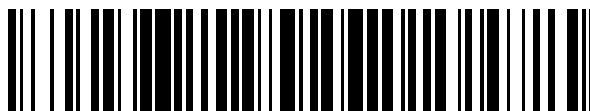


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 139**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/20** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08759539 .3**  
96 Fecha de presentación: **13.05.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2152714**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2010**

54 Título: **Derivados de espiroindolinona como inhibidores de MDM2-p53**

30 Prioridad:  
**23.05.2007 US 931368 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.06.2012**

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

72 Inventor/es:  
**LIU, Jin-Jun y  
ZHANG, Zhuming**

74 Agente/Representante:  
**Isern Jara, Jorge**

ES 2 382 139 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de espiroindolinona como inhibidores de MDM2-p53

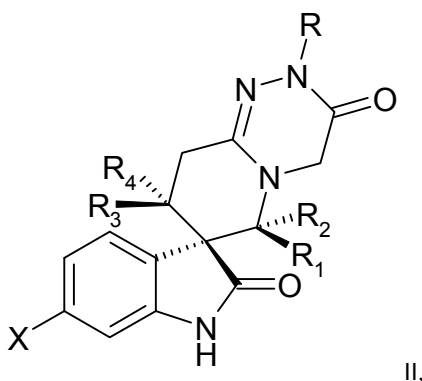
5 La p53 es una proteína supresora tumoral que desempeña un papel fundamental en la protección contra el desarrollo del cáncer. Guarda la integridad celular e impide la propagación de clones permanentemente dañados de las células por inducción del paro de su crecimiento o apoptosis. A nivel molecular, la p53 es un factor de transcripción que puede activar un abanico de genes implicados en la regulación del ciclo celular y en la apoptosis. La p53 es un potente inhibidor de ciclo celular, que está estrechamente regulado por la MDM2 a nivel celular. La MDM2 y la p53 forman un bucle de control de realimentación. La MDM2 puede fijar la p53 e inhibir su capacidad de transactivar los genes regulados por la p53. Además, la MDM2 interviene en la degradación de la p52, dependiente de la ubiquitina. La p53 puede activar la expresión del gen de la MDM2, aumentando de este modo el nivel celular de la proteína MDM2. Este bucle de control de realimentación asegura que tanto la MDM2 como la p53 se mantienen a un nivel bajo en las células que proliferan normalmente. La MDM2 es además un cofactor de la E2F, que desempeña un papel central en la regulación del ciclo celular.

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

Se ha descrito anteriormente una serie de espiroindolinonas como antagonistas de la MDM2 en J. Am. Chem. Soc. 127, 10130, 2005. Inhibidores de la interacción de MDM2-p53 se han descrito en DING ET AL, "J. Med. Chem.", vol 49, 2006, págs. 3432-3435.

La presente invención proporciona derivados de espiroindolinona que son inhibidores de molécula pequeña de la interacción MDM2-p53. En los ensayos sin células y en los basados en células se observa que los compuestos de la presente invención inhiben la interacción de la proteína MDM2 con un péptido similar a la p53. En los ensayos basados en células, estos compuestos despliegan actividad mecanística. La incubación de células cancerosas con la p53 de tipo salvaje conduce a la acumulación de la proteína p53, la inducción del gen p21 regulado por la p53 y la interrupción del ciclo celular en la fase G1 y G2, traduciendo en una potente actividad antiproliferante contra las células p53 de tipo salvaje "in vitro". En cambio, estas actividades no se observan en las células cancerosas con el mutante p53 en concentraciones equiparables de compuesto. Por lo tanto, la actividad de los antagonistas de la MDM2 es probable que esté asociada a este mecanismo de acción. Estos compuestos pueden ser agentes anticancerosos potentes y selectivos.

La presente invención se refiere a espiroindolinonas de la fórmula II



II,

45 X es -Cl;  
 R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno;  
 R<sub>4</sub> es 3-cloro-fenilo;  
 R<sub>2</sub> es -fenilo, que está sin sustituir o sustituido una o dos veces por un sustituyente elegido con independencia  
 50 entre halógeno, -OH, -alquino C<sub>2-6</sub>, -O-alquino C<sub>2-8</sub>, o -alquilo C<sub>1-8</sub> y -O-alquilo C<sub>1-8</sub>, dichos alquilo C<sub>1-8</sub>  
 pueden estar sin sustituir o sustituidos una o dos veces por -OH, o -alquino C<sub>2-8</sub>; y  
 R es hidrógeno, o  
 alquilo C<sub>1-8</sub>, que está sin sustituir o sustituido por

- N-(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>,  
 -O-alquilo C<sub>1-8</sub>,  
 -O-C(O)-alquilo C<sub>1-8</sub>,  
 -OH,  
 5 -NH-C(O)-alquilo C<sub>1-8</sub>,  
 -C(O)-OH,  
 -C(O)-NH-alquilo C<sub>1-8</sub>, dicho grupo alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces por -OH,  
 -C(O)-NH-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,  
 -C(O)-NH<sub>2</sub>,  
 10 -C(O)-NH-piperidinilo, dicho piperidinilo está sin sustituir o sustituido por -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; y  
 sus sales farmacéuticamente aceptables.

Son especialmente preferidos los compuestos de las fórmulas siguientes:

- 15 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 20 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral,  
 25 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(3-dimetilaminopropil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 30 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-metoxietil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-2'-(2-acetoxietil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-hidroxietil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 35 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-hidroxietil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral,  
 (6'R,3R,8'S)-2'-(2-acetilaminoetil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 40 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-hidroxycarbonil-metil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-fluorcarbonil-metil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 45 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-hidroxietilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-hidroxietilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-ciclopropilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 50 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-ciclopropilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral,  
 (6'R,3R,8'S)-2'-(2-aminocarbonil-metil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 55 (6'R,3R,8'S)-2'-(2-aminocarbonil-metil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral,  
 60 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral,  
 65 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,

(6'S,3R,8'R)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c]-[1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6'-(2-aliloxi-5-yodo-fenil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-etinil-2-hidroxi-fenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-yodo-fenil]-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica y  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-etinil-fenil]-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica.

En la descripción se indican varios grupos sustituyentes (valores R) que pueden sustituirse con 1-5 sustituyentes o, con preferencia, 1-3 que se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alqueno inferior, alquiniло inferior, dióxo-alqueno inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo inferior), N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, aminocarbonilo, carboxi, -NO<sub>2</sub>, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsufonilo inferior, aminosulfonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carbonil-NH, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, hidroxil-alcoxi inferior, NH<sub>2</sub>-alcoxi inferior, NH(alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)<sub>2</sub>-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, aminosulfonilo mono- o di-sustituido por alquilo inferior y alquilo inferior que está opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, NH(alquilo inferior) o N(alquilo inferior)<sub>2</sub>. Los sustituyentes preferidos de los anillos arilo, heteroarilo y heterociclo son el halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior y amino.

Si los grupos alquilo, alqueno, alquiniло o similares están unidos por ambos extremos al mismo resto, entonces pueden surgir estructuras cíclicas, en las que dos hidrógenos de dicho resto se han reemplazado por los dos extremos del alquilo, alqueno, alquiniло o un grupo similar, formándose de este modo estructuras cíclicas, como son la tetralina, los macrociclos o los compuestos espiro.

“Alquilo” significa un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. En ciertas formas de ejecución, los sustituyentes alquilo pueden ser sustituyentes alquilo inferior. El término “alquilo inferior” indica un resto alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y en ciertas formas de ejecución de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.

Tal como se emplea aquí, el término “cicloalquilo” indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable que está formado únicamente por átomos de carbono, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, cualquier anillo del cual está saturado. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, bicicloalquilos, incluidos los biciclooctanos, por ejemplo el [2.2.2]biciclooctano o el [3.3.0]biciclooctano, los biciclónonanos, por ejemplo el [4.3.0]biciclónonano y biciclodecanos, por ejemplo el [4.4.0]biciclodecano (decalina) o los compuestos espiro.

El término “alqueno” empleado aquí significa un grupo hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene un doble enlace y tiene de 2 a 8 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 6. Son ejemplos de “grupo alqueno” el vinilo (etenilo), alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.

Con el término “cicloalqueno” se indica un sistema monocíclico o policíclico estable, que está formado únicamente por átomos de carbono y en el que por lo menos uno de los anillos está parcialmente insaturado.

Ejemplos de cicloalquenos incluyen, pero no se limitan a: ciclopentenilo y ciclohexenilo.

El término “alquiniло” empleado en esta descripción significa un grupo hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene un triple enlace y tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4. Los ejemplos tales grupos “alquiniло” son el etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

El término “halógeno” tal como se emplea en las definiciones significa flúor, cloro, yodo o bromo, con preferencia flúor o cloro.

“Arilo” significa un resto de hidrocarburo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico, monovalente, que tiene con preferencia un sistema de anillo aromático de 6-10 eslabones. Los grupos arilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, toliло y xililo.

“Heteroarilo” significa un sistema de anillo heterocíclico aromático que puede contener hasta dos anillos. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: tienilo, furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazol y tetrazolilo.

5 En el caso de que arilo o heteroarilo sean bicíclicos, se da por supuesto que un anillo puede ser arilo, mientras que el otro es heteroarilo y ambos están sustituidos o sin sustituir.

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

“Heteroátomo” significa un átomo elegido entre N, O y S.

15 “Alcoxi, alcoxilo o alcoxi inferior” significa uno cualquiera de los anteriores grupos alquilo inferior unido a un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi inferior típicos incluyen el metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi y similares. Se incluyen también dentro de la definición de alcoxi las cadenas laterales alcoxi múltiples, p.ej. etoxi-etoxi, metoxi-etoxi, metoxi-etoxi-etoxi y similares y las cadenas laterales alcoxi sustituidas, p.ej. dimetilamino-etoxi, dietilamino-etoxi, dimetoxi-fosforil-metoxi y similares.

20 “Farmacéuticamente aceptable”, por ejemplo vehículo, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable significa farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto, al que se administra el compuesto concreto.

25 “Sal farmacéuticamente aceptable” significa las sales convencionales de adición de ácido o de adición de base, que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la presente invención y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos o de bases orgánicas o inorgánicas no tóxicas. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen a las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico y las derivadas de ácidos orgánicos, tales como el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, el ácido metanosulfónico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido láctico, el ácido fumárico, el ácido trifluoracético y similares. Los ejemplos de sales de adición de base incluyen las derivadas de hidróxidos amónico, potásico, sódico y amonio cuaternario, por ejemplo del hidróxido tetrametil-amónico. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) en una sal es una técnica que los químicos farmacéuticos conocen bien para obtener una mejor estabilidad física y química, carácter higroscópico, fluidez y solubilidad de los compuestos. Véase, p.ej. p.ej., Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6ª ed., 1995) en las pp. 196 y 1456-1457.

35 Los compuestos de las fórmulas I o II así como sus sales tienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico y, por ello, pueden estar presentes en forma de mezclas racémicas o de estereoisómeros diferentes. Los distintos isómeros pueden aislarse por métodos conocidos de separación, p.ej. por cromatografía. La invención incluye a todos los estereoisómeros.

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

45 Por consiguiente, la presente invención proporciona también un compuesto de la fórmula I o II para el uso como medicamento. En particular, la presente invención proporciona un compuesto según la fórmula I o II para el uso como medicamento destinado al tratamiento del cáncer, más en concreto al tratamiento de tumores sólidos y en especial de tumores de mama, de colon, de pulmón y de próstata.

50 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según esta invención significa una cantidad del compuesto que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto tratado. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz es incumbencia de los expertos en la materia.

55 La cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto según esta invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse de manera ya conocida en la técnica. Tal dosificación deberá ajustarse a las peculiaridades individuales de cada caso concreto, incluidos el o los compuestos específicos a administrar, la vía de administración, el estado patológico a tratar, así como el paciente en cuestión. En general, en el caso de administración oral o parenteral a humanos adultos, que pesen aproximadamente 70 kg, podría ser adecuada una dosis diaria de 10 mg a 10.000 mg, con preferencia de 200 mg a 1.000 mg, aunque el límite superior podrá rebasarse, si se considera indicado. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o dividirse en varias subdosis o, para la administración parenteral, puede administrarse en forma de infusión continua.

65 Las formulaciones de la presente invención incluyen a las que son idóneas para la administración oral, nasal, tópica (incluida la bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en formas de dosificación unitarias y pueden fabricarse por cualquiera de los métodos bien conocidos

en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente, que puede combinarse con un material vehículo para producir una forma individual de dosificación, dependerá del sujeto a tratar así como del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material vehículo para producir una forma unitaria de dosificación será en general una cantidad de un compuesto de la fórmula I o II que produzca un efecto terapéutico. En general, pero no siempre, esta cantidad se situará entre el 1 por ciento y el noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, con preferencia entre el 5 por ciento y el 70 por ciento, con preferencia especial entre el 10 por ciento y el 30 por ciento.

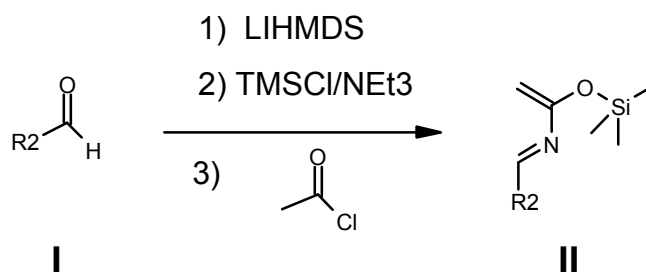
Los métodos para la fabricación de estas formulaciones o composiciones incluyen el paso de mezclar un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales. En general, estas formulaciones se fabrican mezclando de forma homogénea e íntima un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos o con vehículos sólidos finamente divididos o con ambos y después, si fuera necesario, moldeando el producto.

Las formulaciones de la invención idóneas para la administración oral pueden adoptar la forma de cápsulas, sellos, bolsitas, píldoras, tabletas, pastillas (incluida una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto), polvos, granulados, o en forma de solución o de suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o en forma de emulsión de aceite en agua o de agua en aceite o en forma de elixir o jarabe o en forma de pastillas (que incluyen una base inerte, por ejemplo gelatina y gelatina o sucrosa y acacia) y/o en forma de colutorios y similares, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención puede administrarse en forma de bolo, electuario o pasta.

La "cantidad eficaz" significa una cantidad que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto tratado.

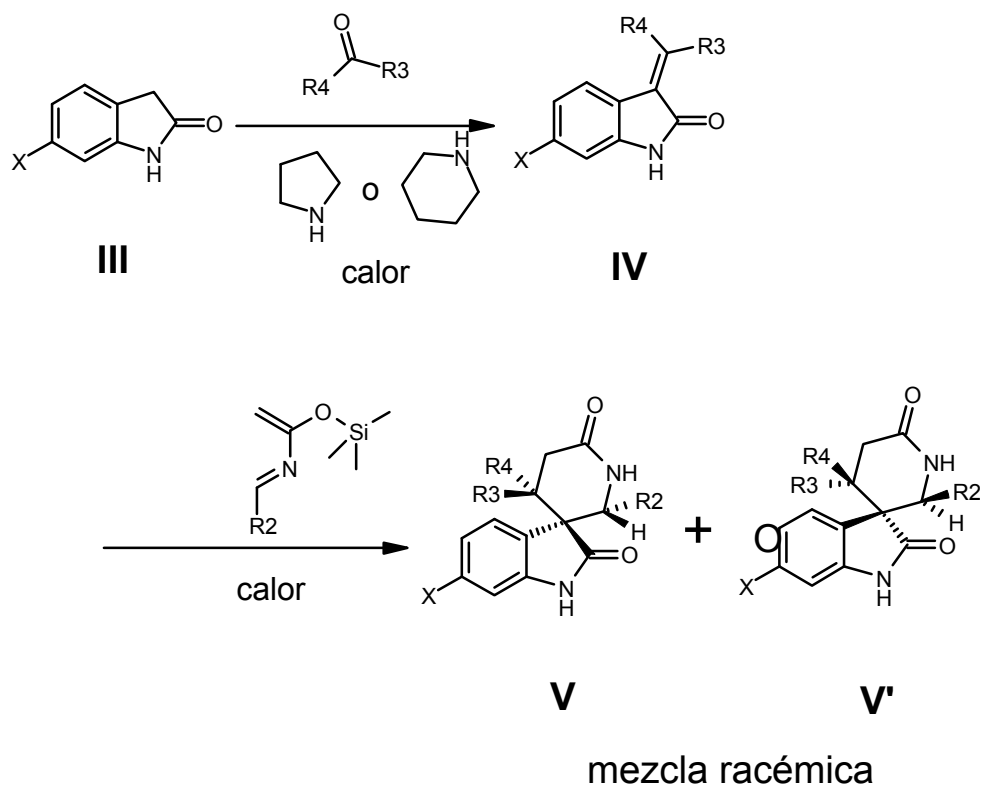
La "IC<sub>50</sub>" indica la concentración de un compuesto particular, que se requiere para inhibir en un 50 % una actividad específica medida. La IC<sub>50</sub> puede medirse, entre otros, del modo descrito a continuación.

Los compuestos de las fórmulas I o II de esta invención pueden sintetizarse con arreglo a los esquemas generales siguientes. Los expertos entenderán fácilmente que los compuestos de las fórmulas I-II pueden obtenerse por sustitución de reactivos y agentes en las vías generales de síntesis. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos bien conocidos de la bibliografía química, que los expertos en síntesis orgánica conocen bien. Efectuando la purificación por cromatografía quiral pueden obtenerse los compuestos de la fórmula II en forma de enantiómeros ópticamente puros o enriquecidos.

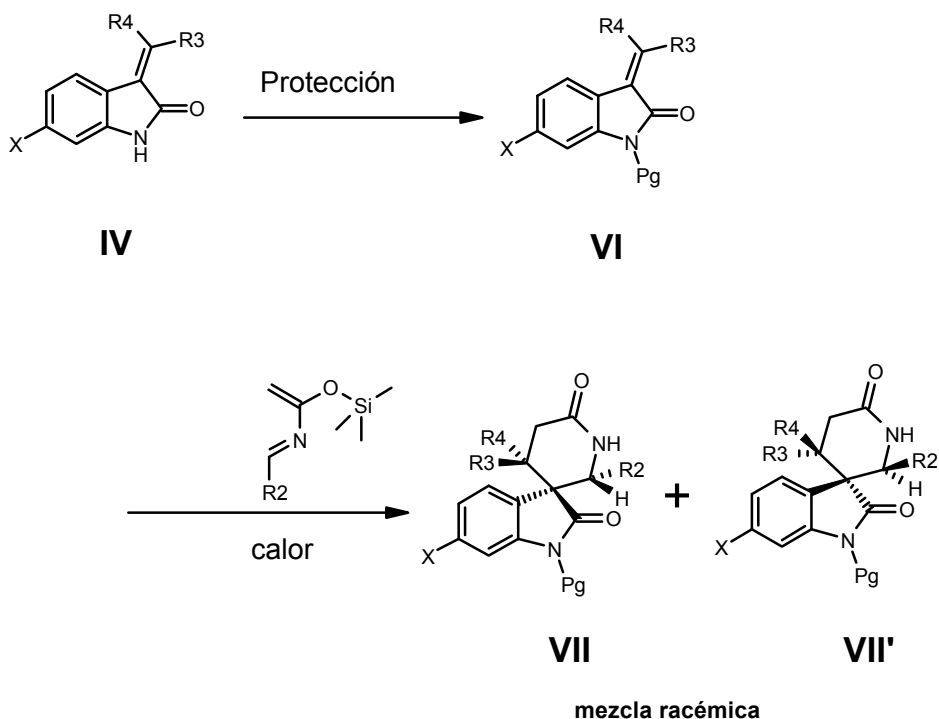


Esquema 1

En general puede hacerse reaccionar un aldehído I apropiadamente elegido con hexametildisilamida de litio, cloro-trialquilsilano y un cloruro de acetilo en una reacción multipasos efectuada en un solo reactor, para generar el 2-aza-1,3-butadieno II (esquema I) que puede utilizarse como producto en bruto. Ghosez, L. y colaboradores han descrito la obtención de 2-aza-1,3-butadienos y su uso en una reacción aza de Diels-Alder para obtener un heterociclo (ver Tetrahedron 11021, 1995; J. Am. Chem. Soc. 2617, 1999; y referencias bibliográficas que allí se citan). El aldehído I apropiadamente elegido es un producto comercial o un compuesto que puede sintetizarse con arreglo a numerosos métodos bien conocidos de la bibliografía química.

Esquema 2

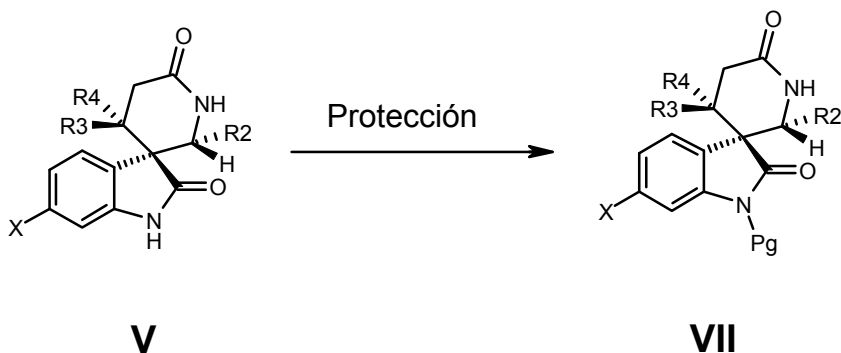
- 5 El oxindol III puede hacerse reaccionar con un aldehído o cetona apropiadamente sustituidos en presencia de una base con aportación de calor, en un disolvente prótico, por ejemplo el metanol, etanol, o en un disolvente aprótico del tipo tolueno, o-xileno, para obtener el compuesto intermedio IV. La base utilizada habitualmente es la pirrolidina o la piperidina. Después puede hacerse reaccionar el compuesto intermedio IV con el 2-aza-1,3-butadieno II en tolueno o o-xileno, calentado a una temperatura entre 110°C y 160°C y en condiciones anhidras, para obtener una
- 10 mezcla racémica de las espiroindolinonas V y V' como productos principales, que se representan junto con otros estereoisómeros de menor importancia. Los materiales de partida oxindol III sustituido en posición 6 o disustituido en posiciones 5,6 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse con arreglo a métodos de la bibliografía técnica, por ejemplo Kraynack, E.A.; Dalgard, J.E.; Gaeta, F.C.A., Tetrahedron Letters 39, 7679 – 7682, 1998; (esquema 2).



Esquema 3

- 5 El compuesto intermedio IV puede protegerse para obtener el compuesto intermedio VI. El grupo protector puede introducirse empleando el cloroformiato de etilo, dicarbonato de di-*tert*-butilo, SEM-Cl, bromuro de bencilo y una base del tipo 4-(dimetilamina)piridina (DMAP), trietilamina, NaH o LiH con arreglo a procedimientos bien conocidos de la química orgánica. Los ejemplos de formación de grupos protectores y su posterior eliminación se han descrito y reseñado de forma exhaustiva en Greene, T.W. y col. en: "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, John Wiley & Sons Inc. De manera similar puede hacerse reaccionar el compuesto intermedio VI con un 2-azabutadieno II seleccionado, obtenido en el esquema 1, en tolueno u *o*-xileno, calentando entre 110°C y 160°C y en condiciones anhidras, para obtener el compuesto intermedio VII y VII' como producto principal en forma de mezcla racémica de dos enantiómeros junto con otros estereoisómeros de menor importancia (esquema 3). La mezcla racémica de V y V' o de VII y VII' puede resolverse fácilmente en sus dos enantiómeros quirales por cromatografía de fluidos supercríticos en columna quiral (SFC) o por HPLC quiral o por separación en columna quiral, obteniéndose los dos enantiómeros quirales.

- El compuesto V puede protegerse selectivamente para obtener el compuesto VII en condiciones controladas. En este caso, un grupo protector Pg útil puede ser el carbamato de etilo o el carbamato de *tert*-butilo (BOC) (esquema 4). El grupo protector puede adicionarse empleando el cloroformiato de etilo o el dicarbonato de di-*tert*-butilo y una base del tipo 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) en diclorometano, a temperatura ambiente o más baja, de modo similar a la transformación del compuesto IV en el VI del esquema 3.



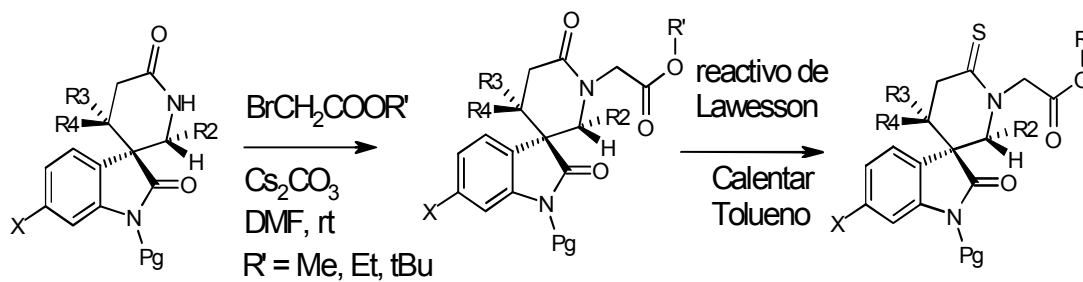
Esquema 4

- 25 La síntesis de la triazinona XII se describe en el esquema 5. Empleando una base orgánica o una base inorgánica del tipo Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, LiH o NaH, y un reactivo bromoacetato de alquilo (BrCH<sub>2</sub>COOR', R' = Me, Et, tBu) que sea un



producto comercial, se puede obtener el compuesto intermedio N-alkilado VIII a partir del compuesto VII, en un buen rendimiento.

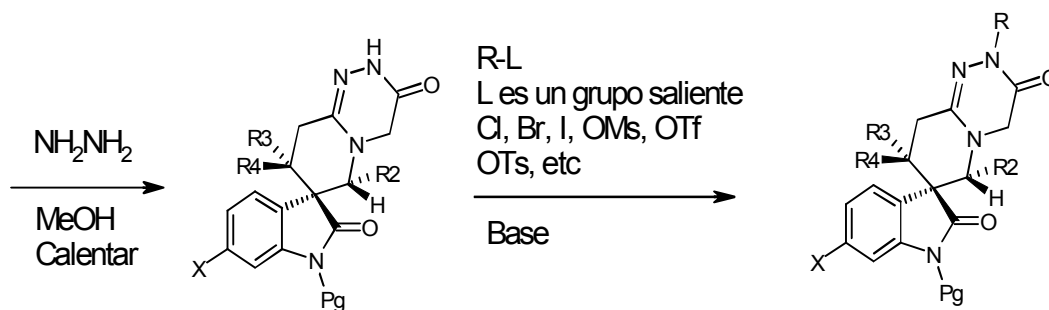
5 La reacción posterior para convertir selectivamente el lactama-carbonilo en un tiocarbonilo con un reactivo de Lawesson en tolueno con calentamiento permite obtener el compuesto intermedio IX en un rendimiento elevado. Por tratamiento del IX con hidrazina monohidratada o hidrazina anhidra en metanol en un tubo sellado, con calentamiento, se obtiene el compuesto intermedio X. Puede emplearse un reactivo alquilante R-L y una base del tipo LiH o NaH para convertir el compuesto X en el compuesto intermedio XI. R es un resto alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior o cicloalquilo inferior sustituido. L es un grupo saliente del tipo Cl, Br, I, OMs, OTf, OTs, etc. En estas transformaciones a partir del VII para obtener el XI, un grupo protector útil es el trimetilsiloxietoximetilo (SEM). El grupo trimetilsiloxietoximetilo (SEM) puede eliminarse por una reacción de desprotección en dos pasos para obtener los compuestos XII de la fórmula II: 1) ácido trifluoracético en diclorometano a temperatura ambiente; 2) base de Hunig ( $iPr_2NEt$ ) en metanol con calentamiento (100°C).



VII

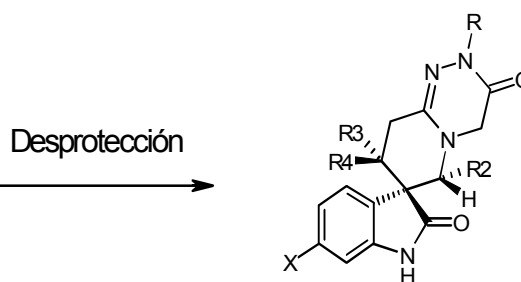
VIII

IX



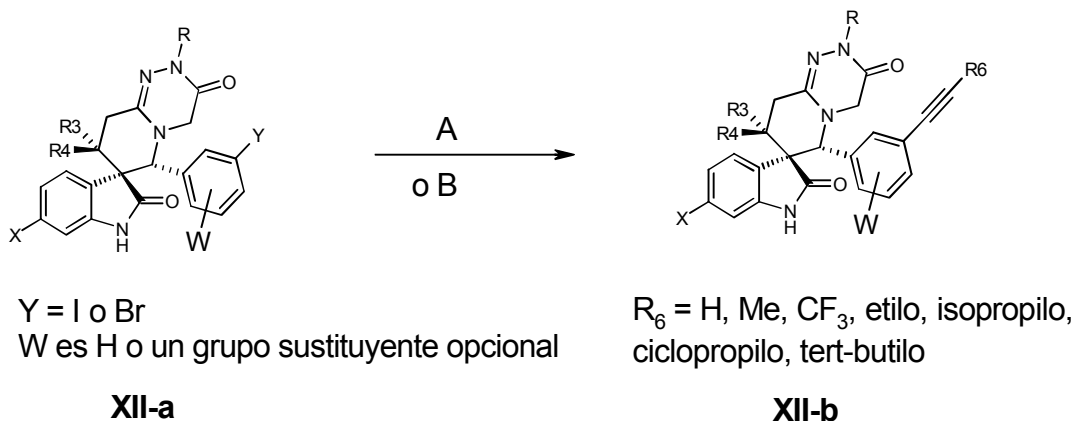
X

XI



XII

5 Cuando R<sub>2</sub> se elige entre un grupo fenilo sustituido por etinilo, 1-propinilo, pueden emplearse métodos alternativos para obtener los compuestos XII-b. Por ejemplo se obtienen los análogos XII-a con el correspondiente fenilo R<sub>2</sub> sustituido por yodo o bromo en primer lugar con arreglo a los métodos de los esquemas 1-5, y después por reacción de Sonogashira mediada por un catalizador de paladio, obteniéndose los compuestos XII-b en los que R<sub>2</sub> es el correspondiente fenilo sustituido por etinilo u otro grupo alquinilo sustituido (esquema 6).

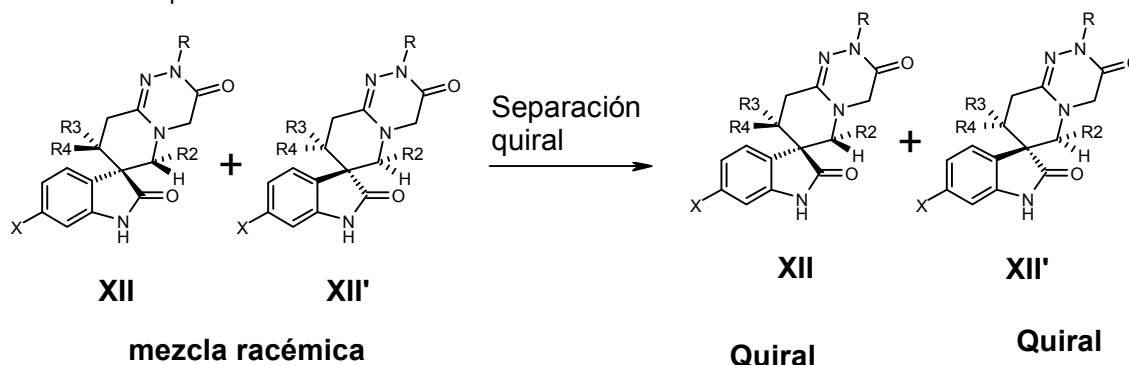


Reactivos y condiciones: A) CuI, NEt<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (cat.), 100 °C  $\equiv$ —R<sub>6</sub>

B) Si R<sub>6</sub> = H: CuI, NEt<sub>3</sub>, trimetilsilil-acetileno, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (cat.), 100 °C; después NaOH/MeOH, t. amb.,

Esquema 6

10 De manera similar a los métodos descritos en el esquema 5, puede obtenerse una mezcla racémica de los compuestos XII y XII' de la fórmula I sustituyendo el material de partida VII por la mezcla racémica de VII y VII'. Todos los compuestos XII y XII', los compuestos intermedios V y V' o los compuestos intermedios VII y VII' se generan inicialmente en forma de mezcla racémica. Todas estas mezclas racémicas de los esquemas de reacción  
15 anteriores pueden separarse también con facilidad en las parejas enantioméricas de manera similar a la descrita en el método del en esquema 7.



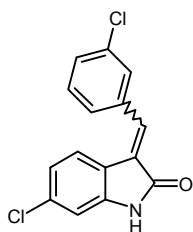
Esquema 7

20 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos y referencias se facilitan para ayudar la comprensión de la presente invención, cuyo verdadero alcance se define en las reivindicaciones adjuntas.

**Ejemplo 1a**

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

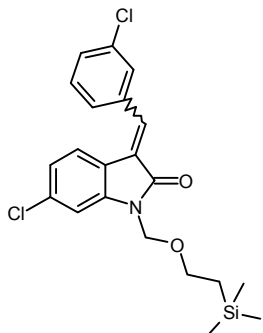


PM = 290,15 C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO

- 5 A una mezcla de 6-clorooxindol (16,2 g, 92 mmoles) (Crescent) y 3-cloro-benzaldehído (12,9 g, 92 mmoles) (Aldrich) en metanol (109 ml) se le añade por goteo la pirrolidina (6,55 g, 92 mmoles) (Aldrich). Se calienta la mezcla a 70°C durante 3 h. Después de enfriar a 4°C, se filtra la mezcla, se recoge el precipitado resultante y se seca, obteniéndose una mezcla de E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 25,2 g, 95 %).

10 Ejemplo 1b

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

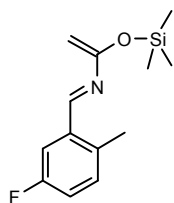


PM = 420,41 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>Si

- 15 A una solución de la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona obtenida en el ejemplo 1a (2,3 g, 7,9 mmoles) en N,N-dimetil-formamida (20 ml) se le añade a 0°C el NaH (al 60 % en aceite mineral) (0,32 g, 7,9 mmoles) (Aldrich) y después se le añade por goteo el cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,32 g, 7,9 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 0,5 h, después se vierte sobre agua-hielo.
- 20 Se extrae el material en bruto dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc/ hexanos = 1/5), obteniéndose la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de aceite amarillo (rendimiento = 3,0 g, 90%).

25 Ejemplo 1c

Obtención del compuesto intermedio 1-(5-fluor-2-metilfenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



PM = 251,38 C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>FNOSi

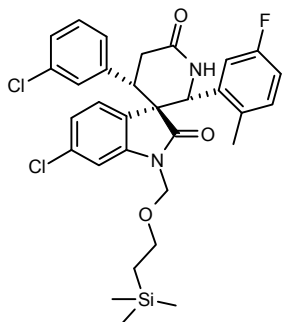
- 30 Al 1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,61 g, 10 mmoles) (Aldrich) se le añade en atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente el n-butil-litio (2,5 M, 4 ml, 10 mmoles) (Aldrich). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se le añade tetrahidrofurano seco (30 ml) y a continuación el 5-fluor-2-metil-benzaldehído (1,38 g, 10 mmoles) (Platte). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se le
- 35 añade por goteo el cloruro de trimetilsililo (1,1 g, 10 mmoles) (Aldrich). Después se baja la temperatura de la mezcla a 0°C con un baño de hielo de enfriamiento. A esta mezcla se le añade la trietilamina (1,4 g, 13,6 mmoles) en una porción, después se le añade por goteo una solución de cloruro de acetilo (1 g, 13,6 mmoles) en éter de dietilo (50

ml). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtra rápidamente la mezcla a través de Celite en atmósfera de nitrógeno y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose el 1-(5-fluor-2-metilfenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno en bruto, en forma de goma amarilla y se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

5 Una transformación similar se ha publicado en Ghosez, L., Bayard, Ph., Nshimyumukiza, P., Gouverneur, V., Sainte, F., Beaudegnies, R., Rivers, M., Frique-Hesbain, A.-M. y Wynants, C., ver Tetrahedron 11021-11042, 1995.

#### Ejemplo 1d

10 Obtención del compuesto intermedio (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluor-2-metilfenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

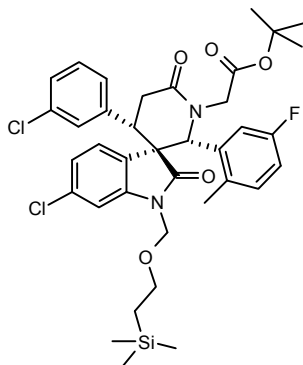


PM = 599,61 C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si

15 A una solución del 1-(5-fluor-2-metilfenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno, obtenido en el ejemplo 1c, en tolueno (50 ml) se le añade la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-dihidro-indol-2-ona, obtenida en el ejemplo 1b (3,0 g, 7,14 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno en un tubo sellado a 148°C durante 40 min. Después de enfriar la solución a temperatura ambiente se le añade metanol (50 ml) y se concentra la mezcla. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexano = 2:1), obteniéndose el (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluor-2-metilfenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 2,1 g, 49%).

#### Ejemplo 1e

25 Obtención del compuesto intermedio (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluor-2-metilfenil)-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico



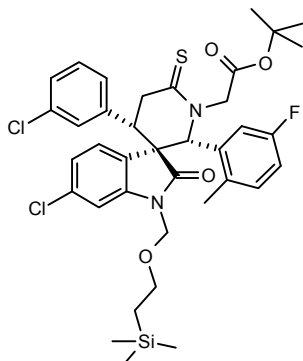
PM = 713,76 C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si

30 A una solución del (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluor-2-metilfenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (1,0 g, 1,67 mmoles), obtenido en el ejemplo 1d, en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añade a temperatura ambiente el bromo-acetato de tert-butilo (0,8 g, 4,1 mmoles) y carbonato de cesio (3,0 g, 9,20 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno durante 4 h, después se vierte sobre una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:4), obteniéndose el (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluor-2-metilfenil)-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca (rendimiento = 0,58 g, 48,7%).

40

**Ejemplo 1f**

Obtención del compuesto intermedio (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluor-2-metilfenil)-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2-oxo-6'-tioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

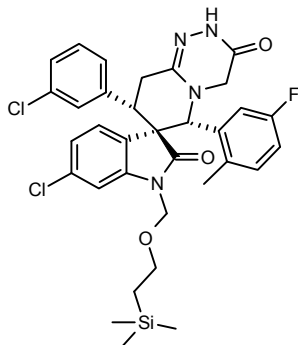


5 PM = 729,82 C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SSi

Se calienta a 120°C durante 0,5 h la mezcla del (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluor-2-metilfenil)-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (1 g, 1,4 mmoles), obtenido en el ejemplo 1e, y el 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (1,5 g, 3,75 mmoles) (Aldrich) en tolueno (20 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:1), obteniéndose el (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluor-2-metilfenil)-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2-oxo-6'-tioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca mate (rendimiento = 1,0 g, 92%).

15 **Ejemplo 1g**

Obtención del compuesto intermedio (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

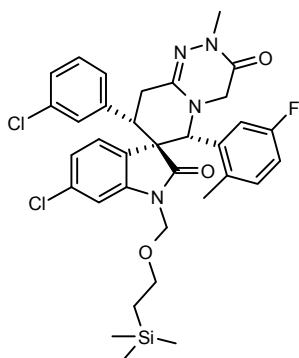


20 PM = 653,66 C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si

Se sella dentro de un tubo la mezcla del (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluor-2-metilfenil)-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2-oxo-6'-tioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (1 g, 1,37 mmoles), obtenido en el ejemplo 1f, y la hidrazina monohidratada (5 g, ~64 mmoles) (Aldrich, 64-65%) en metanol (50 ml) y se calienta a 110°C durante 24 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y después se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc), obteniéndose el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,3 g, 34%).

30 **Ejemplo 1h**

Obtención del compuesto intermedio (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

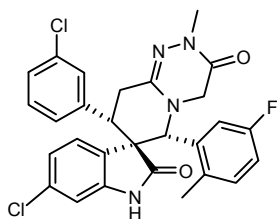


PM = 667,69 C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si

- 5 A una solución del (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (0,15 g, 0,23 mmoles), obtenido en el ejemplo 1g, en N,N-dimetil-formamida (20 ml) se le añade a 0°C el LiH (0,2 g, 25 mmoles) (Aldrich) y después el yodometano (0,39 g, 2,74 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO<sub>4</sub>. Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc), obteniéndose el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (rendimiento = 0,15 g, 98%).

#### Ejemplo 1i

- 15 Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica



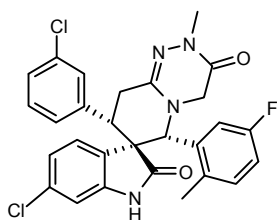
PM = 537,43 C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

- 20 A una solución del (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (0,15 g, 0,22 mmoles), obtenido en el ejemplo 1h, en diclorometano (20 ml) se le añade el ácido trifluoroacético (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante. Se neutraliza el residuo con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, después se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra.

- Al residuo se le añade metanol (20 ml) y N,N'-diisopropiletilamina (1 ml, 6,6 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 1 h, se enfría a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:NET<sub>3</sub> = 100:0,1), obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 85 mg, 72%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>]: 537,1255; hallado = 537,1255.

- 35 Ejemplo 1i  
Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral

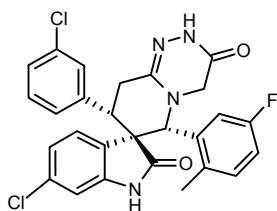


PM = 537,43 C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

- 5 Se efectúa la separación de los dos enantiómeros de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (80 mg), obtenida en el ejemplo 1i, por SFC quiral, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (34 mg, 42%) (RO5170566-000) y la (6'S,3S,8'R)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (33 mg, 41%) (RO5170579-000).

#### Ejemplo 2

- 15 Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica



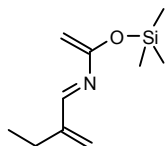
PM = 523,40 C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1i, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico, obtenido en el ejemplo 1g (65 mg, 0,1 mmoles), con ácido trifluoracético (10 ml) y después con N,N'-diisopropiletilamina (1 ml), obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (25 mg, 47%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 523,1099; hallado = 523,1099.

#### Ejemplo 3a

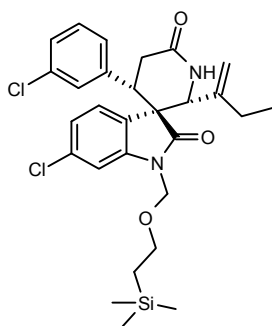
Obtención del compuesto intermedio 1-(1-metileno-propil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno



- 30 PM = 197,36 C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NOSi  
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se emplea la etilacroleína (2,1 g, 22 mmoles) (TCI-US) como material de partida en lugar del 5-fluor-2-metil-benzaldehído para reaccionar con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (3,2 g, 20 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 8 ml, 20 mmoles), cloruro de trimetilsililo (2,2 g, 20 mmoles), trietilamina (2,9 g, 27 mmoles) y cloruro de acetilo (2 g, 27 mmoles), obteniéndose el 1-(1-metileno-propil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 3b

- 40 Obtención del compuesto intermedio (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico



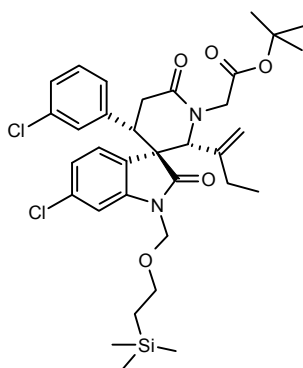
PM = 545,59 C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d, se hace reaccionar la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (3 g, 7,1 mmoles), obtenida en el ejemplo 1b, con 1-(1-metileno-propil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (19 g, 96 mmoles), obtenido en el ejemplo 3a, en tolueno (200 ml), obteniéndose el (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metileno-propil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca (rendimiento = 3,5 g, 90%).

10

#### Ejemplo 3c

Obtención del compuesto intermedio (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico



15 PM = 659,73 C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si

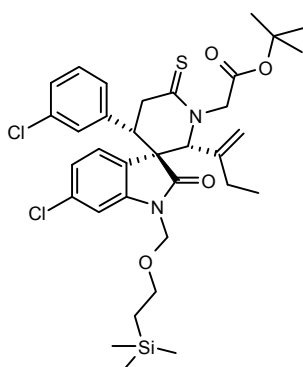
- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar el (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metileno-propil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (7 g, 12,8 mmoles), obtenido en el ejemplo 3b, con bromo-acetato de tert-butilo (10 g, 51 mmoles) y carbonato de cesio (11 g, 34 mmoles) en N,N-dimetil-formamida (50 ml) a temperatura ambiente, obteniéndose el (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma amarilla (rendimiento = 5,7 g, 67%).

20

#### Ejemplo 3d

- 25 Obtención del compuesto intermedio (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2-oxo-6'-tioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

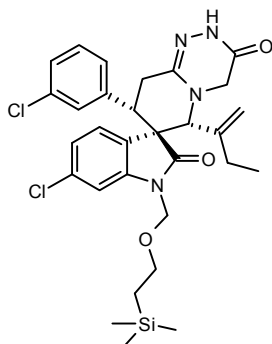




PM = 675,80 C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SSi

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1f, se hace reaccionar el (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-2,3-dihidro-1'-[[tert-butoxicarbonil]-metil]-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (4,7 g, 7,1 mmoles), obtenido en el ejemplo 3c, con 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (6 g, 15 mmoles) (Aldrich) en tolueno (100 ml) a 120°C, obteniéndose el (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-2,3-dihidro-1'-[[tert-butoxicarbonil]-metil]-2-oxo-6'-tioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca (rendimiento = 3,5 g, 73%).

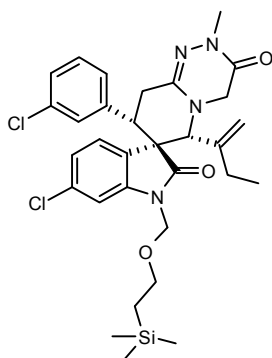
10 **Ejemplo 3e**  
Obtención del compuesto intermedio (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico



15 PM = 599,64 C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1g, se hace reaccionar en un tubo sellado a 120°C el (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-2,3-dihidro-1'-[[tert-butoxicarbonil]-metil]-2-oxo-6'-tioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (1,9 g, 2,8 mmoles), obtenido en el ejemplo 3d, con hidrazina monohidratada (4 g, ~51 mmoles) (Aldrich, 64-65%) en metanol (50 ml), obteniéndose el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca (rendimiento = 1,2 g, 71%).

25 **Ejemplo 3f**  
Obtención del compuesto intermedio (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

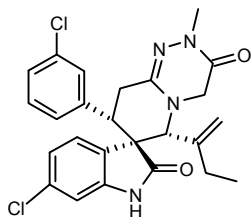


PM = 613,67 C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1h, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (0,11 g, 0,18 mmoles), obtenido en el ejemplo 3e, con LiH (0,2 g, 25 mmoles) (Aldrich) e yodometano (3 g, 21 mmoles) en N,N-dimetil-formamida (20 ml), obteniéndose el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca (rendimiento = 0,11 g, 99%).

#### Ejemplo 3g

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica



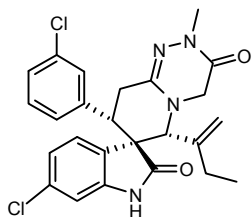
PM = 483,40 C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1i, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano (0,11 g, 0,18 mmoles), obtenido en el ejemplo 3f, con ácido trifluoroacético y después con N,N'-diisopropiletilamina en metanol, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 61 mg, 70%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>]: 483,1349; hallado = 483,1348.

#### Ejemplo 3h

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral



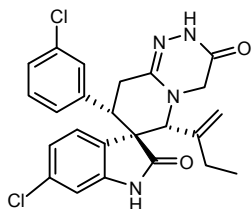
PM = 483,40 C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Se efectúa la separación de los dos enantiómeros de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (58 mg), obtenida en el ejemplo 3g, por SFC quiral, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (19 mg, 33%) (RO5174040-000) y la (6'S,3S,8'R)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-2'-

metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (23 mg, 40%) (RO5174041-000).

#### Ejemplo 4a

- 5 Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica

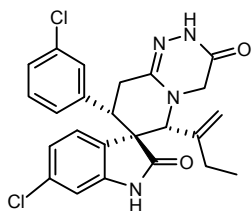


PM = 469,37 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1i, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (0,11 g, 0,18 mmoles), obtenido en el ejemplo 3e (100 mg, 0,17 mmoles), con ácido trifluoroacético y después con N,N'-diisopropiletilamina en metanol, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (43 mg, 55%).
- 15 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 469,1193; hallado = 469,1189.

#### Ejemplo 4b

- 20 Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral

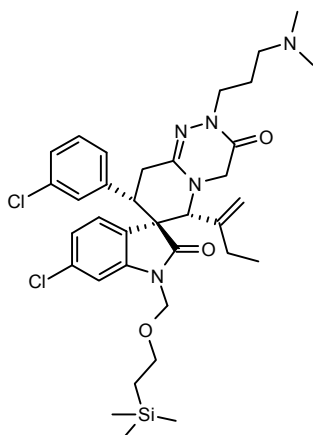


PM = 469,37 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

- 25 Se efectúa la separación de los dos enantiómeros de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (43 mg), obtenida en el ejemplo 4a, por SFC quiral, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (21 mg, 50%) (RO5186112-000) y la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (18 mg, 42%).
- 30

#### Ejemplo 5a

Obtención del compuesto intermedio (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(3-dimetilaminopropil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

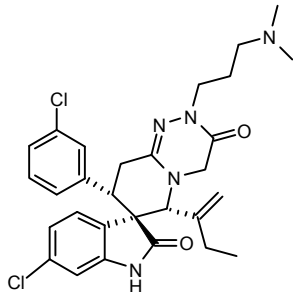


PM = 684,79 C<sub>35</sub>H<sub>47</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Si

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1h, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (0,12 g, 0,20 mmoles), obtenido en el ejemplo 3e, con LiH (0,3 g, 38 mmoles) (Aldrich) y el clorhidrato del cloruro de 3-dimetilaminopropilo (0,8 g, 5 mmoles) (Aldrich) en N,N-dimetil-formamida (10 ml) a 100°C durante 3 h, obteniéndose el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(3-dimetilaminopropil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca (rendimiento = 0,12 g, 88%).
- 10

#### Ejemplo 5b

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(3-dimetilaminopropil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica

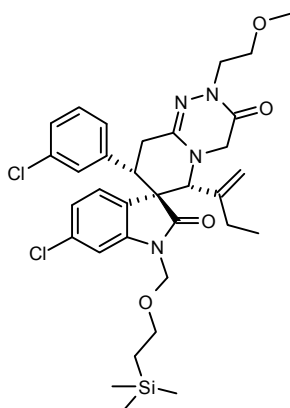


15 PM = 554,52 C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1i, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(3-dimetilaminopropil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (0,12 g, 0,18 mmoles), obtenido en el ejemplo 5a, con ácido trifluoracético y después con N,N'-diisopropiletilamina en metanol, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(3-dimetilaminopropil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 57 mg, 57%).
- 25 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>]: 554,2084; hallado = 554,2083.

#### Ejemplo 6a

Obtención del compuesto intermedio (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-metoxietil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

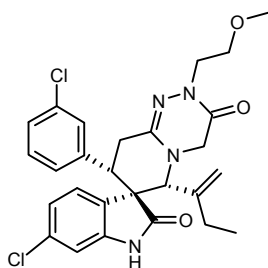


PM = 657,72 C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1h, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (0,1 g, 0,17 mmoles), obtenido en el ejemplo 3e, con LiH (0,3 g, 38 mmoles) (Aldrich) y éter de metilo y 2-bromoetilo (5 g, 36 mmoles) (Aldrich) en N,N-dimetil-formamida (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 h, obteniéndose el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-metoxietil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca (rendimiento = 0,1 g, 89%).

#### Ejemplo 6b

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-metoxietil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica

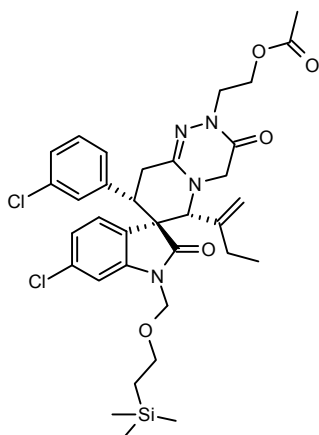


15 PM = 527,46 C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1i, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(3-dimetilaminopropil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (0,1 g, 0,18 mmoles), obtenido en el ejemplo 6a, con ácido trifluoroacético y después con N,N'-diisopropiletilamina en metanol, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-metoxietil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 38 mg, 47%).  
EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>]: 527,1611; hallado = 527,1610.

#### Ejemplo 7a

Obtención del compuesto intermedio (6'R,3R,8'S)-2'-(2-acetoxietil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

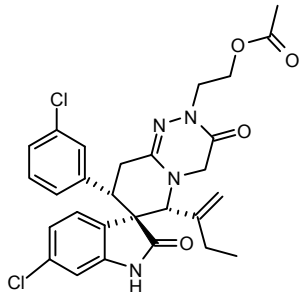


PM = 685,73 C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1h, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (0,5 g, 0,83 mmoles), obtenido en el ejemplo 3e, con LiH (0,2 g, 25 mmoles) (Aldrich) y 2-bromoacetato de etilo (1,2 g, 7 mmoles) (Aldrich) en N,N-dimetil-formamida (30 ml) a temperatura ambiente durante 72 h, obteniéndose el (6'R,3R,8'S)-2'-(2-acetoxietil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca (rendimiento = 0,51 g, 90%).

#### Ejemplo 7b

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-2'-(2-acetoxietil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica

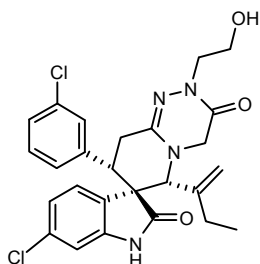


15 PM = 555,47 C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1i, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-2'-(2-acetoxietil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (0,51 g, 0,74 mmoles), obtenido en el ejemplo 6a, con ácido trifluoracético en diclorometano a temperatura ambiente durante 5 h y después con N,N'-diisopropiletilamina en metanol a 100°C durante 0,5 h, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-2'-(2-acetoxietil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,35 g, 85%).
- 25 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>]: 555,1561; hallado = 555,1558.

#### Ejemplo 8a

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-hidroxietil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica



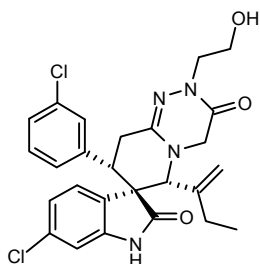
PM = 513,43 C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

- 5 A una solución de la (6'R,3R,8'S)-2'-(2-acetoxietil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (0,3 g, 0,54 mmoles), obtenida en el ejemplo 7b, en tetrahidrofurano (25 ml) y metanol (15 ml) se le añade una solución acuosa de hidróxido sódico (1N, 10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h, después se neutraliza a pH 7 por adición de HCl acuoso. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO<sub>4</sub>, se concentra y se seca con vacío, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-hidroxietil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (0,22 g, 79%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 513,1455; hallado = 513,1452.

15 Ejemplo 8b

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-hidroxietil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral

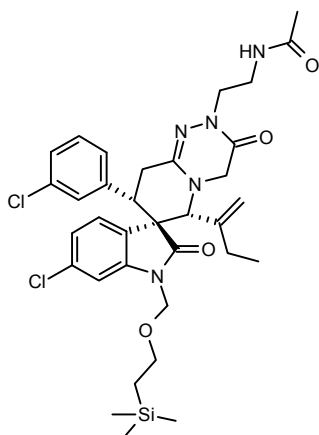


20 PM = 513,43 C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Se efectúa la separación de los dos enantiómeros de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-hidroxietil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (220 mg), obtenida en el ejemplo 8a, por SFC quiral, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-hidroxietil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (90 mg, 41%) (RO5184375-000) y la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-hidroxietil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (98 mg, 45%) (RO5174422-000).

30 Ejemplo 9a

Obtención del compuesto intermedio (6'R,3R,8'S)-2'-(2-acetilaminoetil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

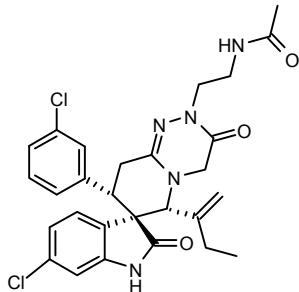


PM = 684,74 C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Si

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1h, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (50 mg, 0,083 mmoles), obtenido en el ejemplo 3e, con LiH (0,2 g, 25 mmoles) (Aldrich), NaI (0,2 g) y N-(2-cloroetil)acetamida (1 g, 8 mmoles) (Alfa) en N,N-dimetil-formamida (30 ml) a temperatura ambiente durante 72 h, obteniéndose el (6'R,3R,8'S)-2'-(2-acetilaminoetil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',-7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca (rendimiento = 32 mg, 56%).

#### Ejemplo 9b

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-2'-(2-acetilaminoetil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica

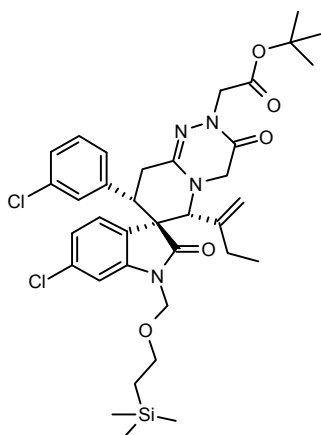


15 PM = 554,48 C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>  
De manera similar al método descrito en el ejemplo 1i, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-2'-(2-acetilaminoetil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c]-[1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (32 mg, 0,047 mmoles), obtenido en el ejemplo 9a, con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente durante 1 h, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-2'-(2-acetilaminoetil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c]-[1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 15 mg, 57%).  
EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>]: 554,1720; hallado = 554,1716.

#### Ejemplo 10a

Obtención del compuesto intermedio (6'R,3R,8'S)-2'-(2-tert-butoxicarbonil-metil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémica



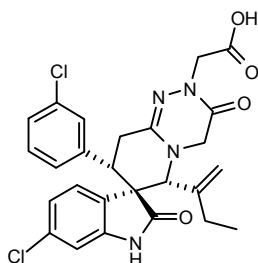


PM = 713,78 C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si

- 5 A una solución del (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (0,75 g, 1,25 mmoles), obtenido en el ejemplo 3e, en N,N-dimetil-formamida (50 ml) se le añade a temperatura ambiente el bromo-acetato de tert-butilo (3 g, 15 mmoles) y carbonato de cesio (1 g, 3,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno durante 5 h, después se vierte sobre una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:2), obteniéndose el (6'R,3R,8'S)-2'-(2-tert-butoxicarbonil-metil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,7 g, 78%).

15 Ejemplo 10b

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-hidroxicarbonil-metil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica

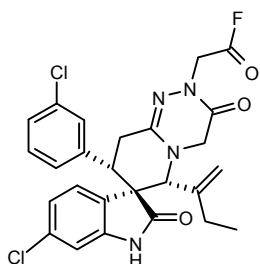


20 PM = 527,41 C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1i, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-2'-(2-tert-butoxicarbonil-metil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (0,59 g, 0,83 mmoles), obtenido en el ejemplo 10a, con ácido trifluoroacético (10 ml) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente durante 18 h, y después con N,N'-diisopropiletilamina (1 ml) en metanol (10 ml) a 100°C durante 1 h, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-hidroxicarbonil-metil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,3 g, 69%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>]: 527,1248; hallado = 527,1247.

30 Ejemplo 11a

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-fluorcarbonil-metil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica

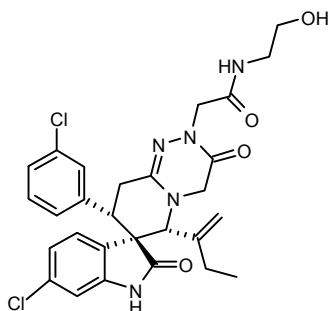


PM = 529,40  $C_{26}H_{23}Cl_2FN_4O_3$

- 5 A una solución de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-hidroxicarbonil-metil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (1 g, 1,9 mmoles), obtenida en el ejemplo 10b, en diclorometano (30 ml) se le añaden a 0°C el fluoruro de cianurilo (1 g, 7,3 mmoles) (Alfa) y piridina (2 g, 25 mmoles). Después se agita la mezcla a 0°C durante 2 h y se reparte entre H<sub>2</sub>O y diclorometano. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-fluorocarbonil-metil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación (rendimiento = 0,61 g, 60%).

#### Ejemplo 11b

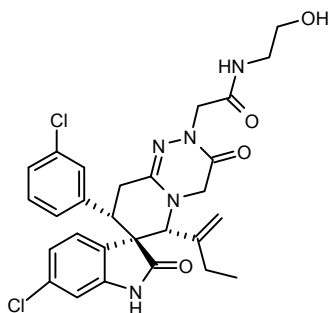
- 15 Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-hidroxi-etilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica



PM = 570,48  $C_{28}H_{29}Cl_2N_5O_4$

- 20 A una solución de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-fluorocarbonil-metil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (0,2 g, 0,57 mmoles), obtenida en el ejemplo 11a, en tetrahidrofurano (30 ml) en un tubo sellado se le añaden el 2-aminoetanol (0,3 g, 4,9 mmoles) (Aldrich), N-metilmorfolina (0,3 g, 3 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (7 mg, 0,075 mmoles). Seguidamente se calienta la mezcla por irradiación de microondas a 100°C durante 30 min, se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con H<sub>2</sub>O. Se separa la fase orgánica, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (MeOH:EtOAc = 1:8), obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-hidroxi-etilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 92 mg, 28%).
- EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{28}H_{29}Cl_2N_5O_4 + H [(M+H)^+]$ : 570,1670; hallado = 570,1671.

- 30 **Ejemplo 11c**  
Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-hidroxi-etilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral

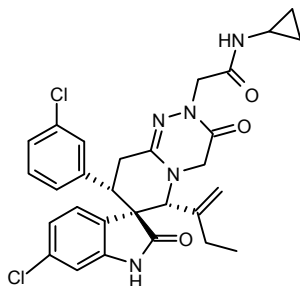


PM = 570,48 C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

- 5 Se efectúa la separación de los dos enantiómeros de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-hidroxiethylamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (80 mg), obtenida en el ejemplo 11b, por SFC quiral, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-hidroxiethylamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (28 mg, 35%) (RO5185374-000) y la (6'S,3S,8'R)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-hidroxiethylamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (30 mg, 38%) (RO5185375-000).

#### Ejemplo 12a

- 15 Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-ciclopropilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica

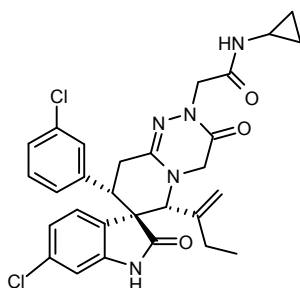


PM = 566,49 C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 11b, se hace reaccionar la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-fluorocarbonil-metil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (0,15 g, 0,28 mmoles), obtenida en el ejemplo 11a, con ciclopropilamina (Aldrich), N-metilmorfolina y 4-dimetilaminopiridina, obteniéndose la ((6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-ciclopropilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido amarillo (rendimiento = 85 mg, 54%).
- 25 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 566,1720; hallado = 566,1721.

#### Ejemplo 12b

- 30 Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-ciclopropilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral

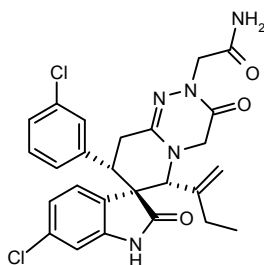


PM = 566,49 C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Se efectúa la separación de los dos enantiómeros de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-ciclopropilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (75 mg), obtenida en el ejemplo 12a, por SFC quiral, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-ciclopropilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (27 mg, 36%) (RO5185379-000) y la (6'S,3S,8'R)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-ciclopropilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (23 mg, 31%).

#### 10 Ejemplo 13a

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-2'-(2-aminocarbonil-metil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica

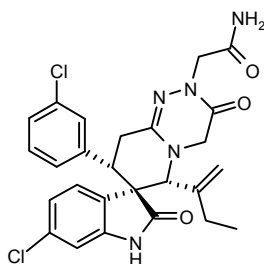


15 PM = 526,43 C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Se agita a temperatura ambiente durante 24 h la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-fluorocarbonil-metil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (0,2 g, 0,38 mmoles), obtenida en el ejemplo 11a, en una solución metanólica de amoníaco (7N, 20 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:MeOH = 9:1), obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-2'-(2-aminocarbonil-metil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 98 mg, 49%). EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 526,1407; hallado = 526,1408.

#### 25 Ejemplo 13b

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-2'-(2-aminocarbonil-metil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica

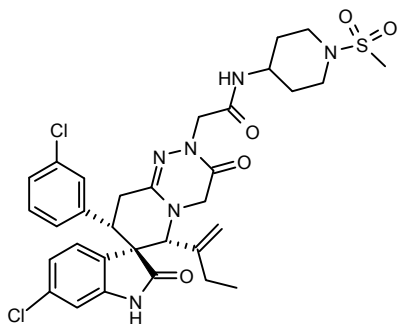


30 PM = 526,43 C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Se efectúa la separación de los dos enantiómeros de la (6'R,3R,8'S)-2'-(2-aminocarbonil-metil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (90 mg), obtenida en el ejemplo 13a, por SFC quiral, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-2'-(2-aminocarbonil-metil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (36 mg, 40%) (RO5185390-000) y la (6'S,3S,8'R)-2'-(2-aminocarbonil-metil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (38 mg, 42%) (RO5185391-000).

#### 40 Ejemplo 14a

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica

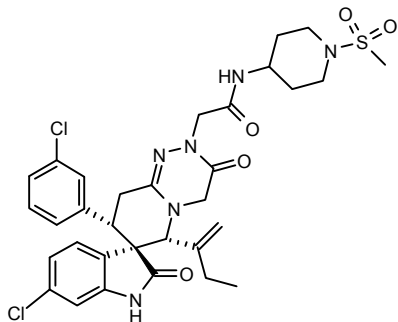


PM = 687,65 C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 11b, se hace reaccionar la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[2-fluorocarbonil-etil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (0,2 g, 0,38 mmoles), obtenida en el ejemplo 11a, con la sal del ácido trifluoracético de la 1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamina (0,2 g), N-metilmorfolina y 4-dimetilaminopiridina, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 45 mg, 17%).
- 10 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 687,1918; hallado = 687,1918.

#### Ejemplo 14b

- 15 Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica

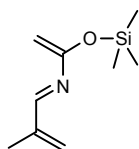


PM = 687,65 C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S

- 20 Se efectúa la separación de los dos enantiómeros de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (40 mg), obtenida en el ejemplo 14a, por SFC quiral, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (15 mg, 38%) (RO5185394-000) y la (6'S,3S,8'R)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (15 mg, 38%) (RO5185395-000).
- 25

#### Ejemplo 15a

30 Obtención del compuesto intermedio 1-isopropenil-3-trimetilsiloxi-2-aza-1,3-butadieno



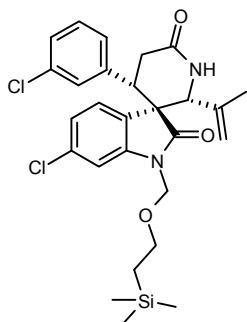
PM = 183,33 C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NOSi

- 35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se emplea la 2-metacroleína (2 g, 20 mmoles) (Acros) como material de partida en lugar del 5-fluor-2-metil-benzaldehído para reaccionar con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (3,2 g, 20 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 8 ml, 20 mmoles), cloruro de trimetilsililo (2,2 g, 20 mmoles), trietilamina (2,7 g, 27

mmoles) y cloruro de acetilo (2,0 g, 27 mmoles), obteniéndose el 1-isopropenil-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 15b

- 5 Obtención del compuesto intermedio (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

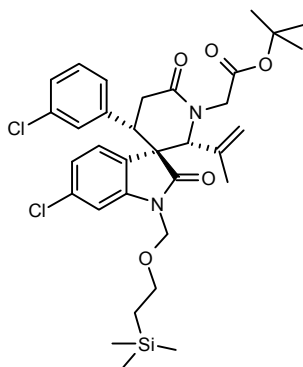


10 PM = 531,56 C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d, se hace reaccionar la E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (8 g, 20 mmoles), obtenida en el ejemplo 1b, con 1-isopropenil-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (21 g, 99 mmoles), obtenido en el ejemplo 15a, en tolueno (200 ml), obteniéndose el (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de goma blanca (3,5 g, 33%).

#### Ejemplo 15c

Obtención del compuesto intermedio (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

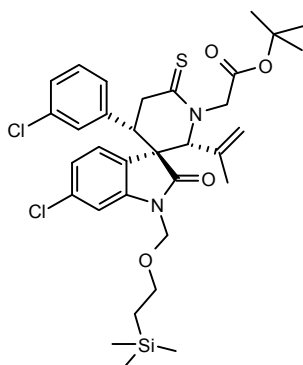


- 20 PM = 645,71 C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar el (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (3 g, 5,64 mmoles), obtenido en el ejemplo 15b, con bromo-acetato de tert-butilo y carbonato de cesio en N,N-dimetil-formamida, obteniéndose el (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca (rendimiento = 2,98 g, 79%).

#### Ejemplo 15d

Obtención del compuesto intermedio (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2-oxo-6'-tioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico



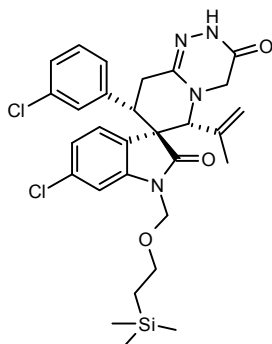
PM = 661,77 C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SSi

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1f, se hace reaccionar el (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxycarbonyl)-metil]-2,6'-dioxo-espino[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (1,6 g, 2,48 mmoles), obtenido en el ejemplo 15c, con 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (3 g, 7,5 mmoles) (Aldrich) en tolueno (100 ml) a 120°C, obteniéndose el (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxycarbonyl)-metil]-2-oxo-6'-tioxo-espino[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca (rendimiento = 1,5 g, 91%).

10

#### Ejemplo 15e

Obtención del compuesto intermedio (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espino[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

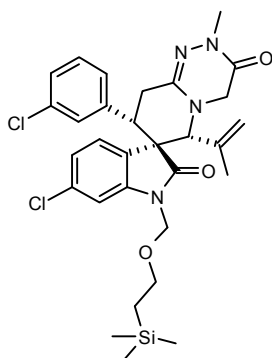


15 PM = 585,61 C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1g, se hace reaccionar el (2'R,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxycarbonyl)-metil]-2-oxo-6'-tioxo-espino[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (1,5 g, 2,27 mmoles), obtenido en el ejemplo 15d, con hidrazina monohidratada (9 g, ~0,1 moles) (Aldrich, 64-65%) en metanol (20 ml) en un tubo sellado a 120°C, obteniéndose el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espino[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,9 g, 68%).

#### Ejemplo 15f

25 Obtención del compuesto intermedio (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espino[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

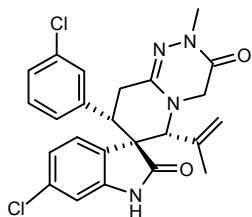


PM = 599,64 C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1h, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémica (0,9 g, 1,54 mmoles), obtenido en el ejemplo 15e, con LiH (Aldrich) e yodometano en N,N-dimetil-formamida, obteniéndose el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,9 g, 97%).

#### Ejemplo 15g

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica



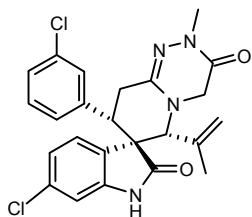
PM = 469,37 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1i, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano (0,9 g, 1,5 mmoles), obtenido en el ejemplo 15f, con ácido trifluoroacético y después con N,N-diisopropiletilamina en metanol, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,6 g, 85%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>]: 469,1193; hallado = 469,1189.

#### Ejemplo 15h

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral

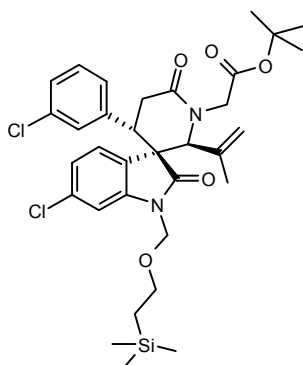


PM = 469,37 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Se efectúa la separación de los dos enantiómeros de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (0,6 g), obtenida en el ejemplo 15g, por SFC quiral, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral en forma de sólido blanco (0,24 g, 40%) (RO5202217-000) y la (6'S,3S,8'R)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-





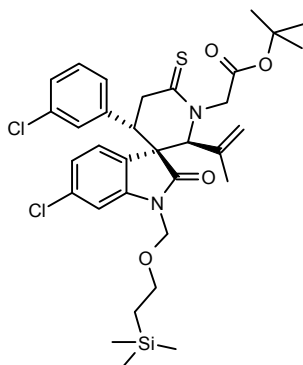


PM = 645,71 C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si

De manera similar al método descrito en el ejemplo 15c, se hace reaccionar el (2'S,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (160 mg, 0,3 mmoles), obtenido en el ejemplo 17a, con bromo-acetato de tert-butilo y carbonato de cesio en N,N-dimetil-formamida, obteniéndose el (2'S,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca (rendimiento = 110 mg, 56%).

#### Ejemplo 17c

Obtención del compuesto intermedio (2'S,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2-oxo-6'-tioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

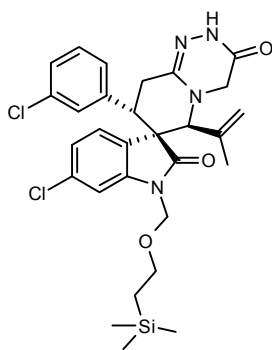


PM = 661,77 C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SSi

De manera similar al método descrito en el ejemplo 15d, se hace reaccionar el (2'S,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (110 mg, 0,17 mmoles), obtenido en el ejemplo 17b, con el 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (Aldrich) en tolueno a 110°C, obteniéndose el (2'S,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2-oxo-6'-tioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca (rendimiento = 70 mg, 62%).

#### Ejemplo 17d

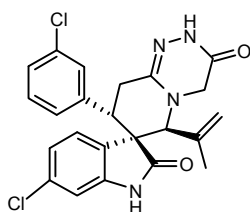
Obtención del compuesto intermedio (6'S,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico



PM = 585,61 C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 15e, se hace reaccionar en un tubo sellado a 120°C durante 24 h el (2'S,3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-dihidro-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-2-oxo-6'-tioxo-espiro-[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (70 mg, 0,11 mmoles), obtenido en el ejemplo 17c, con hidrazina monohidratada (6 g, 2,1 mmoles) (Aldrich, 64-65%) en metanol (2 ml), obteniéndose el (6'S,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de sólido blanco (rendimiento = 33 mg, 51%).

10 Ejemplo 17e  
Obtención de la (6'S,3R,8'R)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica

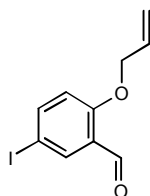


15 PM = 455,35 C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 16, se hace reaccionar el (6'S,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (33 mg, 0,056 mmoles), obtenido en el ejemplo 17d, con ácido trifluoroacético y después con N,N'-diisopropiletilamina en metanol a 100°C, obteniéndose la (6'S,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (21 mg, 82%).

25 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 455,1036; hallado = 455,1036.

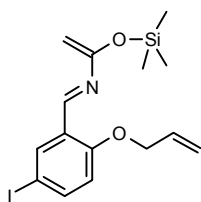
Ejemplo 18a  
Obtención del compuesto intermedio 2-aliloxi-5-yodo-benzaldehído



30 PM = 288,09 C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>IO<sub>2</sub>

35 A una solución de la 2-hidroxi-5-yodo-benzaldehído (16 g, 64,5 mmoles) (Aldrich) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se le añaden K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16 g, 115 mmoles) y bromuro de alilo (20 g, 165 mmoles) (Aldrich). Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 3 h, se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran, obteniéndose el 2-aliloxi-5-yodo-benzaldehído en forma de sólido blanco (rendimiento = 18 g, 97%).

Ejemplo 18b  
Obtención del compuesto intermedio 1-(2-aliloxi-5-yodo-fenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno

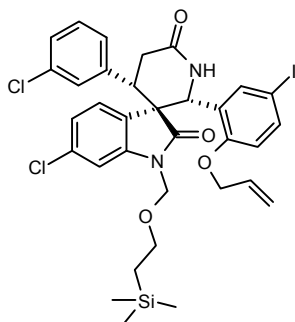


PM = 401,32 C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>2</sub>Si

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1c, se emplea el 2-aliiloxi-5-yodo-benzaldehído (19 g, 65 mmoles), obtenido en el ejemplo 18a, como material de partida en lugar del 5-fluor-2-metil-benzaldehído para reaccionar con el 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (11 g, 68 mmoles), n-butil-litio (2,5 M, 17 ml, 68 mmoles), cloruro de trimetilsililo (7,4 g, 68 mmoles), trietilamina (9,4 g, 92 mmoles) y cloruro de acetilo (7,2 g, 92 mmoles), obteniéndose el 1-(2-aliiloxi-5-yodo-fenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno y se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

#### Ejemplo 18c

Obtención del compuesto intermedio (2'R,3R,4'S)-2'-(2-aliiloxi-5-yodo-fenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

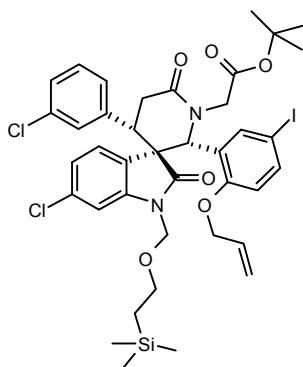


15 PM = 749,55 C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1d, se hace reaccionar la E/Z-6-cloro-3-(3-clorobencilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (6 g, 15 mmoles), obtenida en el ejemplo 1b, con 1-(2-aliiloxi-5-yodo-fenil)-3-trimetilsililoxi-2-aza-1,3-butadieno (26 g, 65 mmoles), obtenido en el ejemplo 18b, en tolueno (100 ml), obteniéndose el (2'R,3R,4'S)-2'-(2-aliiloxi-5-yodo-fenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca (5 g, 44%)

#### Ejemplo 18d

- 25 Obtención del compuesto intermedio (2'R,3R,4'S)-2'-(2-aliiloxi-5-yodo-fenil)-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico



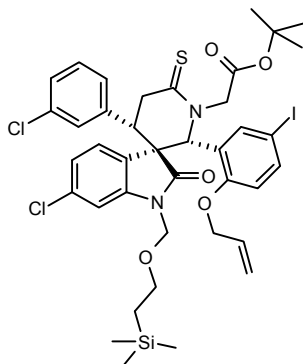
PM = 863,70 C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si

- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1e, se hace reaccionar el (2'R,3R,4'S)-2'-(2-aliiloxi-5-yodo-fenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (5 g, 6,6 mmoles), obtenido en el ejemplo 18c, con bromo-acetato de tert-butilo y carbonato de cesio en N,N-dimetil-

formamida, obteniéndose el (2'R,3R,4'S)-2'-(2-aliloxi-5-yodo-fenil)-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca (rendimiento = 2,8 g, 49%).

#### 5 Ejemplo 18e

Obtención del compuesto intermedio (2'R,3R,4'S)-2'-(2-aliloxi-5-yodo-fenil)-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-dihidro-2-dioxo-6'-tioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

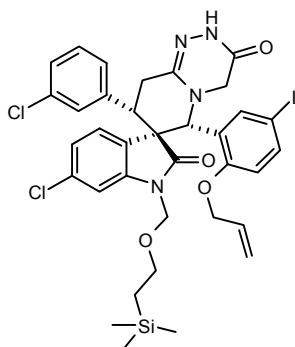


PM = 879,76 C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SSi

10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1f, se hace reaccionar el (2'R,3R,4'S)-2'-(2-aliloxi-5-yodo-fenil)-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-dihidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (2,8 g, 3,3 mmoles), obtenido en el ejemplo 18d, con el 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (2 g, 5 mmoles) (Aldrich) en tolueno (50 ml) a 120°C, obteniéndose el  
15 (2'R,3R,4'S)-2'-(2-aliloxi-5-yodo-fenil)-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-dihidro-2-dioxo-6'-tioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de espuma blanca (rendimiento = 1,8 g, 62%).

#### 20 Ejemplo 18f

Obtención del compuesto intermedio (6'R,3R,8'S)-6'-(2-aliloxi-5-yodo-fenil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico

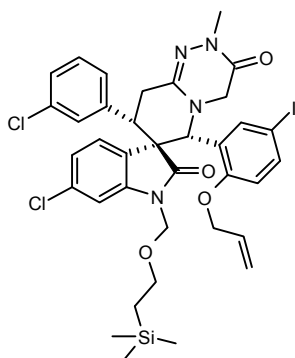


PM = 803,61 C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si

25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1g, en un tubo sellado a 120°C se hace reaccionar el (2'R,3R,4'S)-2'-(2-aliloxi-5-yodo-fenil)-1'-[(tert-butoxicarbonil)-metil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-dihidro-2-dioxo-6'-tioxo-espiro[indol-3,3'-piperidina]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico (1,8 g, 2,0 mmoles), obtenido en el ejemplo 18e, con hidrazina monohidratada (8 g, ~89 mmoles) (Aldrich, 64-65%) en metanol (20 ml), obteniéndose el  
30 (6'R,3R,8'S)-6'-(2-aliloxi-5-yodo-fenil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,73 g, 45%).

#### 35 Ejemplo 18g

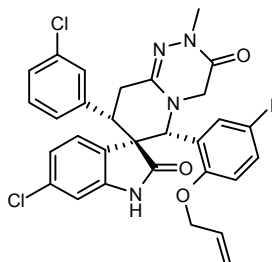
Obtención del compuesto intermedio (6'R,3R,8'S)-6'-(2-aliloxi-5-yodo-fenil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico



PM = 817,63 C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1h, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-6'-(2-allyloxi-5-yodo-fenil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémica (0,73 g, 0,9 mmoles), obtenido en el ejemplo 18f, con LiH (Aldrich) e yodometano en N,N-dimetil-formamida, obteniéndose el (6'R,3R,8'S)-6'-(2-allyloxi-5-yodo-fenil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano racémico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,66 g, 90%).

10 **Ejemplo 18g**  
Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6'-(2-allyloxi-5-yodo-fenil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica

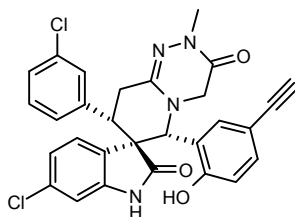


15 PM = 687,37 C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1i, se hace reaccionar el (6'R,3R,8'S)-6'-(2-allyloxi-5-yodo-fenil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidro-2-oxo-espiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazin-3'-ona)]-1-metoxietil-trimetilsilano (0,41 g, 0,5 mmoles), obtenido en el ejemplo 18g, con ácido trifluoroacético y después con N,N'-diisopropiletilamina en metanol, obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6'-(2-allyloxi-5-yodo-fenil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,31 g, 90%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>]: 687,0421; hallado = 687,0421.

25 **Ejemplo 19**  
Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-etinil-2-hidroxi-fenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica



30 PM = 545,43 C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

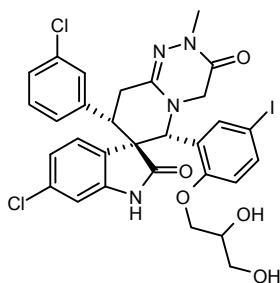
A una solución de la (6'R,3R,8'S)-6'-(2-allyloxi-5-yodo-fenil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (70 mg, 0,1 mmoles), obtenida en el ejemplo 18g, en tetrahidrofurano anhidro (14 ml) se le añaden el trimetilsilil-acetileno (20 mg, 0,2 mmoles) (Alfa),

5 Cul (39 mg, 0,2 mmoles) (Aldrich) y trietilamina (21 mg, 0,2 mmoles). Se desgasifica la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno durante 10 min, a continuación se le añade el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (14 mg, 0,02 mmoles) (Strem) y se calienta la mezcla reaccionante a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran.

10 Al residuo se le añade metanol (2 ml) y después se le añade NaOH acuoso (1 N, 2 ml, 20 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se elimina el disolvente, se diluye el residuo con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc), obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-yodo-fenil]-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 21 mg, 38%).  
EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 545,1142; hallado = 545,1142.

### 15 Ejemplo 20

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-yodo-fenil]-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica

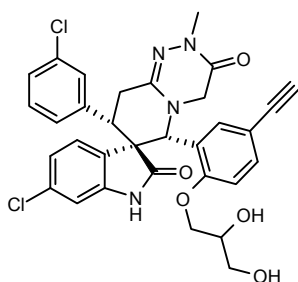


PM = 721,38 C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>I<sub>1</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

20 A una solución de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(2-hidroxi-5-yodo-fenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica (118 mg, 0,17 mmoles), obtenida en el ejemplo 18 g, se le añade el OsO<sub>4</sub> (al 4% en H<sub>2</sub>O, 0,22 g, 0,03 mmoles) y N-óxido de N-metilmorfolina (40 mg, 0,34 mmoles) (Aldrich). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla y se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:MeOH = 9:1), obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-yodo-fenil]-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (rendimiento = 80 mg, 65%).  
EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>I<sub>1</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>]: 721,0476; hallado = 721,0478

### 30 Ejemplo 21

Obtención de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-etinil-fenil]-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica



PM = 619,51 C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>

35 A una solución de la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-yodo-fenil]-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco (80 mg, 0,11 mmoles), obtenida en el ejemplo 20, en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se le añaden el trimetilsilil-acetileno (22 mg, 0,22 mmoles) (Alfa), Cul (42 mg, 0,22 mmoles) (Aldrich) y trietilamina (22 mg, 0,22 mmoles). Se desgasifica la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno durante 10 min, se le añade el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (15 mg, 0,02 mmoles) (Strem) y se calienta la mezcla reaccionante a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran.

Al residuo se le añade metanol (10 ml) y después NaOH acuoso (1 N, 1 ml, 10 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se elimina el disolvente, se diluye el residuo con agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc), obteniéndose la (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-etinil-fenil]-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 51 mg, 64%).  
EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>]: 619,1510; hallado = 619,1505.

#### Ejemplo 22

10 Ensayo de la actividad "in vitro"

Se determina la capacidad de los compuestos para inhibir la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 con un ensayo HTRF (homogeneous time-resolved fluorescence), en el que la MDM2 marcada con GST recombinante se fija sobre un péptido, que es semejante a la región de la p53 que interacciona con la MDM2 (Lane y col.). Se registra la unión de la proteína de GST-MDM2 con el péptido p53 (biotinilado en su extremo N terminal) mediante la FRET (fluorescence resonance energy transfer) entre un anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) y la alofocianina (APC) conjugada con estreptavidina.

20 Se realiza el ensayo en placas de 384 hoyos de fondo plano negro (Costar) con un volumen total de 40 µl que contienen: 90 nM de péptido biotinilado, 160 ng/ml de GST-MDM2, 20 nM de APC-estreptavidina (PerkinElmerWallac), 2 nM de anticuerpo anti-GST marcado con Eu (PerkinElmerWallac), 0,2% de albúmina de suero bovino (BSA), 1 mM ditioneitol (DTT) y 20 mM tampón salino-tris-borato (TBS) del modo siguiente: se introducen 10 µl de GST-MDM2 (640 ng/ml de solución de trabajo) en tampón de reacción a cada hoyo. Se añaden 10 µl de los compuestos diluidos (dilución 1:5 en el tampón de reacción) a cada hoyo, se mezcla por agitación. Se añaden 20 µl de péptido p53 biotinilado (180 nM de solución de trabajo) en el tampón de reacción a cada hoyo se mezcla en el agitador. Se incuban a 37°C durante 1 h. Se añaden 20 µl de una mezcla de APC-estreptavidina y anticuerpo anti-GST marcado con Eu (6 nM anticuerpo anti-GST marcado con Eu y 60 nM solución de trabajo APC-estreptavidina) en tampón TBS con 0,2% de BSA, se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se leen los resultados mediante un lector de placas idóneo para TRF a 665 y 615 nm (Victor 5, Perkin Elmer-Wallac). Si no se indica otra cosa, los reactivos se adquieren a Sigma Chemical Co.

Los valores de IC<sub>50</sub> indican que la actividad biológica de los compuestos de esta invención que se sitúa en concentraciones de 10 µM.

35 Los ejemplos de valores biológicos son los siguientes:

<u>Ejemplo n°</u>	<u>IC<sub>50</sub>, µM</u>
1i	0,191
5b	0,1001
7b	0,89
11c	0,293
18g	0,272

45

50

55

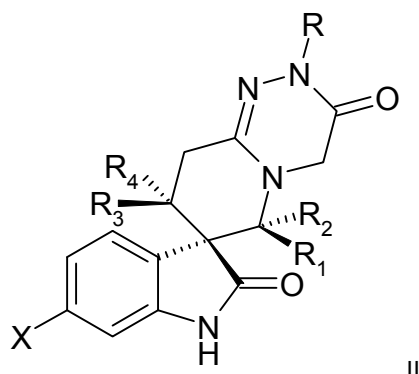
60

65



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



5

X es -Cl;

R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno;

R<sub>4</sub> es 3-cloro-fenilo;

10 R<sub>2</sub> es -fenilo, que está sin sustituir o sustituido una o dos veces por un sustituyente elegido con independencia entre halógeno, -OH, -alquilo C<sub>2-6</sub>, -O-alqueno C<sub>2-8</sub>, o -alquilo C<sub>1-8</sub> y -O-alquilo C<sub>1-8</sub> pueden estar sin sustituir o sustituidos una o dos veces por -OH, o -alqueno C<sub>2-8</sub>; y

R es hidrógeno, o

alquilo C<sub>1-8</sub>, que está sin sustituir o sustituido por

-N-(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>,

-O-alquilo C<sub>1-8</sub>,

-O-C(O)-alquilo C<sub>1-8</sub>,

-OH,

-NH-C(O)-alquilo C<sub>1-8</sub>,

20 -C(O)-OH,

-C(O)-NH-alquilo C<sub>1-8</sub>, dicho grupo alquilo está sin sustituir o sustituido una o dos veces por -OH,

-C(O)-NH-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

-C(O)-NH<sub>2</sub>,

-C(O)-NH-piperidinilo, dicho piperidinilo está sin sustituir o sustituido por -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; y

25 sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

(6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,

30 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral,

(6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-fluor-2-metilfenil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,

35 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,

(6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral,

40 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,

(6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral,

45 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-metoxietil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica y

(6'R,3R,8'S)-2'-(2-acetoxietil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

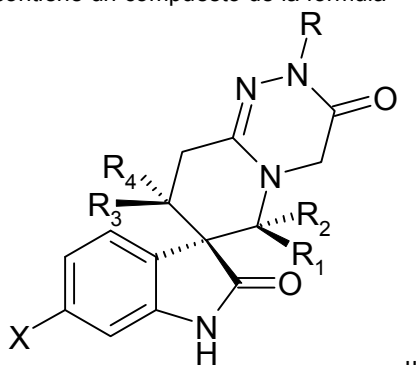
50 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-hidroxietil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,

(6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-hidroxietil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral,

- (6'R,3R,8'S)-2'-(2-acetilaminoetil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-hidroxicarbonil-metil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 5 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-(2-fluorocarbonil-metil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-hidroxietilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 10 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-hidroxietilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-ciclopropilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(2-ciclopropilamino)carbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral,  
 15 (6'R,3R,8'S)-2'-(2-aminocarbonil-metil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica y  
 (6'R,3R,8'S)-2'-(2-aminocarbonil-metil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica.

- 20 4. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-[(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil]-6'-(1-metileno-propil)-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 25 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona quiral,  
 30 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'S,3R,8'R)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-isopropenil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6'-(2-aliloxi-5-yodo-fenil)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 35 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-(5-etinil-2-hidroxi-fenil)-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica,  
 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-yodo-fenil]-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica y  
 40 (6'R,3R,8'S)-6-cloro-8'-(3-clorofenil)-6'-[2-(2,3-dihidroxi-propoxi)-5-etinil-fenil]-2'-metil-6',7',8',9'-tetrahidroespiro[3H-indol-3,7'-(2H-pirido[2,1-c][1,2,4]triazina)]-2,3'(1H)-diona racémica.

5. Una formulación farmacéutica, que contiene un compuesto de la fórmula



- 45 de conformidad con la reivindicación 1 junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable en donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y X tienen el significado expuesto en la reivindicación 1.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 para el uso como medicamento.

- 50 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 para el uso como medicamento destinado al tratamiento del cáncer, en particular de tumores sólidos, más en especial de tumores de mama, de colon, de pulmón y de próstata.