-5-(trifluorometil)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(2,4-difluorobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(2,6-difluorobenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 25 1'-(3-metoxibenzil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[4,4-bis(4-fluorofenil)butil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(2-cloro-4-fluorobenryl)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[2-(trifluorometoxi)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 30 1'-[3-(trifluorometoxi)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[4-(trifluorometoxi)benzil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(2,3-difluorobenzil)-5,6-dihidrospyro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]2'(1'H)-ona;
 1'-(4-metoxibenzil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]2'(1'H)-ona;
 Ácido 4'-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico;
 35 5-bromo-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(difenilmetil)-6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(4-metoxibenzil)-6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- 1'-(difenilmetil)-5-hidroxiestero[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(difenilmetil)-5-piridin-3-ilestero[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona:
 1'-(difenilmetil)-5,5-dimetil-5,6-dihidroestero[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 2-metil-1'-pentilestero[furo[2,3-f][1,3]benzotiazole-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5 1'-(difenilmetil)-6,7-dihidroestero[benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona; y
 1'-(difenilmetil)-5,6-dihidroestero[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona.

24. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que:

al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1;

Q es -O-;

- 10 R^1 es $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ o $-R^9-N(R^{10})C(O)_n(R^{10})R^{11}$ en el que:

cada R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)_n(R^{10})R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^{10})R^5$, $-R^9-OR^5$, o $-R^9-CN$; y

- 15 R^{12} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o $-C(O)R^5$;

y en el que cada uno de los grupos arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $R^8-C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;

- 20 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

- 30 y en el que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

- 35 o R^{2a} y R^{2b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

- 40 o R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

- o R^{2c} y R^{2d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;

- 45 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_n(R^4)R^5$, $-$

$N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

25. El compuesto de la Reivindicación 24 en el que:

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

R^1 es $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ o $-R^9-N(R^{10})C(O)_n(R^{10})R^{11}$ en el que:

cada R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$, o $-R^9-CN$; y

R^{12} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o $-C(O)R^5$;

y en el que cada uno de los grupos arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

26. El compuesto de la Reivindicación 25 en el que:

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

R¹ es -R⁹-N(R¹⁰)R¹¹ en el que:

cada R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

5 cada R¹¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁹-OC(O)R⁵, -R⁹-C(O)OR⁵, -R⁹-C(O)_n(R⁴)R⁵, -R⁹-C(O)R⁵, -R⁹-N(R⁴)R⁵, -R⁹-OR⁵, o -R⁹-CN;

10 y en la que cada uno de los grupos arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R¹⁰ y R¹¹ pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, -R⁸-C(O)R⁵, heterociclilo y heteroarilo;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

15 R^{3b} y R^{3c}, junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado;

cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

20 o cuando R⁴ y R⁵ cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R⁸ es un enlace directo o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada; y

cada R⁹ es una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada.

25 **27.** El compuesto de la Reivindicación 26 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

1'-[2-(dietilamino)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-[2-(piridin-2-ilamino)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-[2-(dipiridin-2-ilamino)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-{3-[(ciclopropilmetil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

30 1'-{3-[(4-fluorobenzil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-{3-[(4-clorofenil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-{3-(pentilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-{3-[(2-etoxietil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-{3-[(3-metoxipropil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

35 1'-{3-[(3-metilbutil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-{3-[(3-etoxipropil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-{3-[(2,2-dimetilpropil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

3-{3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil}amino}propanonitrilo;

1'-{3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

40 1'-{3-(ciclopropilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-{3-(ciclobutilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- 1'-{3-[(2-ciclopropiletil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-(isobutilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-(hexilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-(heptilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5 1'-{3-(isopropilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-(benzilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(2-feniletil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-(dibenzilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 10 1'-{3-(propilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(2-(3-fluorofenil)etil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(3-fenilpropil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(2,2-difeniletil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(2-(4-metilfenil)etil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 15 1'-{3-[(2-(3-clorofenil)etil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(2-piridin-4-iletil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(piridin-4-ilmetil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(2-(4-fluorofenil)etil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(piridin-2-ilmetil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 20 1'-{3-[(1R)-1-ciclohexiletil]amino}propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(2-furilmetil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(4-clorobenzil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(4-metoxibenzil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(3-isopropoxipropil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 25 1'-{3-[(2-(2-fluorofenil)etil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(3,3-dimetilbutil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(ciclohexilmetil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(1S)-1-ciclohexiletil]amino}propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(2-piperidin-1-iletil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 30 1'-{3-[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(2-morfolin-4-iletil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-(ciclohexilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-(ciclopentilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(2-clorobenzil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 35 1'-{3-(dibutilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-(dipropilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{3-[(2-(dimetilamino)etil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- 1'-[3-{{2-(dietilamino)etil}(metil)amino}propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-{{2-(diisopropilamino)etil}amino}propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-(diisopropilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-(metilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5 1'-[3-(etilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[bis(2-metoxietil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[(2-fluorobenzil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[(3,5-difluorobenzil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[[3-(dimetilamino)propil]amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 10 1'-[3-(dietilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-(octilamino)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[(1-metilbutil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[butil(metil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[(2-isopropoxietil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 15 1'-[3-[(2,4-difluorobenzil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[(2-metilbenzil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[(3-fluorobenzil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[(2,6-difluorobenzil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[(1,2-dimetilpropil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 20 1'-[3-{{2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil}amino}propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[(2-piridin-3-ilet)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[(1-metil-2-fenilet)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-{{2-(2-clorofenil)etil}amino}propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[(2-ciclohexilet)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 25 1'-[3-[(2-piridin-2-ilet)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[(2-bifenil-4-ilet)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[[5-metil-2-furil]metil]amino}propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-[(3-metilbenzil)amino]propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 30 1'-[3-aminopropil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona; y
- 1'-[2-aminoetil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

28. El compuesto de la Reivindicación 25 en el que:

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

35 R¹ es -R⁹-N(R¹²)C(O)R¹¹ en el que:

cada R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$, o $-R^9-CN$; y

R^{12} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o $-C(O)R^5$;

5 y en el que cada uno de los grupos arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

10 R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado;

15 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

20 cada R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

29. El compuesto de la Reivindicación 28 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

1'-(3-aminopropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1H)-ona;

3-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]tiofeno-2-carboxamida;

25 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]ciclopropanocarboxamida;

N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]ciclobutanocarboxamida;

2-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]nicotinamida;

N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]ciclopentanocarboxamida;

2,2-dimetil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]propanamida;

30 2-(4-metoxifenil)-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]acetamida;

4-terc-butil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida;

3,3-dimetil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]butanamida;

N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]bifenil-4-carboxamida;

3-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1-benzofuran-2-carboxamida;

35 2-(benciloxi)-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]acetamida;

N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-furamida;

N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida;

N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]quinoline-2-carboxamida;

N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-fenilacetamida;

40 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]opyl]piperidina-1-carboxamida;

2-metoxi-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]acetamida;

- 4-(dimetilamino)-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida;
- 4-etoxi-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]benzamida;
- 2-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]butanamida;
- N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-fenilacetamida;
- 5 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]quinoxaline-1-carboxamida;
- N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]ciclohexanocarboxamida;
- 4-fluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-propil]benzamida;
- 2-etil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]butanamida;
- 2-(4-fluorofenil)-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]acetamida;
- 10 6-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]nicotinamida;
- 2-fluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]benzamida;
- N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-fenilciclopropanocarboxamida;
- 4-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida;
- 1-(4-fluorofenil)-5-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-yl)propil]-
- 15 1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1-benzofuran-5-carboxamida;
- N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-4[1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-2,1,3-benzoxadiazole-5-carboxamida;
- 2,4-dicloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida;
- 1-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-1H-1,2,3-benzotriazol-5-
- 20 carboxamida;
- 5-fluoro-2-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]benzamida;
- 2-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]isonicotinamida;
- N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-
- carboxamida;
- 25 5-metil-N-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]isoxazole-3-carboxamida;
- N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1-benzofuran-2-carboxamida;
- N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida;
- N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-
- carboxamida;
- 30 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-4-(1H-pirazol-1-il)benzamida;
- 1,3-dimetil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 4-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-
- 7-carboxamida;
- N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]quinoxaline-6-carboxamida;
- 35 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-
- carboxamida;
- N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2,3-dihidro-1-benzotiofeno-5-
- carboxamida;
- N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-2-(trifluorometoxi)benzamida;

- N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]pentanamida;
 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]heptanamida;
 3-ciclopentil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]propanamida;
 9-oxo-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-9H-fluorene-4-carboxamida;
 5 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-4-(trifluorometil)benzamida;
 2,5-difluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]benzamida;
 2,5-dimetil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-3-furamida;
 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-4-fenoxibutanamida;
 4-fluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-2-(trifluorometil)benzamida;
 10 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-2-(2-tienil)acetamida;
 2-cloro-5-fluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]benzamida;
 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-2-naftamida;
 2-(4-clorofenoxi)-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]acetamida;
 2,4-dimetoxi-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]benzamida;
 15 2-nitro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]benzamida;
 2-(4-clorofenil)-3-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]butanamida;
 4-amino-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]benzamida;
 3,4-dimetoxi-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]benzamida;
 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-5H-dibenzo[b,f]azepine-5-carboxamida;
 20 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]adamantane-1-carboxamida;
 2-[(2- isopropil- 5-metilciclohexil) oxil]-N-[3-(2'-oxoespiro [furo [2,3-f] [1,3]benzodioxol- 7,3'- indol]- 1' (2'H-il)
 propil]acetamida;
 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida;
 2-(2,5-dimetoxifenil)-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]acetamida;
 25 2-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]benzamida;
 3-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]benzamida;
 4-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]benzamida;
 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]hexanamida;
 2,6-difluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]benzamida;
 30 2-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]acetamida;
 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-2,5-bis(trifluorometil)benzamida;
 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]pirrolidina-1-carboxamida;
 2-bromo-2,2-difluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]acetamida;
 2,3,5-trifluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]benzamida;
 35 5-fluoro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]-2-(trifluorometil)benzamida;
 5-cloro-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'- indol]-1'(2'H-il)propil]-2-(trifluorometil)benzamida;
 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)propil]tiofeno-2-carboxamida;

- N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]morfolina-4-carboxamida;
 2-(1-naftil)-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]acetamida;
 2-metil-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]propanamida;
 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-N-propionylpropanamida;
 5 N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-4-pentilbenzamida;
 4,7,7-trimetil-3-oxo-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-oxabicyclo
 [2.2.1]heptane-1-carboxamida;
 2-bromo-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida;
 3-ciano-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida;
 10 4-ciano-N-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]benzamida; y
 N-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-2-(trifluorometoxi)benzamida.

30. El compuesto de la Reivindicación 25 en el que:

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

- 15 R^1 es $-R^9-N(R^{10})C(O)_n(R^{10})R^{11}$ en el que:

cada R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo; y

cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^9-C(O)OR^5$, $-R^9-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$, o $-R^9-CN$;

- 20 y en la que cada uno de los grupos arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

- 25 R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado;

- 30 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquilenos lineal o ramificada, una cadena de alquilenos lineal o ramificada o una cadena de alquilenos lineal o ramificada; y

- 35 cada R^9 es una cadena de alquilenos lineal o ramificada, una cadena de alquilenos lineal o ramificada o dioxina.

31. El compuesto de la Reivindicación 30 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

1-(4-fluorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;

1-benzil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;

1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(4-fenoxifenil)urea;

- 40 1-butil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;

1-ciclohexil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;

- 1-etil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-isopropil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-propilurea;
- 1-terc-butil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 5 1-ciclopentil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-pentilurea;
- 1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-fenilurea;
- 1-(2-furilmetil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-hexil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 10 etil N-({[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino}carbonil)glycinate;
- 1-(3-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-(4-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- etil N-({[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino}carbonil)-beta-alaninato;
- 1-(4-cianofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 15 N-({[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino}carbonil)benzamida;
- 1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(2-feniletil)urea;
- 1-(4-metilbenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-(2-metilbenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-(4-etilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 20 1-(3-metoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-(4-clorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 2-({[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino}carbonil)amino)etil 2-metilacrilato;
- 25 1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(1,1,3,3-tetrametilbutil)urea;
- 4-({[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino}carbonil)amino)butanoato de etilo;
- 1-[4-(cianometil)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-(3-acetilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 30 1-(4-acetilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-(4-isopropilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-(2-metoxibenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-(4-metoxibenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 35 1-(4-cloro-2-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
- 1-(3-cloro-2-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;

- 1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 1-(2-clorobenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 1-(1-naftil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 1-(2-naftil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 5 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea;
- 1-(4-terc-butilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 1-(4-butilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 10 1-[2-(4-etilfenil)etil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 4-[[[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]amino)carbonil]amino]benzoato de metilo;
- 1-(2-etoxibenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 15 1-(3,4-dimetoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 1-(3,5-dimetoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 20 1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea;
- 1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]-3-[2-(trifluorometil)fenil]urea;
- 1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea;
- 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 1-(2,3-diclorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 25 1-(3,5-diclorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 4-[[[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]amino)carbonil]amino]benzoato de etilo;
- 2-[[[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]amino)carbonil]amino]benzoato de etilo;
- 1-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 30 2-metil-3-[[[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]amino)carbonil]amino]benzoato de metilo;
- 1-(4-butoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 1-bifenil-2-il-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 1-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 35 1-(2,4-diclorobenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;
- 1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]urea;
- 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)etil]urea;

- 1-(5-terc-butil- 2-metoxifenil)- 3-[2-(2'- oxoespiro [furo [2,3-f] [1,3] benzodioxol- 7,3'- indol]- 1' (2'H)-il) etil]urea;
 1-[2-(3,5- dimetoxifenil) etil]- 3-[2-(2'- oxoespiro [furo [2,3-f] [1,3] benzodioxol-7,3'- indol]- 1' (2'H)-il) etil]urea;
 1-(9H-fluoren-2-il)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
 1-(9H-fluoren-9-il)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
 5 1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)etil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)urea;
 1-(difenilmetil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
 1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(2-fenoxifenil)urea;
 1-(2-bifenil-4-iletil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
 1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(3,4,5-trimetoxibenzil)urea;
 10 1-(2-nitrofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
 1-[4-(dimetilamino)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
 1-(2-fluorobenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
 1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
 15 1-(3-fluorobenzil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
 1-(ciclohexilmetil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea;
 1-(2-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea; y
 1-[4-(6- metil-1,3- benzotiazol -2-il) fenil]- 3-[2-(2'- oxoes piro [furo [2,3-f] [1,3] benzodioxol- 7,3'- indol] - 1'(2'H)-
 il)etil]urea.

20 **32.** El compuesto de la Reivindicación 1 en el que:

al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1;

Q es -O-;

25 R¹ es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterociclilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-OR⁵, -R⁸-C(O)OR⁵, -R⁸N(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -R⁸-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁸-S(O)_mR⁴ (en el que m es 0, 1 o 2), -R⁸-CN, o -R⁸-NO₂;

30 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -N=C(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -OS(O)₂CF₃, -R⁸-C(O)R⁴, -C(S)R⁴, -C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁴, -C(S)OR⁴, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, -N(R⁵)C(S)R⁴, -N(R⁵)C(O)OR⁴, -N(R⁵)C(S)OR⁴, -N(R⁵)C(O)_n(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)S(O)_nR⁴, -N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, y -N(R⁵)C(=NCN)(R⁴)R⁵, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

35 y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinoilo; alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)R⁴, -R⁸-C(O)OR⁴, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, y -N(R⁵)S(O)_nR⁴, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

40 o R^{2a} y R^{2b}, junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

45

R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

5 o R^{2c} y R^{2d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;

10 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicliilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

15 o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

20 o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;

25 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo; y

30 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquinenilo lineal o ramificada.

33. El compuesto de la Reivindicación 32 en el que:

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

35 R^1 es heterocicliilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterocicliilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-N(A5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8-NO_2$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo o $-R^8-OR^5$;

40 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo o $-R^8-OR^5$;

O R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

45 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo; y

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquinenilo lineal o ramificada.

34. El compuesto de la Reivindicación 33 en el que:

j es 0 y k es 1;

50 Q es -O-;

- 5 R^1 es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterociclilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8-NO_2$;
- R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo o $-R^8-OR^5$;
- R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo o $-R^8-OR^5$;
- o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de dioxililo o tetrahidrofuranilo, y R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;
- 10 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicilo y heteroarilo; y
- cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquilo lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.
35. El compuesto de la Reivindicación 34 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:
- 15 2-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-H-isoindol-1,3(2H)-diona;
- 2-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona;
- 4'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5'-fluoro-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5'-metil-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 20 5-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-Metoxi-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 7'-fluoro-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{[1-(2,6-difluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 25 1'-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[6-cloropiridin-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 30 1'-[[7-metoxi-2-oxo-2H-1,4-benzoxazin-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(1H+1,2,3-triazol-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 35 1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-1H-1,2,3-triazol-5-carboxilato de etilo;
- 1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo;
- 1'-(1,3-tiazol-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[5-cloro-1-benzotien-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 40 1'-(piridin-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- 1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[2-(1H-pirrol-1-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[4-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-6-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5 1'-(1,3-benzotiazol-2-il)methy]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-(1H-pirrol-1-il)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 10 1'-[[3-metil-5-fenilisoazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[7-metoxi-2-oxo-2H-chromen-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[6-fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[5-fenil-1,3-oxazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 15 1'-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'(piperidin-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hidrocloruro de 1'[(1-metilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hidrocloruro de 1'[(1-etilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hidrocloruro de 1'[(1-ciclohexilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 20 Hidrocloruro de 1'[[1-ciclopropilmetil]piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hidrocloruro de 1'[(1-ciclopentilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hidrocloruro de 1'[[1-(piridina-3-ilmetil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hidrocloruro de 1'[[1-(3-metilbutil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 25 Hidrocloruro de 1'[[1-(1-etilpropil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hidrocloruro de 1'[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hidrocloruro de 1'[(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hidrocloruro de 1'[[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hidrocloruro de 1'[[1-(2-tienilmetil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 30 Hidrocloruro de 1'-([1-3-(metiltio)propil]piperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hidrocloruro de 1'[[1-(tetrahydro-2h-piran-4-il)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hidrocloruro de 1'-[[1-(3,3-dimetilbutil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 35 Hidrocloruro de 7-fluoro-1'-[[1-isopropilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hidrocloruro de 1'-[[6-metilpiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[6-metoxipiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- 1'-[(6-cloropiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hydrocloruro de 1'-{[(6-(dimetilamino)piridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona};
- Hydrocloruro de 1'-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hydrocloruro de 1'-[(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5 1'-[(5-metilisoxazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'[(1-metil-1H-benzotriazol-6-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 10 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina 1-carboxilato de terc-butilo;
- Hydrocloruro de 1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]2'(1'H)-ona;
- 4'-bromo-1'-{[(5-(trifluorometil)-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona};
- 4'bromo- 1' - { [(5-(trifluorometil)- 2 - furil) metil]- 5,6 - dihidroespiro [benzo [1,2-b: 5,4-b'] difuran- 3,3' - indol] - 2'(1'H)-ona};
- 15 1'-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(2-furilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-{[(5-(3-clorofenil)-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona};
- 1'-[(2-isopropil-1,3-oxazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 20 1'-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5'-fluoroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(5-cloro-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 25 1'-[(4- hidroxi- 1,2,2,6,6- pentametilpiperidin- 4- yl)metil] espiro [furo [2,3-f] [1,3] benzodioxol- 7,3'- indol]- 2'(1'H)-ona;
- 1'-[(5-(2-clorofenil)-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(5-metil-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(5-bromo-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 30 1'-[(3-hidroxi-5-(trifluorometil)-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-((5-(2-(trifluoromety)fenil)furan-2-il)metil)-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indol]-2'-ona;
- 1'[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(5-(trifluorometil)-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(3-metoxi-5-(trifluorometil)-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 35 4'-metil-1'-{[(5-(trifluorometil)-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona};
- 5'-metil-1'-{[(5-(trifluorometil)-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona};
- 1'-{[(5-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona};
- 1'-(2-tienilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- 5-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H-il)metil]tiofeno-2-carbonitrilo;
- 5-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'-il)metil]-2-furonitrilo;
- 1'-[[5-(metilsulfonil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5 1'-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(5-cloro-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(1-piridin-2-ilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(1-fenil-2-ilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(piridin-2-ilmetil)-6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona hidrócloride;
- 10 Hidrócloruro de 1'-(2-piperidin-1-iletil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- Hidrócloruro de 1'-(2-piperidin-4-iletil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hidrócloruro de 1'-[2-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hidrócloruro de 1'-[2-(1-isopropilpiperidin-4-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 15 Hidrócloruro de 1'-[2-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- Hidrócloruro de 1'-[2-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(3-pirrolidin-1-ilpropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(3-piperidin-1-ilpropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona; y
- 20 1'-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona.

36. El compuesto de la Reivindicación 32 en el que:

al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1;

Q es -O-;

25 R¹ es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterociclilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-OR⁵, -R⁸-C(O)OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -R⁸-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁸-S(O)_mR⁴ (en el que m es 0, 1 o 2), -R⁸-CN, o -R⁸-NO₂;

30 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -N=C(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -OS(O)₂CF₃, -R⁸-C(O)R⁴, -C(S)R⁴, -C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁴, -C(S)OR⁴, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, -N(R⁵)C(S)R⁴, -N(R⁵)C(O)OR⁴, -N(R⁵)C(S)OR⁴, -N(R⁵)C(O)(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)S(O)_nR⁴, -N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, y -N(R⁵)C(=NCN)N(R⁴)R⁵, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

40 y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo para R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralquenoilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)R⁴, -R⁸-C(O)OR⁴, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, y -N(R⁵)S(O)_nR⁴, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

45 R^{3a} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,

5 aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de dioxolilo o tetrahydrofuranilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

10 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

15 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

37. El compuesto de la Reivindicación 36 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

4'-(6-metoxipiridin-3-il)-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

20 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

4'-(3-furil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-(piridin-2-ilmetil)-4'-pirimidin-5-il-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

4'-piridin-3-il-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

25 4'-(3-furil)-1'-{ [5-(trifluorometil)-2-furil]metil} - 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

4'-quinolin-3-il-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

4'-pirimidin-5-il-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

30 4'-[(2'-oxo-4'-pirimidin-5-il)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;

4'-[(5,5-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;

35 Hidrocloruro de 5,5-dimetil-1'-(piperidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

5,5-dimetil-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

Hidrocloruro de 5,5-dimetil-1'-(piridin-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

Hidrocloruro de 5,5-dimetil-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

Hidrocloruro de 1'-[(6-metilpiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona; y

40 1'-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona.

38. El compuesto de la Reivindicación 32 en el que:

al menos uno de j y k es 1 y el otro es 0 o 1;

Q es -O-;

45 R^1 es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterocicilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo,

halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8-NO_2$;

5 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxio, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxio, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=NCN)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

15 y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxio, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxio, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

20 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxio, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxio, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=NC(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

25 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

30 o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

35 cada R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

39. El compuesto de la Reivindicación 38 seleccionados del grupo que consiste en los siguientes:

5-bromo-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

Hidrocloruro de 1'-(piridin-3-ilmetil)-6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

6-(trifluorometoxi)-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

40 2'-oxo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il trifluorometanosulfonato;

Hidrocloruro de 5-piridin-3-il-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

3-(2'-oxo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo; y

Hidrocloruro de 5-piridin-4-il-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona.

45 40. El compuesto de la Reivindicación 2 en el que:

j es 0 y k es 1 o 2;

Q es -O-;

50 R^1 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

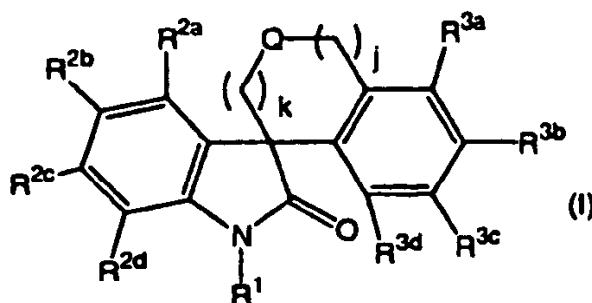
5 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

10 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.

41. Un compuesto de fórmula (I):



15

en la que:

j es 0 y k es 1 o 2;

Q es $-C(R^{1a})H-$, $-C(O)-$, $-CF_2-$, $-C(O)O-$ o $-N(R^5)C(O)-$;

R^{1a} e hidrógeno o $-OR^5$;

20

R^1 es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo, 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;

o R^1 es aralquilo sustituido por $-C(O)_n(R^8)R^7$ en el que:

25

R^6 es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R^7 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, $-R^9-CN$, $-R^9-OR^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

O R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

30

y en la que cada uno de los grupos arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^6 y R^7 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, heterociclilo y heteroarilo;

o R^1 es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

35

o R^1 es $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ o $-R^9-N(R^{10})C(O)_n(R^{10})R^{11}$ en el que:

cada R^{10} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

cada R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^9-OC(O)R^5$, $-R^5-C(O)OR^5$, $-R^9C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^9-C(O)R^5$, $-R^9-N(R^4)R^5$, $-R^9-OR^5$, o $-R^9-CN$; y

R^{12} es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o $-C(O)R^5$;

5 y en la que cada uno de los grupos arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, heterociclilo y heteroarilo;

10 o R^1 es heterocicilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterocicilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, o $-R^8-NO_2$;

15 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-CSR^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=NCN)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

25 y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

30 o R^{2a} y R^{2b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

o R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

35 o R^{2c} y R^{2d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;

40 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=NC(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

50 o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

5 o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada;

10 como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de los mismos o mezclas de los mismos;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o acetato, formato o derivado de benzoato de alcohol o derivados amida de grupos funcionales amina de los mismos.

42. El compuesto de la Reivindicación 41 en el que:

j es 0 y k es 1 o 2;

15 Q es $-C(R^{1a})H-$;

R^{1a} es hidrógeno o $-OR^5$;

20 R^1 es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo, 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;

25 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=NCN)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

30 y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

35 o R^{2g} y R^{2b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

40 o R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

o R^{2c} y R^{2d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;

45 R^{3a} R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=NC(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

- o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;
- 5 o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;
- o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;
- 10 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;
- o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;
- 15 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y
- cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.
- 43.** El compuesto de la Reivindicación 42 en el que:
- 20 j es 0 y k es 1 o 2;
- Q es $-C(R^{1a})H-$;
- R^{1a} es hidrógeno o $-OR^5$;
- R^1 es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo, 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2-R^5$, $-R^9-S(O)_m-R^5$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;
- 25 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;
- R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;
- R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
- 30 cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;
- cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada; y
- 35 cada R^9 es una cadena de alquileo lineal o ramificada, una cadena de alquenileno lineal o ramificada o una cadena de alquinileno lineal o ramificada.
- 44.** El compuesto de la Reivindicación 43 en el que:
- j es 0 y k es 1 o 2;
- Q es $-C(R^{1a})H-$;
- 40 R^{1a} es hidrógeno o $-OR^5$;
- R^1 es pentilo;
- R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;
- R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;
- 45 R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado; y

cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo.

45. El compuesto de la Reivindicación 44 seleccionado del grupo que consiste en los siguientes:

1'-pentil-6,7-dihidroespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

5 1-pentil-7',8'-dihidro-6'H-espiro[indol-3,5'-nafto[2,3-d][1,3]dioxol]-2(1H)-ona;

7-metoxi-1'-pentil-6,7-dihidroespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona.

46. El compuesto de la Reivindicación 41 en el que:

j es 0 y k es 1 o 2;

Q es -C(O)-, -CF₂-, -C(O)O- o -N(R⁵)C(O)-;

10 R¹ es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo, 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, -R⁸-C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁵, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -S(O)₂-R⁵, -R⁹-S(O)_m-R⁵ (en el que m es 0, 1 o 2), -R⁸-OR⁵, -R⁸-CN, -R⁹-P(O)(OR⁵)₂, o -R⁹-O-R⁹-OR⁵;

o R¹ es aralquilo sustituido por -C(O)_n(R⁶)R⁷ en el que:

15 R⁶ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

R⁷ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, -R⁹-CN, -R⁹-OR⁵, -R⁹-N(R⁴)R⁵, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo;

O R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

20 y en la que cada uno de los grupos arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R⁶ y R⁷ pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, heterociclilo y heteroarilo;

o R¹ es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -R⁸-OR⁵, -C(O)OR⁵, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

25 o R¹ es -R⁹-N(R¹⁰)R¹¹, -R⁹-N(R¹²)C(O)R¹¹ or -R⁹-N(R¹⁰)C(O)_n(R¹⁰)R¹¹ en el que:

cada R¹⁰ es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

cada R¹¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁹-OC(O)R⁵, -R⁹-C(O)OR⁵, -R⁹-C(O)_n(R⁴)R⁵, -R⁹-C(O)R⁵, -R⁹-N(R⁴)R⁵, -R⁹-OR⁵, o -R⁹-CN; y

30 R¹² es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o -C(O)R⁵;

y en la que cada uno de los grupos arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R¹⁰ y R¹¹ pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, -R⁸-CN, -R⁸-OR⁵, -R⁸-C(O)R⁵, heterociclilo y heteroarilo;

35 o R¹ es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo en el que el grupo heterociclilalquilo o el grupo heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-OR⁵, -R⁸-C(O)OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -R⁸-N(R⁵)C(O)R⁴, -R⁸-S(O)_mR⁴ (en el que m es 0, 1 o 2), -R⁸-CN, o -R⁸-NO₂;

40 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R^{2d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo; haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R⁸-CN, -R⁸-NO₂, -R⁸-OR⁵, -R⁸-N(R⁴)R⁵, -N=C(R⁴)R⁵, -S(O)_mR⁴, -OS(O)₂CF₃, -R⁸-C(O)R⁴, -C(S)R⁴, -C(R⁴)₂C(O)R⁵, -R⁸-C(O)OR⁴, -C(S)OR⁴, -R⁸-C(O)_n(R⁴)R⁵, -C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁴, -N(R⁵)C(S)R⁴, -N(R⁵)C(O)OR⁴, -N(R⁵)C(S)OR⁴, -N(R⁵)C(O)_n(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(S)N(R⁴)R⁵, -N(R⁵)S(O)_nR⁴, -N(R⁵)S(O)_nN(R⁴)R⁵, -R⁸-S(O)_nN(R⁴)R⁵, -N(R⁵)C(=NR⁵)N(R⁴)R⁵, y -N(R⁵)C(=NCN)N(R⁴)R⁵, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

y en la que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o R^{2a} y R^{2b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

o R^{2b} y R^{2c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2d} son según lo que se define más arriba;

o R^{2c} y R^{2d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo, y R^{2a} y R^{2b} son según lo que se define más arriba;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8C(O)_n(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)_n(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

o R^{3a} y R^{3b} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3c} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son según lo que se define más arriba;

o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son según lo que se define más arriba;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, haloalqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

o cuando R^4 y R^5 cada uno está unido al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada;

cada R^9 es una cadena de alqueno lineal o ramificada, una cadena de alqueno lineal o ramificada o una cadena de alquino lineal o ramificada.

47. El compuesto de la Reivindicación 46 en el que:

j es 0 y k es 1 o 2;

Q es $-C(O)-$, $-CF_2-$, $-C(O)O-$ o $-N(R^5)C(O)-$;

R^1 es etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo, 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^6$, $-R^8-C(O)_n(R^4)R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-R^9-S(O)_mR^5$ (en el que m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-OR^5$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

cada R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo;

5 cada R^8 es un enlace directo o una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquinilenilo lineal o ramificada; y

cada R^9 es una cadena de alquilenilo lineal o ramificada, una cadena de alquenilenilo lineal o ramificada o una cadena de alquinilenilo lineal o ramificada.

48. El compuesto de la Reivindicación 47 en el que:

10 j es 0 y k es 1 o 2;

Q es $-C(O)-$, $-CF_2-$, $-C(O)O-$ o $-N(R^5)C(O)-$;

R^1 es pentilo;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno hidrógeno;

R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno;

15 R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos del anillo de carbono a los que están directamente unidos, forman un anillo dioxolilo fusionado; y

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcohalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo.

49. El compuesto de la Reivindicación 48 seleccionado del grupo que consiste los siguientes:

20 1'-pentilespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2',7'(1'H,6H)-diona;

1-pentil-6'H-espiro[indol-3,5'-nafto[2,3-d][1,3]dioxol]-2,8'(1H,7'H)-diona;

8',8'-difluoro-1-pentil-7',8'-dihidro-6'H-espiro[indol-3,5'-nafto[2,3-d][1,3]dioxol]-2(1H)-ona;

1'-pentil-6,7-dihidro-5H-espiro[1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinolina-8,3'-indol]-2',5'(1'H)-diona; y

1'-hexilespiro[1,3-dioxolo[4,5-g]cromeno-8,3'-indol]-2',6'(1'H,7H)-diona.

25 **50.** El compuesto de la Reivindicación 1 o 41 para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o una afección en un mamífero seleccionado del grupo que consiste en dolor, depresión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias, y enfermedades psiquiátricas, y combinaciones de las mismas; como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de los mismos o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o acetato, formato o derivado de benzoato de alcohol o derivados amida de grupos funcionales amina de los mismos.

30 **51.** El compuesto de la Reivindicación 50, en la que dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor de cáncer, dolor de quimioterapia, dolor traumático, dolor quirúrgico, dolor dental, dolor post-quirúrgico, dolor de nacimiento de niños, dolor por parto, vesícula neurogénica, colitis ulcerosa, dolor, crónico, dolor persistente, dolor mediado en forma periférica, dolor mediado en forma central, cefalea crónica, cefalea por migraña, cefalea de seno, cefalea por tensión, dolor de extremidades fantasma, lesión del nervio periférico, y combinaciones de las mismas.

35 **52.** El compuesto de la Reivindicación 50, en el que dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en dolor asociado a VIH, neuropatía inducida por tratamiento de VIH, neuralgia del trigémino, neuralgia post-herpética, eudinia, sensibilidad al calor, sarcoidosis, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, dolor asociado a esclerosis múltiple (MS), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), neuropatía diabética, neuropatía periférica, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, distonía paroxismal, síndromes de miastenia, miotonía, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabdomiólisis, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedades relacionadas con la toxina de los canales de sodio, eritromelalgia familiar, eritromelalgia primaria, dolor rectal familiar, cáncer, epilepsia, convulsiones tónicas parciales y generales, síndrome de las piernas inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroprotección en condicione isquémicas provocadas por apoplejía o traumatismo neuronal, taquiarritmias, fibrilación atrial y fibrilación ventricular.

45 **53.** El compuesto de la Reivindicación 1 o 41 para su uso en el tratamiento de dolor a través de la inhibición del flujo iónico a través del canal de sodio dependiente del voltaje en un mamífero; como un estereoisómero, enantiómero,

tautómero de los mismos o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o acetato, formato o derivado de benzoato de alcohol o derivados amida de grupos funcionales amina de los mismos .

5 **54.** El compuesto de la Reivindicación 1 o 41 para su uso en la reducción del flujo iónico a través de un canal de sodio dependiente del voltaje en una célula en un mamífero; como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de los mismos o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o acetato, formato o derivado de benzoato de alcohol o derivados amida de grupos funcionales amina de los mismos.

10 **55.** Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Reivindicación 1 o Reivindicación 41; como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de los mismos o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o acetato, formato o derivado de benzoato de alcohol o derivados amida de grupos funcionales amina de los mismos.