

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 436 191**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/34	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
A61K 31/404	(2006.01)	C07D 471/10	(2006.01)
A61K 31/407	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 209/96	(2006.01)	C07D 491/10	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 491/20	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 403/10	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 413/10	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2009 E 09730300 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2280943**

(54) Título: **Nuevos derivados de espiro[cicloalquil-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona sustituidos y su uso como inhibidores de quinasa activada por mitógeno p38**

(30) Prioridad:

11.04.2008 EP 08382013

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.12.2013

(73) Titular/es:

**ALMIRALL, S.A. (100.0%)
Ronda General Mitre 151
08022 Barcelona, ES**

(72) Inventor/es:

**EASTWOOD, PAUL, ROBERT;
GONZALEZ RODRIGUEZ, JACOB;
VIDAL JUAN, BERNAT y
AGUILAR IZQUIERDO, NURIA**

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 436 191 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

Nuevos derivados de espiro[cicloalquil-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona sustituidos y su uso como inhibidores de quinasa activada por mitógeno p38

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38.

5 Las MAP quinasas son enzimas conservadas evolutivamente que traducen señales de membrana en respuestas de expresión génica. En mamíferos, se pueden distinguir cuatro familias MAPK: las quinasas relacionadas con señales extracelulares (ERK1/2), quinasas de extremo amino terminal Jun (JNK1/2/3), proteínas p38 (alfa, beta, gamma y delta) y ERK5. La regulación de estas proteínas es ejercida por una cascada en tres capas compuesta por MAPK, quinasa de la MAPK y quinasa de la quinasa MAPK.

10 MAPK p38 se identificó originalmente como la diana de CSAID (fármacos antiinflamatorios supresores de citoquinas), que tienen una función central en la vía de transducción de señales que conduce a la producción de TNF-alfa y otras citoquinas (Lee et al, 1984). p38 se activa por fosforilación de Thr y Tyr por cualquiera de MKK3, MKK4 o MKK6 (Kyriakis y Avruch, 2001) en respuesta a estímulos estresores y proinflamatorios. A su vez, p38 fosforila sus efectores en residuos Ser y Thr, a saber proteína quinasas fosfatases y factores de transcripción, tales 15 como ATF-2, MEF2, MAPKAPK2, MSK1/2 o MNK1/2. En conjunto esta cascada de activación origina el control de la expresión génica a través de cuatro mecanismos diferentes: activación del factor de transcripción; estabilización de ARNm; traducción del ARNm; y fosforilación de histona en los sitios de unión a NK-kb en cromatina (Shi y Gaestel, 2002; Sacanni et al, 2001).

20 Existen cuatro isoformas diferentes de p38 codificadas por genes distintos: p38 alfa, beta, gamma y delta, cada una de las cuales muestra un modelo de expresión en tejidos característico. Como se valora por los niveles de ARNm y proteínas (Beardmore et al, 2005; Wang et al, 1997), p38 alfa y beta se expresan de forma ubicua, siendo la expresión de p38 beta más relevante en tejidos del SNC (cerebro, corteza, cerebelo, hipocampo y similares). La expresión de p38 gamma se da de forma más notable en el músculo esquelético mientras que p38 delta está localizada fundamentalmente en el corazón, riñón, pulmón y glándulas suprarrenales. A nivel celular, p38 alfa y delta parecen ser las isoformas más relevantes en células inmunes (monocitos, macrófagos, neutrófilos y linfocitos) (Hale et al, 1999). La inhibición farmacológica con inhibidores específicos de p38 alfa/delta así como los estudios de rastreo génico han indicado que p38 alfa es, de forma más probable, la isoforma que regula las respuestas inflamatorias a través de su substrato cadena abajo MAPKAP-K2 (Kotlyarov et al, 1999). De igual modo, esta isoforma es necesaria en el desarrollo embrionario temprano puesto que ratones con eliminación génica de p38 alfa 25 (p38 alfa EG) murieron en el día 12,5 del desarrollo embrionario debido a insuficiencia placentaria y defectos vasculares (Allen et al, 2000; Tamura et al, 2000; Adams et al, 2000), un fenotipo que también se reproduce en el ratón con EG doble de MKK3/MKK6 (Brancho et al, 2003). Por el contrario, el ratón con eliminación génica de p38 beta, gamma y delta no mostró ninguna deficiencia en el desarrollo (Beardmore et al, 2005; Sabio et al, 2005). El ratón con eliminación génica de p38 beta parece responder de igual modo a estímulos proinflamatorios (LPS) que 30 los controles de tipo salvaje, indicando que esta isoforma no tiene una función en la inflamación (Beardmore et al 2005).

35 La contribución de la vía MAPK p38 a la inflamación se ha estudiado tanto *in vivo* como *in vitro* empleando diferentes series químicas de inhibidores de p38 (Pargellis y Regan, 2003; Kumar et al, 2003). La molécula inhibidora usada de forma más extendida, SB203580, es, de hecho, un inhibidor doble p38alfa/beta. La inhibición de p38 abroga la liberación de TNF-alfa así como de otras citoquinas proinflamatorias, tales como IL-1, IL-6 e IL-8, en PBMC, sangre entera o la línea de células de monocitos humanos THP-1.

40 En virtud de la implicación de p38 en la producción de TNF-alfa, se han ensayado inhibidores de p38 en modelos animales de enfermedades en las que TNF-alfa tiene una función patofisiológica. La inhibición de p38 reduce la artritis murina inducida por colágeno y la gravedad de la artritis inducida por adyuvantes en la rata (Pargellis y Regan, 2003). Por otro lado, los inhibidores de p38 también mejoran la resorción ósea en modelos animales de artritis, probablemente debido a la implicación de MAPK p38 en la diferenciación de osteoclastos. La inhibición de p38 atenúa la respuesta inflamatoria en un modelo murino de enfermedad de Crohn y disminuye la producción de TNF alfa en biopsias de pacientes humanos con enfermedad de Crohn (Hollenbach et al 2005; Waetzig et al, 2002). Debido al uso exclusivo de la vía p38 por los neutrófilos, también se ha considerado que p38 es una diana para 45 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Nick et al, 2002). La inhibición de p38 reduce neutrofilia, citoquinas inflamatorias, MMP-9 y fibrosis en el pulmón (Underwood et al, 2000). En modelos de piel de irradiación, la inhibición de p38 protege la epidermis contra la exposición aguda a radiación ultravioleta bloqueando la apoptosis y las respuestas inflamatorias (Hildesheim et al, 2004). La inhibición de p38 también revierte los efectos hematopoyéticos en la médula ósea de pacientes con síndrome mielodisplásico en los que la sobreproducción de 50 TNF alfa tiene una función patofisiológica (Katsoulidis et al, 2005).

55 En neoplasias hematopoyéticas, un estudio ha demostrado que los inhibidores de p38 pueden bloquear la proliferación de células de mieloma múltiple inhibiendo la producción de IL-6 y VEGF en células estromales de la médula ósea (Hideshima et al, 2002).

p38 está implicada en mecanismos celulares clave tales como apoptosis, fibrosis e hipertrofia celular que son comunes a patologías cardíacas y vasculares. La inhibición farmacológica de p38 ha demostrado ser útil en la mejoría de lesión por reperfusión isquémica, isquemia cerebral focal, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca crónica y remodelado después de infarto de miocardio (See et al, 2004).

- 5 Se ha descrito que la inhibición experimental de p38 es eficaz en reducir el dolor en modelos animales de neuropatía que se basan en la expresión de COX-2 y la producción de TNF alfa por células de la glia (Schafers et al, 2003; Jin et al, 2003; Tsuda et al, 2004).

Por tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en la profilaxis o tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno en el que la quinasa de p38 desempeñe una función, incluyendo estados patológicos causados por una producción excesiva o no regulada de citoquinas proinflamatorias, incluyendo, por ejemplo, producción excesiva o

- 10 no regulada de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 en un ser humano o en otro animal. La invención se extiende a dicho uso y al uso de los compuestos para la fabricación de un medicamento para tratar dichas enfermedades o trastornos mediados por citoquinas. Además, la invención se extiende a la administración a un ser humano de una cantidad eficaz de un inhibidor de p38 para tratar cualquiera de tales enfermedades o trastornos.

- 15 15 Enfermedades o trastornos en los que la quinasa p38 desempeña una función bien directamente o través de citoquinas proinflamatorias incluyendo las citoquinas TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 incluyen, sin limitación, enfermedades autoinmunes, enfermedades inmunes e inflamatorias, trastornos óseos destructivos, trastornos neoplásicos, trastornos neurodegenerativos, enfermedades virales, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares, trastornos relacionados con la angiogénesis y trastornos relacionados con el dolor.

- 20 20 Enfermedades autoinmunes que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, fibromialgia, enfermedad inflamatoria del intestino tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, trombocitopenia, hepatitis activa crónica autoinmune, miastenia grave o enfermedad de Adison.

- 25 25 Enfermedades inmunes e inflamatorias que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, asma, EPOC, síndrome de dificultad respiratoria, pancreatitis aguda o crónica, enfermedad de injerto frente a huésped, síndrome de Behcet, estados inflamatorios del ojo tales como conjuntivitis y uveitis, psoriasis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, sarcoidosis, gata, fiebre, rechazo de trasplantes, rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica.

- 30 30 Enfermedades cardiovasculares que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, lesión por reperfusión isquémica, isquemia cerebral focal, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, miocarditis, aterosclerosis, vasculitis y reestenosis.

Trastornos destructivos óseos que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, osteoporosis, osteoartritis, y trastornos óseos relacionados con mieloma múltiple.

- 35 35 Trastornos neoplásicos que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos tumores sólidos tales como sarcoma de Kaposi, melanoma metastásico y metástasis hematopoyéticas tales como leucemia mielógena crónica y mieloma múltiple.

Enfermedades neurodegenerativas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática o enfermedad de Huntington.

- 40 40 Enfermedades virales que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH, infección por virus de Epstein-Barr, retinitis por CMV, Síndrome Respiratorio Agudo Grave o infección por gripe aviar A.

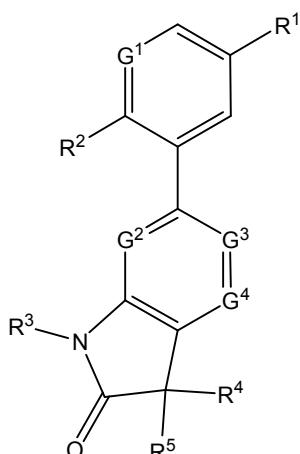
- 45 45 Enfermedades infecciosas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia por gramnegativos, síndrome de choque tóxico, Shigellosis o malaria cerebral.

Trastornos relacionados con la angiogénesis que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos hemangiomas, neovascularización ocular, degeneración macular o retinopatía diabética.

- 50 50 Trastornos relacionados con el dolor que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos dolor neuropático (tal como neuropatía diabética, neuralgia postherpética o del trigémino), dolor relacionado con el cáncer, dolor crónico (tal como síndrome de dolor lumbar) y dolor inflamatorio.

Otras enfermedades o trastornos que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos síndrome mielodisplásico, caquexia, endometriosis, lesiones cutáneas agudas tales como quemaduras solares y cicatrización de heridas.

- A la vista de los efectos fisiológicos mediados por la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38, se han descrito varios compuestos recientemente para el tratamiento o prevención de artritis reumatoide, lesión por reperfusión isquémica, isquemia cerebral focal, síndrome agudo coronario, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis y mieloma múltiple. Véanse por ejemplo, los documentos WO 99/01449, WO 00/63204, WO 01/01986, WO 01/29042, WO 02/046184, WO 02/058695, WO 02/072576, WO 02/072579, WO 03/008413, WO 03/033502, WO 03/087087, WO 03/097062, WO 03/103590, WO 2004/010995, WO 2004/014900, WO 2004/020438, WO 2004/020440, WO 2005/018624, WO 2005/032551, WO 2005/073219.
- 5 Se ha encontrado que ciertos derivados de espiro[cicloalquil-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona sustituidos son nuevos inhibidores potentes de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 y por tanto, se pueden usar en el tratamiento o prevención de estas enfermedades.
- 10 Otros objetos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de mejoría mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38; y procedimientos de tratamiento de estados patológicos o enfermedades susceptibles de mejoría mediante la inhibición de proteína quinasa activada por mitógeno p38 que comprenden la administración de los compuestos de la invención a un sujeto que necesita dicho tratamiento.
- 15 20 Así, la presente invención se refiere a nuevos derivados sustituidos representados por la fórmula (I):

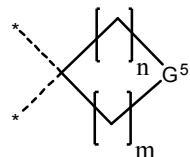


(I)

en la que

- 25 R¹ representa un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, pudiendo estar dicho anillo heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de grupos alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y -(CH₂)_p-cicloalquilo C₃₋₆, estando los grupos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de átomos de flúor, grupos -OR y -NRR' donde cada uno de R y R' se selecciona independientemente de átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆ lineales o ramificados,
- 30 p representa un número entero de 0 a 3,
- o R¹ representa un grupo de fórmula -CO-NHR⁶, en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo cicloalquilo C₃₋₆, un grupo cicloalquil C₃₋₆-alquieno C₁₋₂ lineal o ramificado o un grupo heteroaromático de 5 a 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el grupo heteroaromático opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆ lineal o ramificado.
- 35 R² se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de cloro y grupos metilo,
- R³ se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₄,
- cada uno de R⁴ y R⁵ representa independientemente un grupo alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxi, o

R^4 y R^5 forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cíclico de fórmula



en la que cada uno de n y m representa independientemente un número entero de 1 a 2 y G^5 se selecciona de $-O-$, $-S-$, $-SO-$, SO_2- , $-C(R^7R^8)-$ y $-N(LR^9)-$, donde

- 5 R^7 se selecciona del grupo consistente en átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo C_{1-4} , grupo morfolina y morfolino-etoxi,
 R^8 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno y halógeno y grupos alquilo C_{1-4} ,
 L representa un enlace directo, $-SO_2-$, $-CO-$, $(CO)O-$, $(CO)NH-$, $-(SO_2)NH-$, y
10 R^9 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, grupo $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo C_{3-6} , un grupo arilo C_5-C_{10} o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, estando los grupos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados de átomos de halógeno, grupos $-OR''$ y $-NR'R''$, y los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados de grupos alquilo C_{1-4} lineales o ramificados, átomos de halógeno, grupos $-OR''$ y $-NR'R''$, en los que cada uno de R'' y R''' se selecciona independientemente de átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-4} y grupos cicloalquilo C_{3-6} , o R'' y R''' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros saturado que opcionalmente contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, O u S, y q representa un número entero de 0 a 3,
15 G^1 se selecciona de un átomo de nitrógeno o un grupo $-CH=$ o $-CF=$,
20 G^2 se selecciona de un átomo de nitrógeno o un grupo $-CH=$ o $-CF=$,
 G^3 se selecciona de un átomo de nitrógeno o un grupo $-CH=$, $-CCl=$ o $-CF=$, y
 G^4 se selecciona de un átomo de nitrógeno o un grupo $-CH=$ o $-CF=$,
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Tal como se usa en la presente memoria, el término alquilo C_{1-4} incluye radicales hidrocarbonados lineales o ramificados que tienen 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo 1 a 3 átomos de carbono.

Ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término cicloalquilo incluye radicales carbocíclicos saturados y, a no ser que se indique de otro modo, un radical cicloalquilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente de 3 a 5 átomos de carbono y lo más preferiblemente de 3 a 4 átomos de carbono.

Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Cuando un radical cicloalquilo soporta dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Sustituyentes preferidos en los grupos cicloalquilo son átomos de halógeno y grupos metilo. Preferiblemente, salvo indicación en contrario, un radical cicloalquilo es no sustituido.

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término radical arilo C_5-C_{14} incluye típicamente un radical arilo monocíclico o policíclico tal como fenilo or naftilo, antranilo or fenantrilo y preferiblemente es un radical arilo C_5-C_{10} tal como fenilo o naftilo. Se prefiere fenilo. Cuando un radical arilo soporta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Preferiblemente, salvo indicación en contrario, un radical arilo es no sustituido.

40 Tal como se usa en la presente memoria, el término heteroarilo incluye típicamente un sistema de anillos de 5 a 14 miembros, preferiblemente un sistema de anillos de 5 a 10 miembros, más preferiblemente un sistema de anillos de 5 a 6 miembros, que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un único anillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo.

45 Ejemplos incluyen radicales piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, cinnolinilo, triazolilo, indolizinilo, indolinilo,

isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo, pteridinilo y pirazolilo. Se prefieren radicales piridilo, tienilo, furanilo, piridazinilo, pirimidinilo y quinolilo.

Cuando un radical heteroarilo soporta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Preferiblemente, salvo indicación en contrario, un radical heteroarilo es no sustituido.

- 5 Tal como se usa en la presente memoria, el término grupo heterocíclico incluye típicamente un anillo carbocíclico C₃-C₇ saturado o insaturado, tal como un radical de 5, 6 ó 7 miembros, preferiblemente un radical de 5 o 7 miembros, en el que uno o más, por ejemplo 1, 2 ó 3 de los átomos de carbono, preferiblemente 1 ó 2 de los átomos de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Se prefieren los radicales heterocíclicos saturados. Un radical heterocíclico puede ser un anillo único o dos o más anillos condensados en los que al menos 10 un anillo contiene un heteroátomo.

Ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, cromanilo, isocromanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxiranilo, azaridinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo y 3-aza-tetrahidrofuranilo. Cuando un radical heterocíclico soporta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos. Preferiblemente un 15 radical heterocíclico es no sustituido.

Tal como se usa en la presente memoria, el término átomo de halógeno incluye átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferible cloro o flúor. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

- 20 Tal como se usa en la presente memoria, el término sal farmacéuticamente aceptable incluye sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo, ácidos cítrico, fumárico, maleico, mállico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. Bases farmacéuticamente 25 aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo sodio o potasio) y de metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

Otras sales preferidas de acuerdo con la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que un equivalente de un anión (X⁻) se asocia con la carga positiva del átomo de N. X⁻ puede ser un anión de diversos ácidos minerales tal como por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico tal como por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, maleato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Preferiblemente, X⁻ es un anión seleccionado de cloruro, 30 bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferiblemente, X⁻ es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

Tal como se usa en la presente memoria, se forma un N-óxido a partir de las aminas o iminas básicas terciarias presentes en la molécula, usando un agente oxidante adecuado.

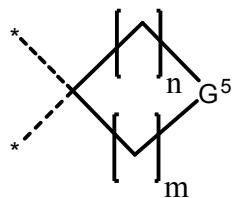
- 35 Cuando R¹ representa un anillo heteroaromático de 5 miembros sustituido por uno o dos grupos seleccionados de grupos alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₆, si los grupos alquilo y cicloalquilo están sustituidos por -OR u -NRR', están preferentemente sustituidos por sólo un grupo -OR o bien sólo un grupo -NRR'.

Típicamente, R¹ se selecciona de grupos triazolilo, oxadiazolilo e imidazolilo, los cuales pueden estar todos 40 opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆ y -CF₃, o R¹ representa un grupo de fórmula -CO-NHR⁶, en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆, un grupo cicloalquil C₃₋₆-alquileno C₁₋₂, un grupo isoxazolilo, triazolilo o un grupo piridilo. Más preferiblemente, R¹ representa un grupo triazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo metilo o R¹ representa un grupo de fórmula -CO-NHR⁶, en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopripilmetilo, un grupo ciclobutilo o un grupo isoxazolilo. Lo más 45 preferiblemente, R¹ representa un grupo triazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo metilo o R¹ representa un grupo de fórmula -CO-NHR⁶, en la que R⁶ representa un grupo ciclopropilo o un grupo isoxazolilo.

Típicamente, R² se selecciona del grupo consistente en un átomo de cloro y un grupo metilo. Preferiblemente R² es un grupo metilo.

- 50 Típicamente, R³ se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno y un grupo metilo. Preferiblemente R³ es un átomo de hidrógeno.

Típicamente, cada uno de R⁴ y R⁵ representa independientemente un grupo metilo o un grupo 2-hidroxietilo, o R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cíclico de fórmula

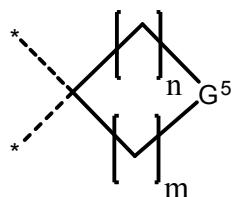


- en la que cada uno de n y m representa independientemente un número entero de 1 a 2 y G⁵ se selecciona de -O-, -S-, -SO₂-, SO₂-, -C(R⁷R⁸) - y -N(LR⁹)-, donde R⁷ se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, grupos morfolina y morfolino-etoxy, R⁸ se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo,

5 L se selecciona del grupo consistente en un enlace directo, -SO₂-, -CO-, (CO)O- y -C(O)NH-.

- R⁹ representa un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C₃₋₆, un grupo fenilo o piridilo, estando los grupos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de un átomo de cloro, grupos piperazina y morfolina y estando los grupos fenilo y piridilo optionalmente sustituidos por un grupo seleccionado de átomo de cloro, grupos metilo, piperazina y morfolina.

10 Preferiblemente R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cíclico de fórmula



- en la que cada uno de n y m representa independientemente un número entero de 1 a 2 y G⁵ se selecciona de -O-, -S-, -SO₂-, SO₂-, -C(R⁷R⁸) - y -N(LR⁹)-, donde R⁷ se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, grupos morfolina y morfolino-etoxy, R⁸ se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo,

15 L se selecciona del grupo consistente en un enlace directo, -SO₂-, -CO-, (CO)O- y -C(O)NH-.

- R⁹ representa un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C₃₋₆, un grupo fenilo o piridilo, estando los grupos alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de un átomo de cloro, grupos piperazina y morfolina, y estando los grupos fenilo y piridilo optionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de átomo de cloro, grupos metilo, piperazina y morfolina.

- Más preferiblemente, G⁵ se selecciona de -O-, -S-, -C(R⁷R⁸) - y -N(LR⁹)-, donde R⁷ se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo morfolina y un grupo morfolino-etoxy, R⁸ se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo, L se selecciona del grupo consistente en un enlace directo, -SO₂-, (CO)O- y -C(O)NH-, y R⁹ representa un grupo metilo, *terc*-butilo, ciclopropilo, fenilo, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de cloro, un grupo metilo, piperazina o morfolina. Lo más preferible, L se selecciona del grupo consistente en un enlace directo y -SO₂-, y R⁹ representa un grupo metilo.

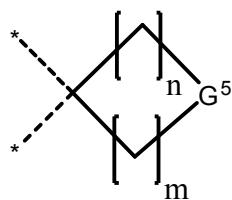
Típicamente, G¹ se selecciona de los grupos -CH= y -CF=.

- 30 Típicamente, G² se selecciona de un átomo de nitrógeno o un grupo -CH=.

Típicamente, G³ se selecciona de los grupos consistentes en un átomo de nitrógeno, grupos -CH= y -CCl=. Preferiblemente G³ se selecciona de los grupos consistentes en un átomo de nitrógeno y un grupo -CH=.

Típicamente, G⁴ se selecciona de un átomo de nitrógeno o un grupo -CH=.

- 35 En una realización preferida de la invención, R¹ representa un grupo triazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo metilo o R¹ representa un grupo de fórmula -CO-NHR⁶, en la que R⁶ representa un grupo ciclopropilo o un grupo isoxazolilo, R² representa un grupo metilo, R³ representa un átomo de hidrógeno, R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cíclico de fórmula



- en la que cada uno de n y m representa independientemente un número entero de 1 a 2 y G⁵ se selecciona de -O-, -S-, -C(R⁷R⁸)- y -N(LR⁹)-, donde R⁷ se selecciona del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo morfolina y un grupo morfolino-etoxi, R⁸ se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un grupo metilo, L se selecciona del grupo consistente en un enlace directo o -SO₂-, y R⁹ representa un grupo metilo, G¹ se selecciona de los grupos -CH= y -CF=, G², G³ y G⁴ se seleccionan independientemente de un átomo de nitrógeno o un grupo -CH=.

Compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

- N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
- 10 N-Ciclopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida
- N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-6'-il)benzamida
- N-Isopropil-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
- N-4-Dimetil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
- 4-Metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
- 15 3-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-4-metilbenzamida
- N-Ciclobutil-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
- N-(Ciclopropilmetil)-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
- N-terc-Butil-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
- 4-Metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)-N-(piridin-2-il)benzamida
- 20 N-(Isoxazol-3-il)-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
- 4-Metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida
- 4-Cloro-N-ciclopropil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
- N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
- N-Ciclopropil-6-metil-5-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)nicotinamida
- 25 N-Ciclopropil-3-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-4-metilbenzamida
- N-(Ciclopropilmetil)-3-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-4-metilbenzamida
- 3-(3,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-N-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida
- N-Ciclopropil-4-metil-3-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)benzamida
- N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
- 30 N-Ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-6-il)benzamida
- N-Isoxazol-3-il-4-metil-3-(2-oxo-1,2,2',3',5',6'-hexahidroespiro[indol-3,4'-piran]-6-il)benzamida
- 3-(3,3-bis(2-Hidroxietil)-2-oxoindolin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida
- N-Ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-tiopiran]-6-il)benzamida
- N-Ciclopropil-3-(2-oxo-1,2,2',3',5',6'-hexahidroespiro[indol-3,4'-tiopiran-1-óxido]-6-il)-4-metilbenzamida
- 35 N-Ciclopropil-3-(1',1'-dioxido-2-oxo-1,2,2',3',5',6'-hexahidroespiro[indol-3,4'-tiopiran]-6-il)-4-metilbenzamida

	<i>N</i> -(Ciclopropilmetil)-3-(1',1'-dioxido-2-oxo-1,2,2',3',5',6'-hexahidroespiro[indol-3,4'-tiopiran]-6-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida	
	<i>N</i> -Ciclopropil-4-metil-3-(1'-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il)benzamida	
	6-(Ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	
5	<i>N</i> -ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1'-(metilsulfonil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il)benzamida	
	<i>N</i> -Ciclopropil-3-(4,4-difluoro-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida	
	3-(4,4-Difluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)- <i>N</i> -isoxazol-3-il-4-metilbenzamida	
	<i>N</i> -ciclopropil-3-(4-hidroxi-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida (Isómero mayoritario)	
	<i>N</i> -ciclopropil-3-(4-hidroxi-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida (Isómero minoritario)	
10	<i>N</i> -ciclopropil-3-(4-hidroxi-4-metil-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida (Isómero mayoritario)	(Isómero mayoritario)
	<i>N</i> -ciclopropil-3-(4-hidroxi-4-metil-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida (Isómero minoritario)	(Isómero minoritario)
	<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-3-(4-hidroxi-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida	
15	<i>N</i> -ciclopropil-4-metil-3-(4-(2-morfolinoetoxi)-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida	
	<i>N</i> -ciclopropil-4-metil-3-(4-morfolino-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida (Isómero mayoritario)	
	<i>N</i> -ciclopropil-4-metil-3-(4-morfolino-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida (Isómero minoritario)	
	<i>N</i> -ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(4-morfolino-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida (Isómero mayoritario)	(Isómero mayoritario)
20	<i>N</i> -Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-6'-il)benzamida	
	3-(5'-Cloro-2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)- <i>N</i> -ciclopropil-benzamida	
	<i>N</i> -Ciclopropil-3-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-4-metilbenzamida	
	<i>N</i> -Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo-[3,2-b]piridin]-6'-il)benzamida	
	<i>N</i> -Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2,2',3,5,6-hexahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo-[3,2-b]piridin]-6'-il)benzamida	
25	Hidrocloruro de <i>N</i> -ciclopropil-3-(4,4-difluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]-6'-il)-4-metilbenzamida	
	<i>N</i> -ciclopropil-4-metil-3-(4-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]-6'-il)benzamida (Isómero mayoritario)	
30	<i>N</i> -ciclopropil-4-metil-3-(4-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]-6'-il)benzamida (Isómero minoritario)	
	<i>N</i> -Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[3,2-c]piridin]-6'-il)benzamida	
	<i>N</i> -Ciclopropil-4-metil-3-(6'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopentano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-2'-il)benzamida	
	6'-(2-Metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona	
	6'-(2-Metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona	
35	6'-(2-Metil-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona	
	6'-(5-(5-Ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona	
	6'-(2-Metil-5-(5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona	
	3,3-Dimetil-6-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)indolin-2-ona	
	6-(2-Metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro [indolin-3,4'-piran]-2-ona	
40	1'-(4-Clorofenil)-6-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro [indolin-3,4'-piperidin]-2-ona	

- 6-[3-Fluoro-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[indol-3,4'-piran]-2(1H)-ona
 Cloruro de hidrógeno de 6'-[2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona
- 4,4-Difluoro-6'-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
 5 4-hidroxi-6'-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
 6'-(3-fluoro-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
 6'-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2-morfolinoetoxi) espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
 6-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-(metilsulfonil)espiro [indolin-3,4'-piperidin]-2-ona
 6-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-tosilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona
 10 6'-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-morfolinoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
 6'-(2-Metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona
 6'-(2-Metil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona
 4,4-Difluoro-6'-(2-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)espiro-[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
 4-hidroxi-6'-(2-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)espiro [ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
 15 6'-(5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilfenil)-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
 6'-(2-Metil-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona
 6'-(2-Metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona
 6-[2-Metil-5-(2-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indol-3,4'-piran]-2(1H)-ona
 6-(2-metil-5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro-[indolin-3,4'-piran]-2-ona
 20 Son de excepcional interés:
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-6'-il)benzamida
 N-(Isoxazol-3-il)-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
 N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
 25 3-(3,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-N-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-6-il)benzamida
 N-Isoxazol-3-il-4-metil-3-(2-oxo-1,2,2',3',5',6'-hexahidroespiro[indol-3,4'-piran]-6-il)benzamida
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-tiopiran]-6-il)benzamida
 30 N-Ciclopropil-3-(4,4-difluoro-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida
 3-(4,4-Difluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-indol]-6'-il)-N-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida
 N-ciclopropil-3-(4-hidroxi-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida
 N-ciclopropil-3-(4-hidroxi-4-metil-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida
 N-ciclopropil-4-metil-3-(4-morfolino-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
 35 N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(4-morfolino-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida (Isómero mayoritario)
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-6'-il)benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo-[3,2-*b*]piridin]-6'-il)benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2,2',3,5,6-hexahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo-[3,2-*b*]piridin]-6'-il)benzamida

Hidrocloruro de *N*-ciclopropil-3-(4,4-difluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-*b*]piridina]-6'-il)-4-metilbenzamida

5 *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-*b*]piridina]-6'-il)benzamida

N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[3,2-*c*]piridin]-6'-il)benzamida

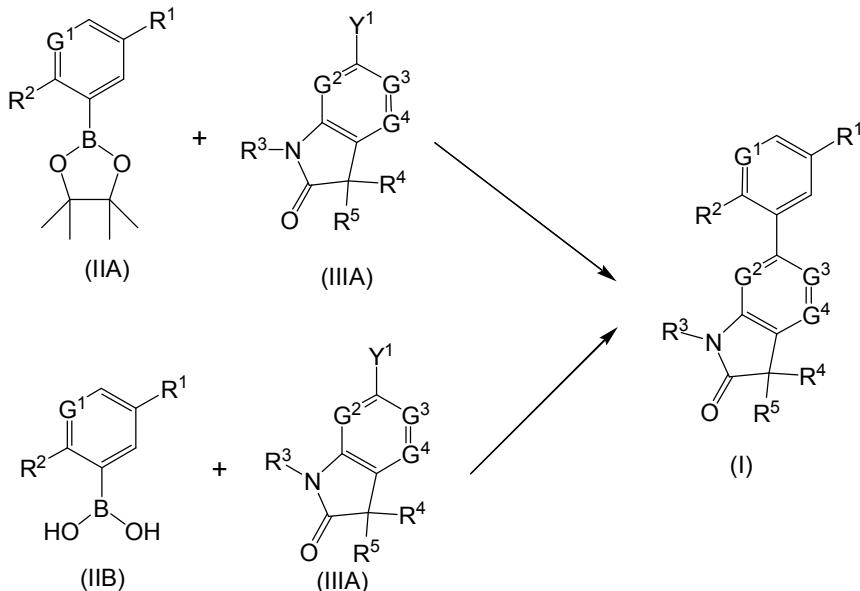
6-(2-Metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro [indolin-3,4'-piran]-2-ona

4,4-Difluoro-6'-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

10 4-hidroxi-6'-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

4-hidroxi-6'-(2-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)espiro [ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

De acuerdo con una característica de la presente invención, se pueden preparar compuestos de fórmula general (I) por la siguiente ruta de síntesis que se ilustra en la Figura 1.



15

FIGURA 1

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener acoplando un derivado halo adecuado (IIIA), con el boronato de fórmula (IIA) correspondiente o ácido bórico de fórmula (IIB), usando una reacción de tipo Suzuki (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457). Tales reacciones pueden estar catalizadas por un catalizador de paladio adecuado tal como complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1), en un disolvente como 1,4-dioxano, en presencia de una base como carbonato de cesio acuoso, a una temperatura que varía de 80-120 °C.

20

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar siguiendo el esquema representado en la Figura 2, haciendo reaccionar derivados halo de fórmula (IIC) con boratos de fórmula (IIIB), siguiendo el mismo procedimiento de síntesis que se ha descrito antes.

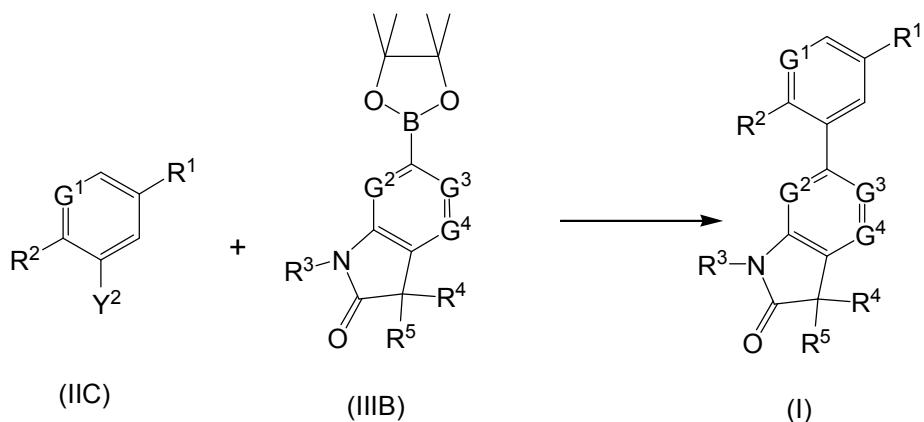
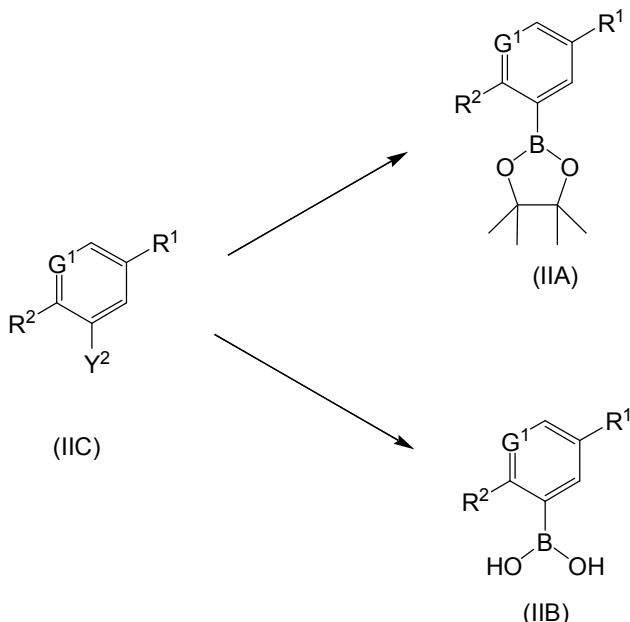


FIGURA 2

Los compuestos intermedios de fórmulas (IIA) y (IIB) se pueden obtener a partir de los derivados halo de fórmula (IIC) siguiendo el esquema de síntesis representado en la Figura 3.



5

FIGURA 3

Los boratos de fórmula general (IIA) se pueden obtener a partir de derivados halo de fórmula general (IIC), en la que R¹, R² y G¹ son como se han descrito antes e Y² representa un átomo de halógeno como un átomo de yodo, con un reactivo adecuado como bis(pinacolato)diboro en presencia de una base adecuada como acetato potásico y un catalizador de paladio como complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) con diclorometano (1:1) en un disolvente orgánico aprótico como N,N'-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a una temperatura que varía de 80 a 120 °C.

15 Los ácidos bóricos de fórmula general (IIB) se pueden sintetizar por adición de un reactivo organometálico adecuado como cloruro de isopropilmagnesio a una solución de (IIC) en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano a temperaturas que varían de -78 °C hasta temperatura ambiente, seguido por la adición de un alquilborato adecuado como borato de triisopropilo y dejando que la reacción transcurra a temperaturas que varian de -78 °C hasta temperatura ambiente.

20 En el caso particular en el que R¹ represente un grupo de fórmula -CO-NHR⁶, en la que R⁶ es como se ha definido antes, los intermedios de fórmula (IIA¹) se pueden preparar siguiendo el esquema de síntesis que se representa en la Figura 4.

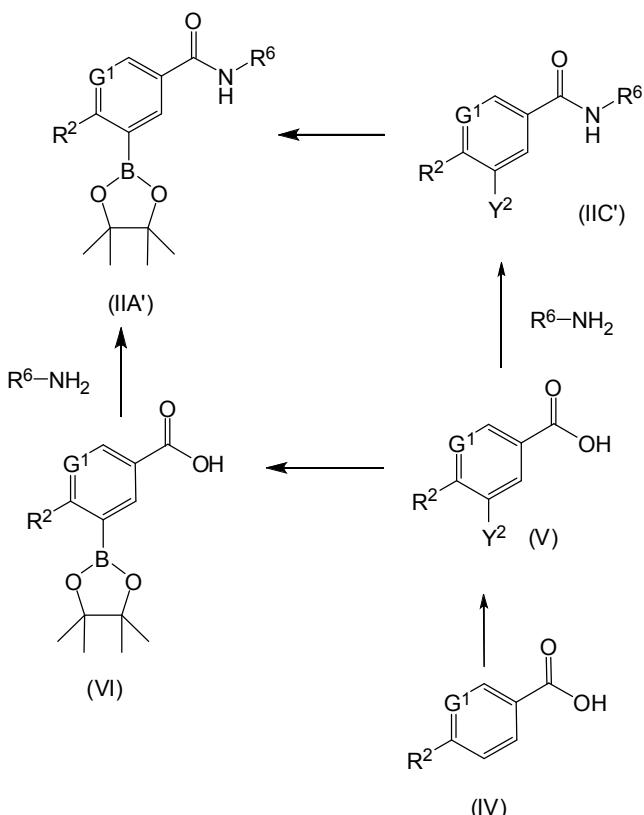


FIGURA 4

Los compuestos del tipo (V), en la que Y² es un átomo de halógeno, están disponibles de forma comercial o se pueden preparar a partir del derivado ácido carboxílico correspondiente (IV) usando una fuente de halógeno adecuada como una N-halo succinimida o halógeno divalente elemental en presencia de un ácido fuerte como ácido trifluorometanosulfónico o ácido sulfúrico a una temperatura que varía de 0 °C hasta temperatura ambiente.

5 Los compuestos de fórmula (V) se pueden transformar en las amidas correspondientes (IIC') mediante formación del cloruro de ácido correspondiente con un agente de cloración como cloruro de tionilo en un disolvente como tolueno a 100 °C seguido por la adición de las aminas correspondientes R⁶-NH₂ en presencia de una base adecuada como carbonato sódico a temperatura ambiente.

10 Los compuestos de fórmula (V) se pueden transformar en las amidas de fórmula (IIA') por tratamiento del ácido carboxílico correspondiente (V) con un agente activador adecuado como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, en presencia de una base orgánica adecuada como diisopropiletilamina en un disolvente aprótico polar como N,N'-dimetilformamida a temperatura ambiente seguido por la adición de una amina adecuada R⁶-NH₂.

15 De forma alternativa, se pueden obtener amidas de fórmula (IIC') por tratamiento del ácido carboxílico correspondiente (V) con un reactivo adecuado tal como bis(pinacolato)diboro en presencia de una base adecuada como acetato potásico y un catalizador de paladio como complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) en un disolvente orgánico aprótico como N,N'-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a una temperatura que varía de 80 a 120 °C.

20 Como alternativa, se pueden preparar amidas de fórmula (IIA') a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes (VI) por tratamiento con un agente activador adecuado tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, en presencia de una base orgánica adecuada como diisopropiletilamina en un disolvente aprótico polar como N,N'-dimetilformamida a temperatura ambiente seguido por la adición de una amina adecuada R⁶-NH₂.

25 En el caso particular en que G₁ sea un átomo de nitrógeno, los intermedios de fórmula (VA) se pueden preparar siguiendo la ruta de síntesis que se representa en la Figura 5.

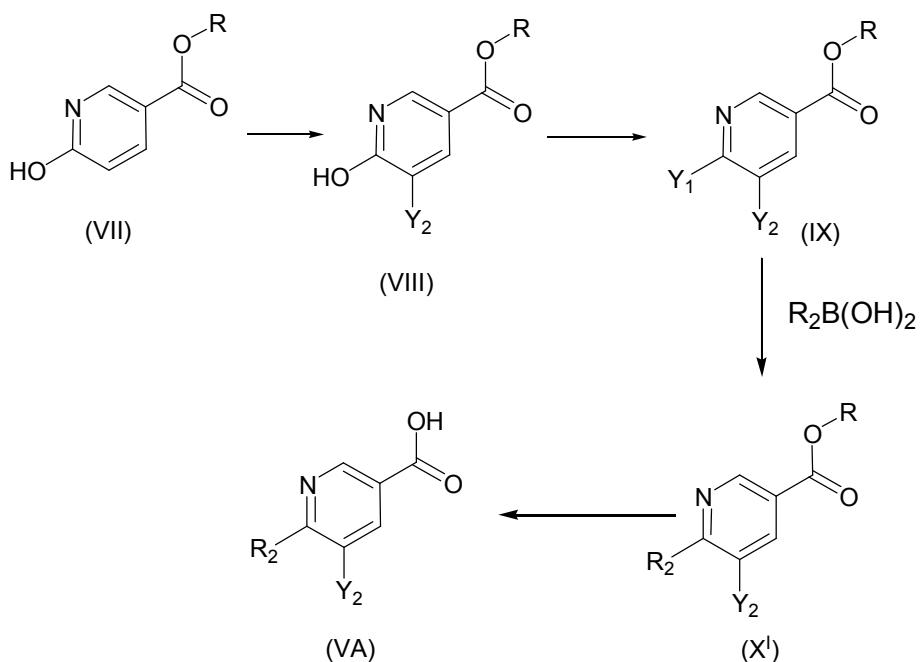


FIGURA 5

- Los intermedios de fórmula (VIII) se preparan a partir de compuestos de fórmula (VII) por tratamiento con un reactivo halogenante electrófilo adecuado como N-bromosuccinimida en un disolvente como N,N'-dimetilformamida a temperatura ambiente. El tratamiento de piridonas de fórmula (VIII) con una fuente halogenante como oxibromuro de fósforo o tribromuro de fósforo o una mezcla de los dos dos reactivos anteriores a temperaturas que varían de 80 a 120 °C proporciona derivados bis-halogenados de fórmula (IX). Los compuestos de fórmula (IX) se pueden transformar en compuestos de fórmula (X^I) usando una reacción de tipo Suzuki (Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457). Tales reacciones se pueden catalizar por un catalizador de paladio adecuado como tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0), en un disolvente como 1,4-dioxano, en presencia de una base como carbonato potásico, a una temperatura que varía de 80-110 °C. Finalmente, los compuestos de fórmula (X^I) se pueden preparar con una base acuosa fuerte como hidróxido sódico en un disolvente como etanol a temperaturas que varían de temperatura ambiente hasta la de refluxo proporcionando ácidos de fórmula (VA).
- En el caso particular en el que R¹ representa un grupo de fórmula -CO-NHR⁶, en la que R⁶ es como se ha definido antes, se pueden preparar intermedios de fórmula (IA^I) siguiendo el esquema de síntesis que se representa en la Figura 6.

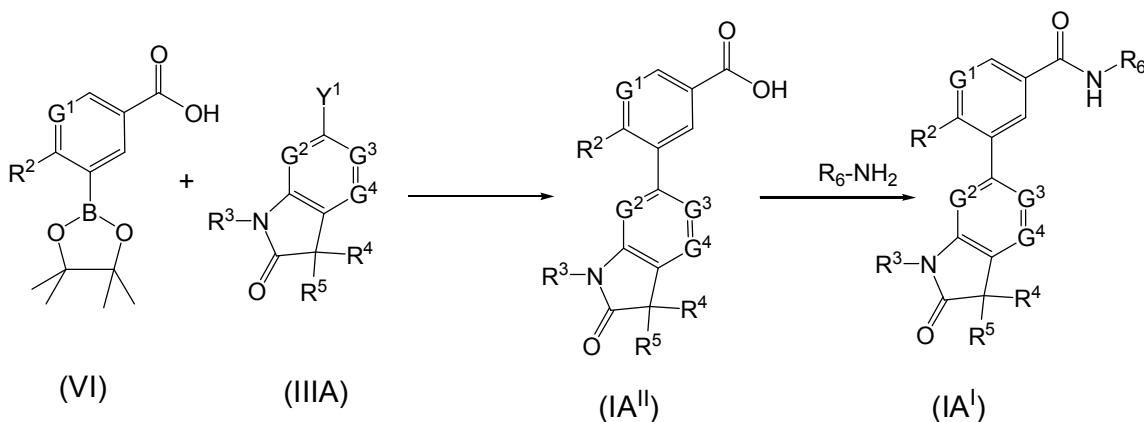


FIGURA 6

- Se pueden obtener compuestos de fórmula (IA^I) por tratamiento del ácido carboxílico correspondiente de fórmula (IA^{II}) con un agente activador adecuado como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, en presencia de una base orgánica adecuada como diisopropiletilamina en un disolvente aprótico polar como N,N'-dimetilformamida a temperatura ambiente seguido por la adición de una amina adecuada R⁶-NH₂.

Los intermedios de fórmula (IA^{II}) se pueden preparar haciendo reaccionar intermedios de fórmula (VI) con intermedios de fórmula (IIIA) siguiendo el mismo procedimiento descrito en la Figura 1 para obtener compuestos de fórmula (I).

En el caso particular en el que R¹ representa un anillo heteroaromático de 5 miembros como se ha definido antes, 5 los intermedios de fórmula (IIC^{II}) se pueden preparar siguiendo la ruta de síntesis que se representa en la Figura 7.

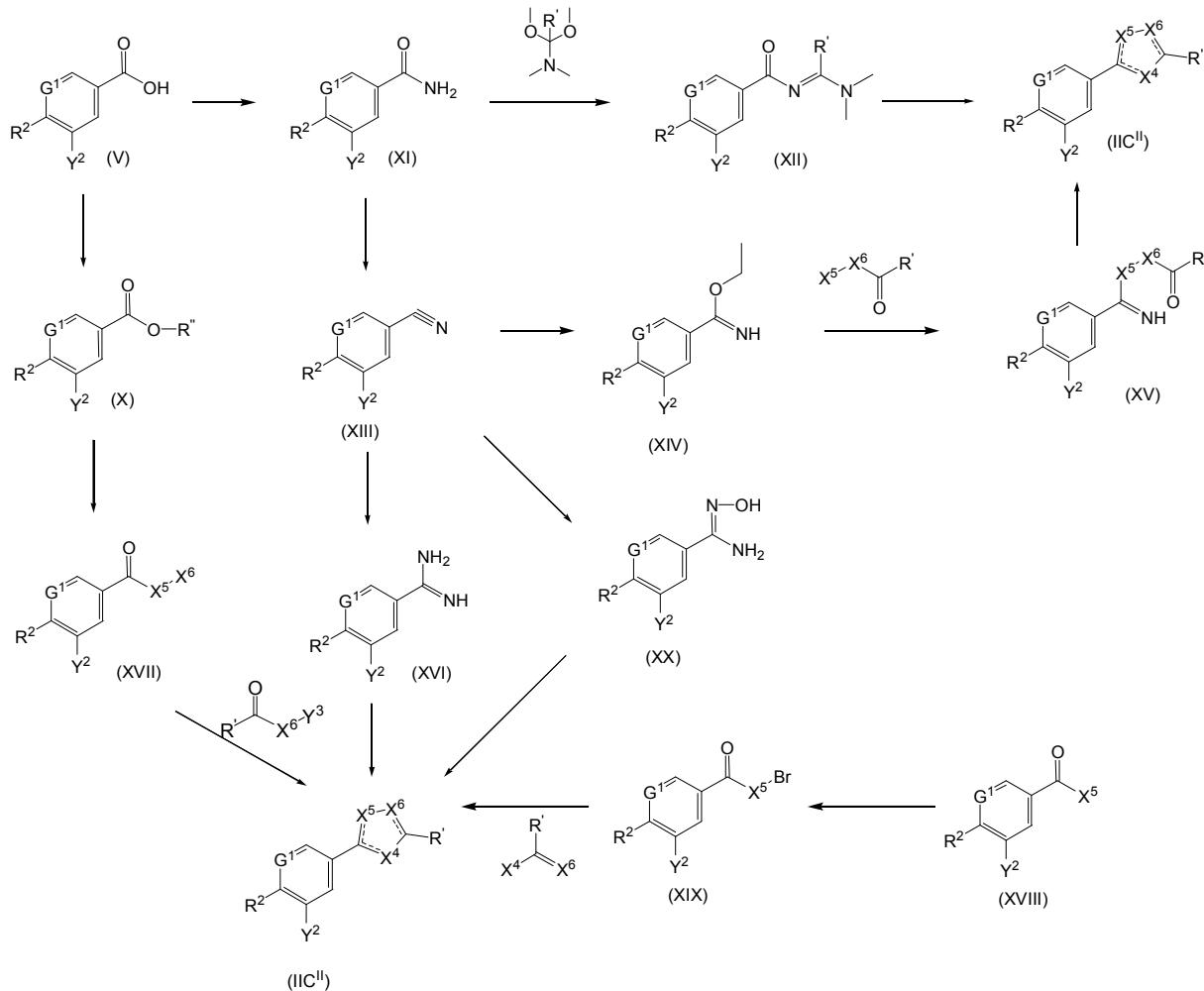


FIGURA 7

Los compuestos de fórmula (XI) se preparan a partir de compuestos de fórmula (V) mediante la activación de un agente activador adecuado como hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, en presencia de 1-hidroxibenzotriazol en un disolvente como N,N'-dimetilformamida a temperatura ambiente seguido por la adición de una fuente de amonio adecuada como amoníaco acuoso concentrado. La reacción de amidas de fórmula (XI) con un derivado acetal adecuado como N,N'-dimetilformamida dimetilacetal o N,N'-dimetilacetamida dimetilacetal a temperaturas que varían de 50 °C a refljo da los derivados correspondientes de fórmula (XII). La reacción de compuestos de fórmula (XII) con hidroxilamina en un disolvente adecuado como etanol a temperaturas que varían de temperatura ambiente a refljo da lugar a derivados de tipo (IIC^{II}) en los que X⁴, X⁵ y X⁶ son todos átomos de nitrógeno. 10 15

Los intermedios de fórmula (XII) también se pueden tratar con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de una base adecuada como hidróxido sódico en un disolvente como ácido acético a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 100 °C dando lugar a derivados de tipo (IIC^{II}) en los que X⁴ y X⁶ son átomos de nitrógeno y X⁵ representa un átomo de oxígeno. 20

Los compuestos de fórmula (XI) también se pueden tratar con un agente deshidratante adecuado como anhídrido 2,2,2-trifluoracético en un disolvente como diclorometano a una temperatura que varía de 0 °C hasta temperatura ambiente dando lugar a intermedios de fórmula (XIII). Los compuestos de fórmula (XIII) reaccionan con alcoholes en presencia de un ácido como ácido clorhídrico en un disolvente adecuado como benceno o un disolvente alcohol a temperaturas que varían de -20 °C a temperatura ambiente dando compuestos de fórmula (XIV). La reacción de compuestos de fórmula (XIV) con un derivado carbohidrazida correspondiente en un disolvente como metanol a 25

temperaturas que varían de temperatura ambiente a 75 °C proporciona compuestos de fórmula (XV). Los intermedios de tipo (XV) pueden ciclarse espontáneamente o se pueden tratar con un agente deshidratante adecuado como oxícloruro de fósforo a temperaturas que varían de 70 a 110 °C proporcionando otra ruta de acceso a derivados de fórmula (IIC^{II}) en la que X⁴, X⁵ y X⁶ son todos átomos de nitrógeno.

- 5 Una ruta de síntesis alternativa para obtener compuestos de tipo (IIC^{II}) consiste en la formación de derivados amidina intermedios de fórmula (XVI), por ejemplo, por adición de bis(trimetilsilil)amida de litio a intermedios de fórmula (XIII) en un disolvente como tetrahidrofurano a una temperatura que varía de -40 °C a 10 °C seguido por la adición de ácido clorhídrico a 0 °C. Tales intermedios de fórmula (XVI) se pueden transformar a (IIC^{II}), en la que X⁴ y X⁵ son átomos de nitrógeno y X⁶ es un átomo de carbono, mediante adición de una 2-halocetona como 1-cloropropan-2-ona en un disolvente como tetrahidrofurano en presencia de una base adecuada como bicarbonato potásico a temperaturas que varían de temperatura ambiente a reflujo.

Siguiendo otra vía de síntesis, los compuestos de fórmula (VI) se pueden transformar en derivados éster de fórmula (X) por ejemplo, por tratamiento con el alcohol correspondiente en presencia de un catalizador ácido adecuado como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico a temperaturas que varían de temperatura ambiente a reflujo. Los ésteres de fórmula (X) se pueden tratar con hidrato de hidrazina en un disolvente como etanol a temperaturas que varían de temperatura ambiente a reflujo dando hidrazidas de fórmula (XVII) que se pueden transformar en compuestos de fórmula (IIC^{II}), en la que X⁵ y X⁶ son átomos de nitrógeno y X⁴ es un átomo de oxígeno, por tratamiento con un orto-éster de trialquilo como ortoacetato de trietilo en un disolvente como ácido acético a temperaturas que varían de 70 °C a 150 °C o mediante adición del cloruro de ácido correspondiente y una base como trietilamina en un disolvente inerte como diclorometano a una temperatura que varía de 0 °C hasta temperatura ambiente seguido por ciclación de la hidrazida intermedia con un agente deshidratante como oxícloruro de fósforo a temperaturas que varían de 70 a 110 °C.

En otra ruta de síntesis, el tratamiento de compuestos de fórmula (XVIII) con un agente de bromación como bromo molecular en un disolvente halogenado como cloroformo a temperatura ambiente proporciona compuestos de fórmula (XIX), que se pueden transformar a compuestos de fórmula (IIC^{II}), en la que X⁴ y X⁶ son átomos de nitrógeno y X⁵ es un átomo de carbono. Dicha transformación se puede llevar a cabo por tratamiento de intermedios de fórmula (XIX) con un derivado amidina correspondiente en presencia de una base como bicarbonato potásico en una mezcla disolvente adecuada como tetrahidrofurano y agua a temperaturas que varían de temperatura ambiente a reflujo.

30 Finalmente, se pueden tratar derivados nitrilo de fórmula (XIII) con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de una base como acetato sódico o hidróxido sódico en un disolvente como etanol acuoso a temperatura que varía de temperatura ambiente a reflujo dando compuestos de fórmula (XX) que se pueden transformar en compuestos de fórmula (IIC^{II}), en la que X⁴ y X⁵ son átomos de nitrógeno y X⁶ es un átomo de oxígeno, por tratamiento con un orto-éster de trialquilo como ortoacetato de trietilo en un disolvente como ácido acético a temperaturas que varían de 70 °C a 150 °C o mediante adición del cloruro de ácido correspondiente y una base como trietilamina en un disolvente inerte como diclorometano a una temperatura que varía de 0 °C hasta temperatura ambiente.

Los intermedios de fórmula (IIIA), (IIIA¹) y (IIIB) se pueden obtener como se describe en el siguiente esquema de síntesis ilustrado en la Figura 8.

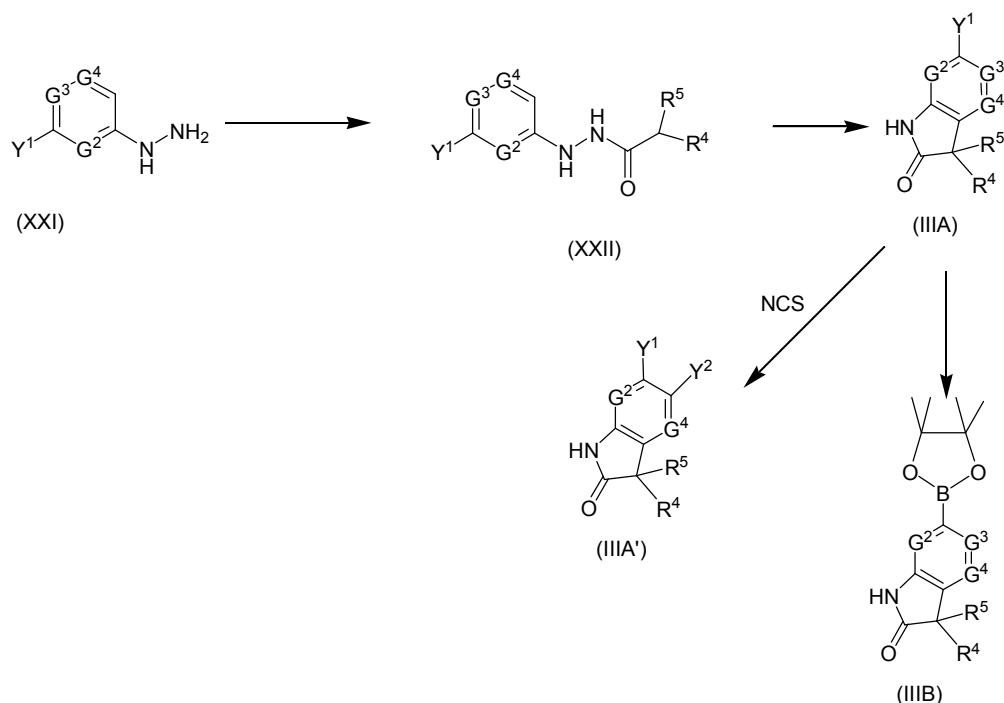


FIGURA 8

- El tratamiento de hidrazinas de fórmula (XXI), en la que Y^1 representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo, con un cloruro o anhídrido de ácido adecuado en presencia de una base como trietilamina en un disolvente como diclorometano a una temperatura que varía de -40 °C hasta temperatura ambiente da intermedios de fórmula (XXII), en la que R^4 y R^5 son como se han descrito antes. Los derivados de fórmula (XXII) se ciclan, tras el tratamiento con una base adecuada como hidruro de calcio u óxido de calcio (II) bien sin disolvente o con un disolvente inerte adecuado de alto punto de ebullición como quinolina o tetralina a temperaturas que varían de 200 – 280 °C, dando intermedios de fórmula (IIIA).
- 5 10 15 20 De una forma alternativa, los intermedios de fórmula (IIIA) también se pueden preparar a partir de intermedios de fórmula (XXIII) siguiendo el esquema de síntesis representado en las figuras 9 y 10.
- En el caso particular en el que G^3 es un grupo $-CCl=$, los intermedios de fórmula (IIIA) se pueden transformar en los derivados correspondientes de fórmula (IIIA'), en la que Y^2 es un átomo de halógeno como un átomo de flúor o cloro, por tratamiento de (IIIA) con un agente halogenante electrófilo adecuado como N-clorosuccinimida en un disolvente como cloroformo a temperatura de reflujo.
- En el caso particular en el que R^4 y R^5 forman juntos el anillo heterocíclico como se ha definido antes, los intermedios de fórmula (IIIA^{II}) se pueden preparar siguiendo la ruta de síntesis que se representa en la Figura 9.

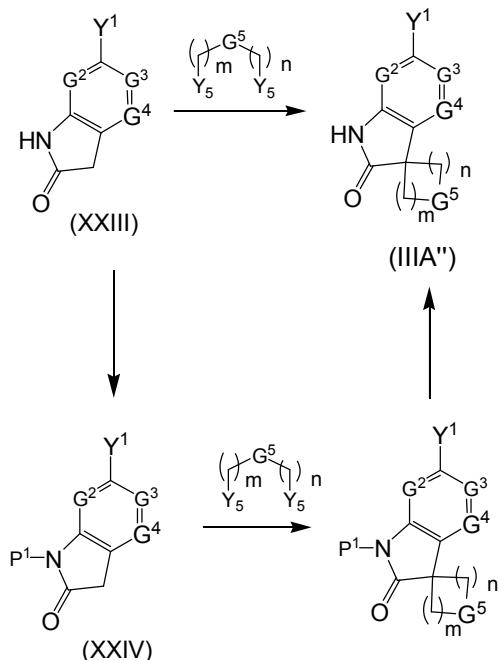


FIGURA 9

Los intermedios (IIIA'') se pueden obtener por reacción de los compuestos de fórmula (XXIII) con una base adecuada como butil litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, carbonato de cesio o bis(trimetilsilil)amida de sodio, posiblemente en presencia de un agente aditivo como *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina en un disolvente como tetrahidrofurano o *N,N*'-dimetilformamida a una temperatura que varía de -78 °C hasta temperatura ambiente seguido por adición de un derivado dihalo correspondiente y luego dejando que la reacción transcurra a temperaturas que varían de -78 °C hasta temperatura ambiente. De forma alternativa, los compuestos de fórmula (XXIII) se pueden convertir primero en un intermedio de fórmula (XXIV) en la que P1 representa un grupo protector adecuado como *terc*-butoxicarbonilo (BOC). El tratamiento de compuestos de fórmula (XXIV) con un derivado dihalo siguiendo las condiciones que se han descrito antes seguido por la posterior desprotección con un reactivo adecuado proporciona compuestos de fórmula (IIIA'').

En el caso particular en el que ambos R^4 y R^5 representan un grupo metilo, los intermedios de fórmula (IIIA^{XIV}) y (IIIA^{XV}) se pueden preparar siguiendo la ruta de síntesis representada en la Figura 10.

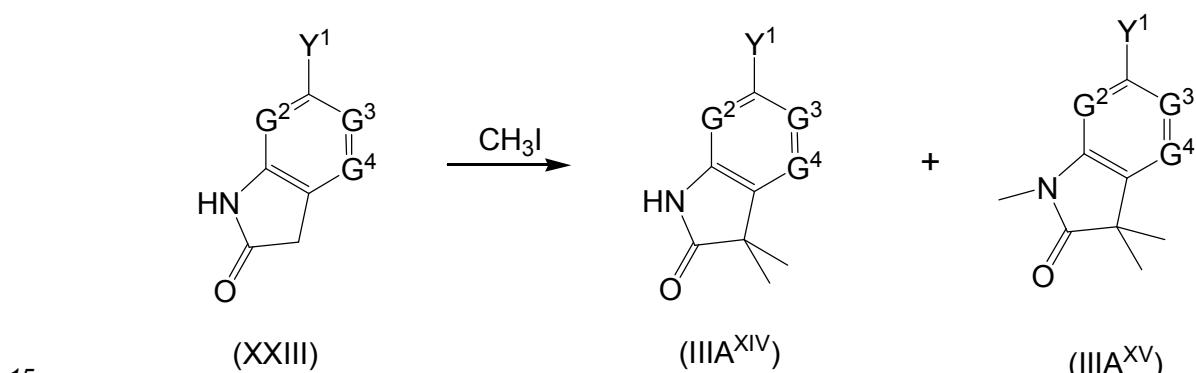


Figura 10

Los intermedios de fórmula (IIIA^{XIV}) y (IIIA^{XV}), en las que Y^1 , G^2 , G^3 y G^4 son como se han descrito antes, se pueden preparar siguiendo el mismo procedimiento de síntesis que se ha descrito para la Figura 9 para obtener intermedios de fórmula (IIIA) a partir de intermedios de fórmula (XXIII). En este caso particular, el haloderivado añadido es yodometano.

En el caso particular en el que el grupo espiroalquilo representa un resto ciclohexilo 4-sustituido, las rutas de síntesis para preparar los compuestos intermedios de fórmula (IIIA^{III} a IIIA^{IX}) se representan en la Figura 11.

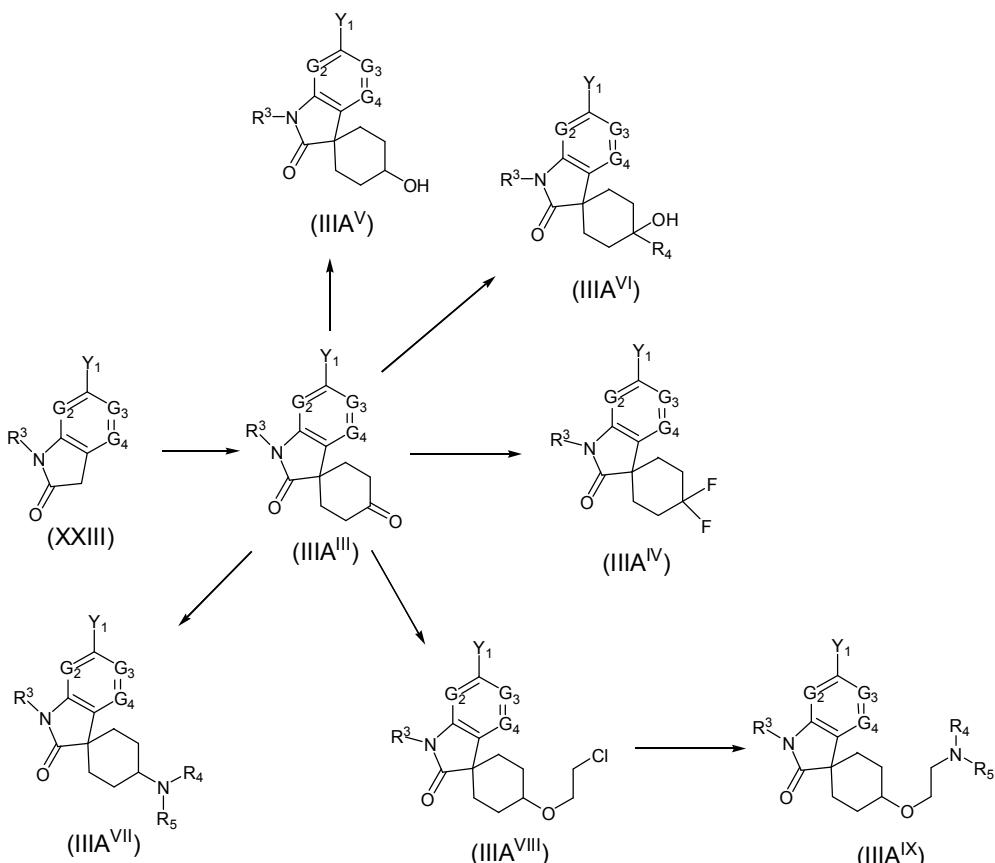


FIGURA 11

- 5 Los compuestos de fórmula (XXIII) se pueden tratar con acrilato de metilo en presencia de una base adecuada como *terc*-butóxido potásico en un disolvente como dimetilsulfóxido dando, después de hidrólisis con agua, derivados ciclohexanona de fórmula (IIIA^{III}). Estos derivados se pueden transformar en compuestos difluoro de fórmula (IIIA^{IV}) por tratamiento con un reactivo adecuado como trifluoruro de (dieliamino) azufre en un disolvente como diclorometano a temperatura ambiente.
- 10 En otra ruta de síntesis, se pueden tratar compuestos de fórmula (IIIA^{III}) con un agente reductor en un disolvente orgánico adecuado como alcohol metílico o tetrahidrofurano a temperaturas que varían de -78 °C a temperatura ambiente dando alcoholes de fórmula (IIIA^V) como mezclas de isómeros.

- Como alternativa, se pueden tratar compuestos de fórmula (IIIA^{III}) con un reactivo organometálico como metil litio en un disolvente como tetrahidrofurano a temperaturas que varían de -78 °C a reflujo, proporcionando alcoholes de fórmula (IIIA^{VI}).

- 20 Todavía en otra ruta de síntesis, se pueden transformar compuestos de fórmula (IIIA^{III}) a compuestos de fórmula (IIIA^{VII}) usando las condiciones convencionales para aminación reductora usando una amina (R₄R₅NH) como morfolina en presencia de un agente reductor como triacetoxiborohidruro sódico en un disolvente como 1,2-dicloroetano en presencia de un ácido como ácido acético a temperaturas que varían de 0 °C a temperatura ambiente.

- Finalmente, se pueden transformar compuestos de fórmula (IIIA^{III}) a intermedios de tipo (IIIA^{VIII}) por tratamiento de compuestos de fórmula (IIIA^{III}) con 2-cloroetanol en presencia de un ácido como ácido metanosulfónico en un disolvente como diclorometano/tolueno a temperatura ambiente seguido por tratamiento del compuesto intermedio con un agente reductor como borohidruro de cinc en presencia de cloruro de trimetilsililo en un disolvente como diclorometano o éter dietílico dando compuestos de fórmula (IIIA^{VIII}). Los compuestos de fórmula (IIIA^{VIII}) se pueden convertir a compuestos de fórmula (IIIA^{IX}) por tratamiento de (IIIA^{VIII}) con una amina (R₄R₅NH) como morfolina en presencia de un agente activador como yoduro sódico en un disolvente como N,N'-dimetilformamida a temperaturas que varían de temperatura ambiente a reflujo.

En el caso particular de compuestos de fórmula (IIIA^{XI}) y (IIIA^{XIII}) la síntesis se muestra en la Figura 12.

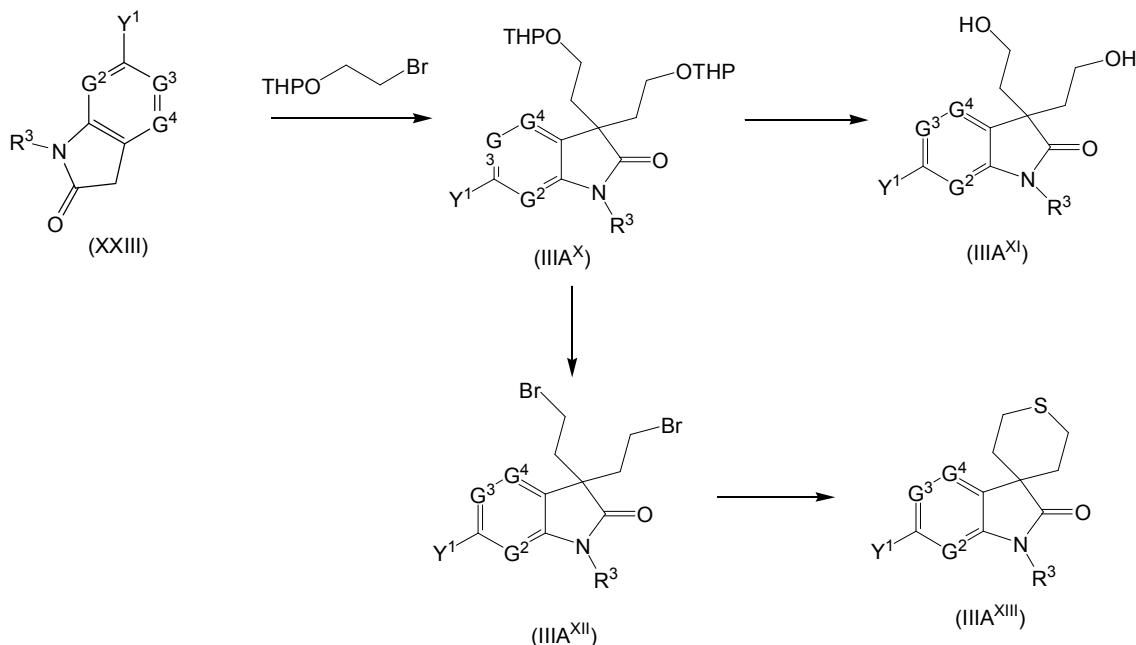


FIGURA 12

Los intermedios de fórmula (XXIII) se transforman a intermedios (IIIA^X) por tratamiento con una base adecuada como *terc*-butóxido potásico en un disolvente como tetrahidrofurano seguido por adición de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano a una temperatura de -75 °C hasta temperatura ambiente. El tratamiento de intermedios (IIIA^X) con un medio ácido adecuado como ácido clorhídrico en 1,4-dioxano a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 60 °C da lugar a compuestos de fórmula (IIIA^{XI}).

5 Como alternativa, los compuestos de fórmula (IIIA^X) se pueden transformar a compuestos de fórmula (IIIA^{XII}) mediante adición de bromo a una solución de (IIIA^X) y trifenilfosfina en un disolvente adecuado como diclorometano a una temperatura que varía de 0 °C hasta temperatura ambiente. El tratamiento de compuestos de fórmula (IIIA^{XII}) con sulfuro sódico en un disolvente como N,N'-dimetilformamida a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 50 °C da lugar a intermedios de fórmula (IIIA^{XIII}).

10 Los compuestos intermedios de fórmula (XXIII) se pueden preparar siguiendo la ruta de síntesis representada en la Figura 13.

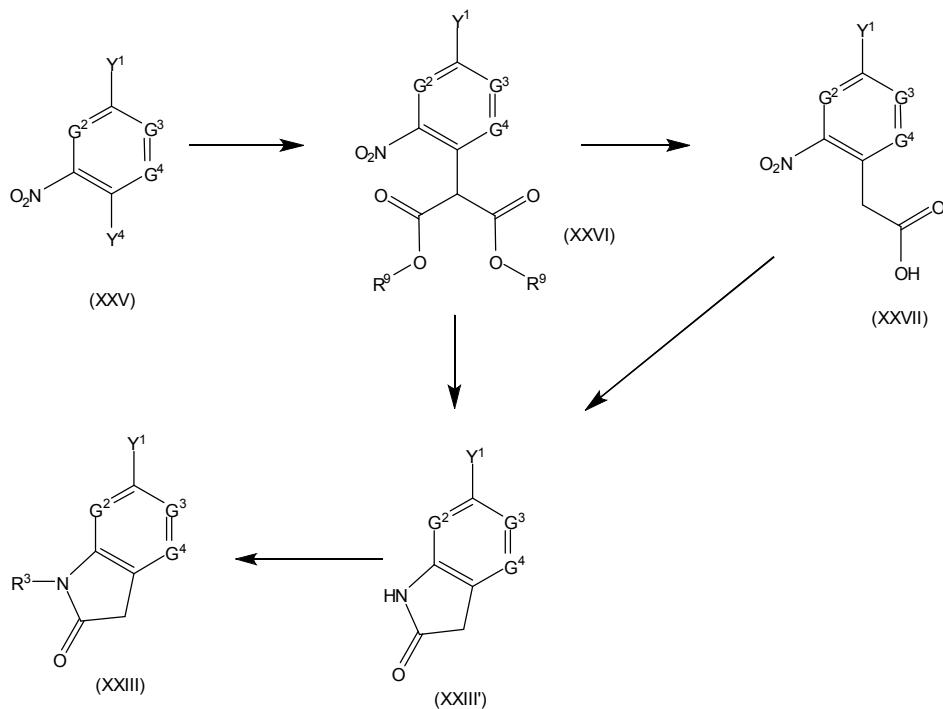


FIGURA 13

Nitroderivados de fórmula (XXV), en la que Y⁴ representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o flúor, reaccionan con sales malonato de alquilo, preparadas por tratamiento del malonato de alquilo correspondiente con una base adecuada con hidruro sódico en un disolvente apropiado como 1,2-dimetoxietano o N,N'-dimetilformamida a una temperatura que varía de 10 a 80 °C, dando los intermedios correspondientes de fórmula (XXVI). El tratamiento de derivados de fórmula (XXVI) con un ácido mineral orgánico como ácido clorhídrico acuoso en un disolvente adecuado como dimetilsulfóxido a temperaturas que varían de 20-130 °C, da derivados ácido carboxílico de fórmula (XXVII). Los derivados de ambas fórmulas (XXVI) y (XXVII) se pueden convertir en derivados oxindol de fórmula (XXIII)¹ por tratamiento con un agente reductor adecuado como polvo de hierro en un disolvente como etanol/ácido clorhídrico acuoso o ácido acético a temperaturas que varían de 80 -150 °C.

En el caso particular en el que G^4 representa un grupo $-CH$, los intermedios de fórmula $(IIIA^X)$ se pueden preparar siguiendo el esquema representado en la Figura 14.

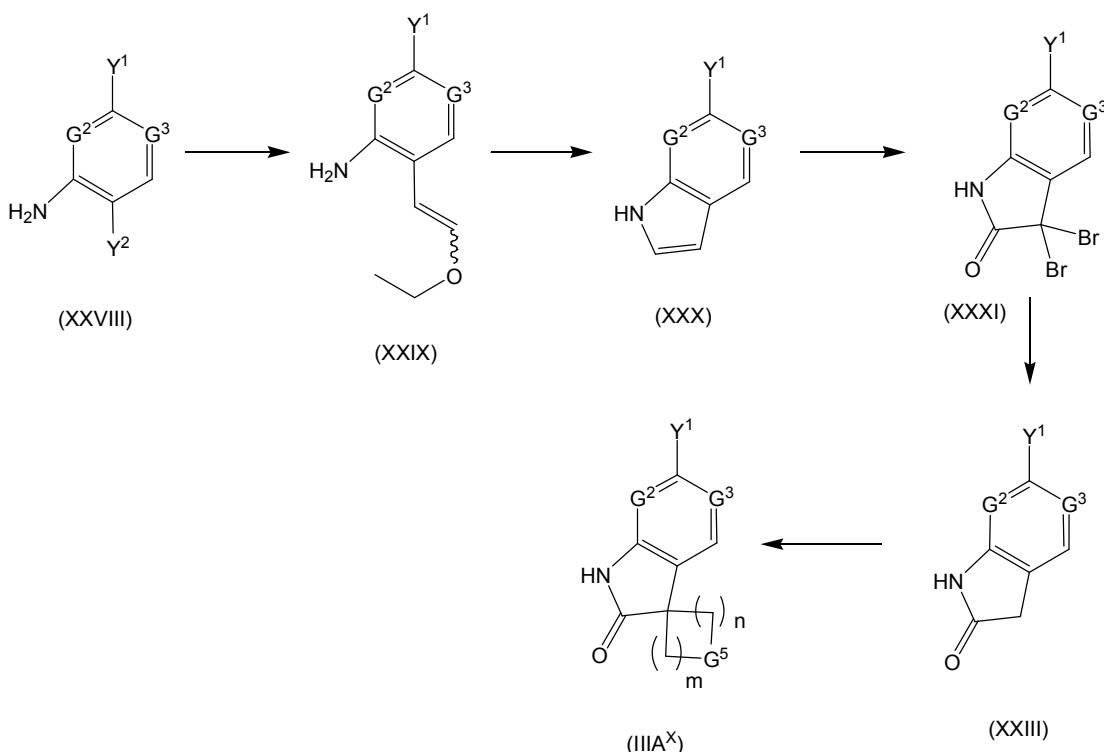


FIGURA 14

- Los compuestos de fórmula (XXVIII), en la que Y¹ representa un átomo de halógeno como un átomo de cloro e Y² representa un átomo de halógeno como un átomo de yodo o un átomo de bromo, se pueden hacer reaccionar con tris[(E)-2-etoxyvinil]borano o (Z)-tributil(2-etoxyvinil)estannano, en presencia de un catalizador de paladio adecuado como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano o tolueno a temperaturas que varían de 70 °C a temperatura de refluxo dando los intermedios correspondientes de fórmula (XXIX). El tratamiento de intermedios (XXIX) con un medio ácido apropiado como ácido clorhídrico acuoso en un disolvente como metanol a temperaturas que varían de temperatura ambiente a refluxo da derivados ciclados de fórmula (XXX).
- 5 Estos intermedios se pueden convertir en intermedios de oxindol bromados de fórmula (XXXI) con un agente de bromación como perbromuro hidrobromuro de piridinio en un disolvente como alcohol *terc*-butílico a temperatura ambiente a 40 °C. El tratamiento de intermedios (XXXI) con un agente reductor apropiado como polvo de cinc en un disolvente como ácido acético da lugar a intermedios de fórmula (XXIII), que se pueden convertir seguidamente en compuestos de fórmula (IIIA^X) por tratamiento con una base adecuada como butil litio, bis(trimetilsilil)amida de litio o bis(trimetilsilil)amida de sodio posiblemente en presencia de un aditivo como N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina en un disolvente inerte como tetrahidrofurano a una temperatura que varía de -78 °C hasta temperatura ambiente seguido por la adición de un derivado dihalo correspondiente y luego dejar que la reacción transcurra a temperaturas que varían de -78 °C hasta temperatura ambiente.
- 10 15 En un caso particular, la ruta de síntesis que se muestra en la Figura 15 se puede usar para preparar compuestos de fórmula general (IA^{IV}).

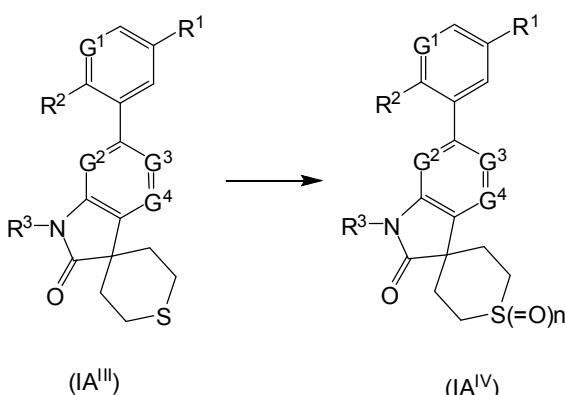


FIGURA 15

Los compuestos de fórmula (IA^{III}) se pueden convertir a los compuestos correspondientes de fórmula (IA^{IV}), en la que n =1 ó 2, mediante adición de un agente oxidante adecuado como ácido 3-cloroperbenzoico o peryodato sódico en un disolvente como diclorometano o alcohol metílico a temperatura ambiente.

ENSAYO BIOLÓGICO

5 Ensayo de inhibición

El ensayo de actividad enzimática se llevó a cabo en placas de microvaloración de 96 pocillos (Corning, número de catálogo # 3686) usando un volumen total de 50 µl de un tampón de ensayo compuesto por HEPES 50 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, Na₃VO₄ 1,75 mM.

Se preincubaron diversas concentraciones de compuesto de ensayo o controles con vehículo durante una hora con 0,055 µg/ml de la enzima p38alfa humana (SAPKa) (obtenida de University of Dundee). La reacción se inició mediante la adición de sustrato ATF2 biotinilado y ATP en concentraciones próximas a sus valores de Km (concentración final 0,62µM y 60µM respectivamente) y tuvieron lugar durante una hora a 25°C. La adición de reactivos de detección, estreptavidina -XL665 y anticuerpo anti-fosforesiduo acoplado a criptato de Europio, causó la yuxtaposición del criptato y el fluoróforo XL665, dando lugar a transferencia de energía por fluorescencia (FRET). La intensidad de FRET depende del anticuerpo criptato ligado, que es proporcionar al grado de fosforilación del sustrato. La intensidad de FRET se midió usando un espectrofluorómetro Victor 2V.

Los datos se analizaron por regresión no lineal (ecuación de Hill) para generar una curva dosis-respuesta. El valor calculado de IC₅₀ es la concentración de compuesto de ensayo que causa una reducción del 50% en la intensidad de FRET máxima.

20 La Tabla 1 muestra las actividades del ensayo de inhibición de p38 de algunos de los compuestos de la presente invención.

TABLA 1

Ejemplo	IC ₅₀ p38α (nM)
1	1,3
3	1,4
4	20
6	8,5
7	80
8	10
11	6,3
12	0,2
15	1,2
18	27
19	0,04
22	1,4
23	0,06
27	6,7
29	5,2
31	1
32	1,8
34	1,4

37	0,8
40	1,0
43	5,6
45	62
47	13
51	0,8
52	72
53	7,5
54	18
55	9
59	10
61	8
63	2
65	8
67	4,7
70	32
72	5,6
73	5,7

Se puede apreciar de la Tabla 1 que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Derivados preferidos de espiro[cicloalquil-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona sustituidos de la invención poseen un valor IC_{50} de inhibición de p38 α menor que 100 nM, más preferiblemente menor que 80 nM y, lo más preferiblemente menor que 50 nM.

5

Ensayo funcional

La actividad de los compuestos en la inhibición de la producción de TNF α se midió usando la línea celular monocítica humana THP-1. Para este fin, se sembraron 2×10^5 células/pocillo en placas de 96 pocillos de fondo redondo tratadas con cultivo de tejidos en RPMI (que contenía FCS al 10%, L-Gln 2mM, tampón Hepes 10 mM,

10 piruvato sódico 1 mM, glucosa 4,5 gr/l, HNaCO₃ 1,5 g/l y beta-mercaptopetanol 50 μ M), junto con compuestos en la concentración deseada de ensayo y LPS (Sigma, L2630) en una concentración final de 10 μ g/ml. Los compuestos se suspendieron en DMSO al 100% a una concentración de 1 mM y se realizaron valoraciones de los mismos en diluciones a la décima parte en medio. Los controles incluían solo células y células estimuladas tratadas con la mayor concentración de vehículo (DMSO al 1%). Las células se incubaron durante 5 horas a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Se recuperó el sobrenadante celular por centrifugación y se diluyó cinco veces antes de ensayar en un ELISA de TNF α humano convencional (RnD systems).

15

Los datos se analizaron por regresión no lineal (ecuación de Hill) para generar una curva dosis-respuesta. El valor de IC_{50} calculado es la concentración del compuesto de ensayo que provoca una disminución del 50% en la producción máxima de TNF α .

20 Los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores de la producción de TNF α . Derivados preferidos de la invención poseen un valor de IC_{50} para inhibir la producción de TNF α menor que 100 μ M, preferiblemente menor que 10 μ M, más preferiblemente menor que 1 μ M y lo más preferiblemente menor que 100 nM.

25 Los derivados de espiro[cicloalquil-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona sustituidos de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejoría mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Tales enfermedades son, por ejemplo, artritis reumatoide, lesión por isquemia-reperfusión, isquemia cerebral focal, síndrome agudo coronario, asma, EPOC, enfermedad de Crohn, síndrome del

intestino irritable, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis o mieloma múltiple.

Por consiguiente, los derivados de espiro[cicloalquil-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona sustituidos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sus sales,

5 se pueden usar en un procedimiento de tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprenden administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de derivados de espiro[cicloalquil-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona sustituidos de la invención o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Cuando los derivados de espiro[cicloalquil-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona sustituidos de la invención se usan para enfermedades respiratorias como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar o enfisema,

10 puede ser ventajoso usar los mismos en combinación con otros compuestos activos conocidos por ser útiles en el tratamiento de enfermedades respiratorias como (1) antagonistas de receptores muscarínicos M3, (2) agonistas $\beta 2$, (3) inhibidores de PDE4, (4) corticosteroides, (5) antagonistas de leucotrieno D4, (6) inhibidores de egfr-quinasa, (7) antagonistas del receptor de adenosina A_{2B}, (8) agonistas del receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de syk quinasa, (11) antagonistas de CCR3 y (12) antagonistas de VLA-4.

15 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un derivado de espiro[cicloalquil-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona sustituido de la invención y otro compuesto activo seleccionado de los grupos consistentes en (1) antagonistas de receptores muscarínicos M3, (2) agonistas $\beta 2$, (3) inhibidores de PDE4, (4) corticosteroides, (5) antagonistas de leucotrieno D4, (6) inhibidores de egfr-quinasa, (7) antagonistas del receptor de adenosina A_{2B}, (8) agonistas del receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de syk quinasa, (11) antagonistas de CCR3, (12) antagonistas de VLA-4 y (13) fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) como metotrexato.

Cuando se usan derivados de espiro[cicloalquil-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona sustituidos de la invención para el tratamiento de enfermedades respiratorias como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar y enfisema, puede ser ventajoso usar los mismos en combinación con otros compuestos conocidos por ser útiles en el

25 tratamiento de enfermedades respiratorias tales como (1) antagonistas de receptores muscarínicos M3, (2) agonistas $\beta 2$, (3) inhibidores de PDE4, (4) corticosteroides, (5) antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2, (6) inhibidores de egfr-quinasa, (7) antagonistas de A_{2B}, (8) agonistas del receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de syk quinasa, (11) antagonistas de CCR3 y (12) antagonistas de VLA-4.

20 Cuando los derivados de espiro[cicloalquil-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona sustituidos de la invención se usan para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, fibromialgia, enfermedad inflamatoria del intestino tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, diabetes, glomerulonefritis, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, anemia hemolítica, gastritis autoinmune, neotropenia autoinmune, trombocitopenia, hepatitis activa crónica autoinmune, miastenia grave, enfermedad de Adison, puede ser ventajoso usar los mismos en combinación con otros compuestos activos conocidos por ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como inhibidores de PDE4, antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2, inhibidores de egfr-quinasa, antagonistas de A_{2B}, agonistas del receptor NK1, antagonistas de CCR3, antagonistas de VLA-4 y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD).

30 Ejemplos de antagonistas de M3 adecuados (anticolinérgicos) que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son sales de tiotropio, sales de oxitropio, sales de flutropio, sales de ipratropio, sales de glicopirronio, sales de trospio, revatropato, espatropato, sales 3-[2-hidroxi-2,2-bis(2-tienil)acetoxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabaciclo[2.2.2]octano, sales 1-(2-feniletil)-3-(9H-xanten-9-ilcarboniloxi)-1-azoniabaciclo[2.2.2]octano, sales éster endo-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-ilico del ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-3-carboxílico (DAU-5884), 3-(4-bencílpiperazin-1-il)-1-ciclobutil-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona (NPC-14695), N-[1-(6-aminopiridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-2(R)-[3,3-difluoro-1(R)-ciclopentil]-2-hidroxi-2-fenilacetamida (J-104135), 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-[4(S)-metilhexil]piperidin-4-il]-2-fenilacetamida (J-106366), 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-N-[1-(4-metil-3-pentenil)-4-piperidinil]-2-fenilacetamida (J-104129), 1-[4-(2-aminoethyl)piperidin-1-il]-2(R)-[3,3-difluorociclopent-1(R)-il]-2-hidroxi-2-feniletan-1-ona (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(ciclohexilmetyl)piperidin-3(R)-ilmetil]carbamoi]etil]carbamoi]metil]-3,3-trifenilpropionamida (Banyu CPTP), éster 4-(3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)-2-butínico del ácido 2(R)-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetólico (Ranbaxy 364057), UCB-101333, OrM3 de Merck, sales 7-endo-(2-hidroxi-2,2-difenilacetoxi)-9,9-dimetil-3-oxa-9-azoniaticiclo[3.3.1.0(2,4)]nonano, sales 7-(2-(2-difenilpropioniloxi)-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniaticiclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, sales éster del ácido 9-metil-9H-fluoren-9-carboxílico de 7-hidroxi-7,9,9-trimetil-3-oxa-9-azoniaticiclo[3.3.1.0*2,4*]nonano, las cuales pueden estar todas en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos y, opcionalmente en forma de sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles. Entre las sales se prefieren cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonatos.

35 Ejemplos de agonistas $\beta 2$ adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son: arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol,

mabuterol, meluadrina, metaprotenerol, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reprotoerol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmefamol, salmeterol, sibenadet, sotenerot, sulfonterol, terbutalina, tiaramida, tulobuterol, GSK-597901, milveterol, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, LAS100977, HOKU-81, KUL-1248, carmoterol, indacaterol y 5-[2-(5,6-dietilindan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona, 4-hidroxi-7-[2-[2-[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil] etil]amino}etyl]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-benzoimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[3-(4-metoxibencilamino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-benzoimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol, 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino]etanol, 5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino]etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles y los compuestos reivindicados en las publicaciones de patente mundial números WO2006/122788A1 y WO2007/124898. Cuando los agonistas β_2 están en forma de una sal o derivado, se prefiere particularmente que esté en una forma seleccionada de sales de sodio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos, fumaratos, furoatos, xinafoatos o mezclas de los mismos.

Los siguientes agonistas β_2 son de especial interés para la combinación con los compuestos de fórmula (I): arformoterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, dopexamina, fenoterol, formoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, nolomirol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, (R,R)-formoterol, reprotoerol, ritodrina, rimoterol, salbutamol, salmeterol, sibenadet, sulfonterol, terbutalina, tulobuterol, GSK-597901, milveterol, LAS100977, KUL-1248, carmoterol e indacaterol opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, y opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles.

Son todavía más preferidos los siguientes agonistas β_2 : formoterol, salmeterol y GSK-597901, GSK-159797, indacaterol opcionalmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y mezclas de los mismos y, opcionalmente sus sales de adición de ácidos farmacológicamente compatibles. Son todavía más preferidos salmeterol y formoterol.

Ejemplos de inhibidores de PDE4 adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 en la presente invención son denbufilina, rolipram, cipamfilina, arofilina, filaminast, piclamilast, mesopram, hidrocloruro de drotaverina, lirimilast, cilomilast, oglemilast, apremilast, ácido 6-[2-(3,4-dietoxifenil)tiazol-4-il]piridin-2-carboxílico (tetomilast), (R)-(+)4-[2-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-feniletil]piridina, N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxoacetamida (GSK-842470), 9-(2-Fluorobencil)-N6-metil-2-(trifluorometil)adenina, N-(3,5-Dicloro-4-piridinil)-8-metoxiquinolin-5-carboxamida, N-[9-Metil-4-oxo-1-fenil-3,4,6,7-tetrahidropirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3(R)-il]piridin-4-carboxamida, hidrocloruro de 3-[3-(Ciclopentiloxi)-4-metoxibencil]-6-(etilamino)-8-isopropil-3H-purina, 4-[6,7-Dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)naftalen-1-il]-1-(2-metoxietil)piridin-2(1H)-ona, 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona, cis [4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol, ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT número WO03/097613, WO2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 y WO 2005/123692.

Ejemplos de corticosteroides y glucocorticoides adecuados que se pueden combinar con agonistas β_2 son prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, cipecilato de dexametasona, naflcort, deflazacort, acetato de halopredona, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, triamcinolona acetónico, fluocinolona acetónico, fluocinonida, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, prednicarbato, dipropionato de alclometasona, propionato de Butixocort, RPR-106541, halometasona, suleptanato de metilprednisolona, furoato de mometasona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, propionato de deprodona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, propionato de halobetasol, etabonato de loteprednol, butirato propionato de betametasona, flunisolida, prednisona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato de betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona.

Ejemplos de antagonistas de CysLT1 y/o CysLT2 adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son tomelukast, Ibdilast, pobilukast, pranlukast hidrato, zafirlukast, ritolukast, verlukast, sulukast, tipelukast, cinalukast, iralukast sódico, masilukast, montelukast sódico, 5-[3-[3-(2-quinolinilmetoxi)fenoxi]propil]-1H-tetrazol, sal sódica de (E)-8-[2-[4-[4-(4-fluorofenil)butoxi]fenil]vinil]-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-benzopiran-4-ona, ácido 2-[N-[4-(4-clorofenilsulfonamido)butil]-N-[3-(4-isopropiltiazol-2-ilmetoxi)bencil]sulfamoi]benzoico, ácido (3R,4R)-3-[6-(5-fluorobenzotiazol-2-ilmetoxi)-4-hidroxi-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-ilmetil]benzoico, hidrocloruro del ácido 2-[2-[2-(4-terc-butiltiazol-2-il)benzofuran-5-iloximetil]fenil]acético, 5-[2-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)fenoximeti]bencil]-1H-tetrazol, ácido (E)-2,2-dietil-3-[2-[2-(4-isopropil)tiazolil]etenil]succinanílico; ácido 4-[4-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propilsulfonil]fenil]-4-oxobutírico,

- ácido [[5-[3-(4-acetyl-3-hidroxi-2-propilfenoxi)propil]tio]-1,3,4-tiadiazol-2-il]tio]acético, 9-[4-acetyl-3-hidroxi-2-n-propilfenoxi)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal sódica del ácido 5-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-8-(N,N-dimetilcarbamol)-4,6-ditiaoctanoico; sal sódica del ácido 3-[1-[3-[2-(7-cloroquinolin-2-il)vinil]fenil]-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropilsulfanil]metilsulfanil]propiónico, 6-(2-ciclohexiletíl)-[1,3,4]tiadiazolo[3,2-a]-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-9(1H)-ona, (R)-3-[2-metoxi-4-[N-(2-metilfenilsulfonil)carbamol]bencil]-1-metil-N-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutil)indol-5-carboxamida, MCC-847 (de AstraZeneca), ácido (+)-4(S)-(4-carboxifeniltio)-7-[4-(4-fenoxibutoxi)fenil]-5(Z)-heptenoico y los compuestos reivindicados en la solicitud de patente PCT WO2004/043966A1.
- Ejemplos de inhibidores de egfr-quinasa adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son palifermin, cetuximab, gefitinib, repifermin, hidrocloruro de erlotinib, dihidrocloruro de canertinib, lapatinib y N-[4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoquinolin-6-il]-4-(dimetilamino)-2(E)-butenamida.
- Ejemplos antagonistas del receptor de adenosina A2b adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son CVT-6883 de CV Therapeutics, ácido 4-(1-butylxantin-8-il)benzoico, 8-[1-[3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metil]-1H-pirazol-4-il]-1,3-dipropilxantina, N-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-[5-(1,3-dipropilxantin-8-il)-1-metil-1H-pirazol-3-iloxi]acetamida, 8-[4-[5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metoxi]fenil]-1,3-dipropilxantina, 3-[5-(2-metil-1H-imidazol-1-il)-2-(pirazin-2-ilamino)tiazol-4-il]benzonitrilo, ácido 4-(2,6-dioxo-1-propil-2,3,6,7-tetrahidro-1H-purin-8-il)bencenosulfónico, hidrocloruro de 1-[2-[8-(3-fluorofenil)-9-metil-9H-adénin-2-il]etinil]ciclopentanol, N-(2-acetilfenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantin-8-il)fenoxi]acetamida, N-(4-acetilfenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantin-8-il)fenoxi]acetamida, N-(4-cianofenil)-2-[4-(1,3-dipropilxantin-8-il)fenoxi]acetamida, 4-(3,4-diclorofenil)-5-(4-piridinil)tiazol-2-amina o los compuestos de las solicitudes de patente internacional WO 2005/040155 A1, WO2005/100353 A1, WO2007/039297 A1 y WO2007/017096 A1.
- Ejemplos de antagonistas del receptor NK1 adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son besilato de nolpitantio, dapitant, lanepitant, hidrocloruro de vofopitant, aprepitant, ezlopitant, N-[3-(2-pentilfenil)propionil]-treonil-N-metil-2,3-deshidrotirosil-leucil-D-fenilalanil-alotreonil-asparaginil-serina C-1,7-O-3,1 lactona, 1-metilindol-3-ilcarbonil-[4(R)-hidroxil]-L-prolil-[3-(2-naftil)]-L-alanina N-bencil-N-metilamida, (+)-(2S,3S)-3-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)bencilamino]-2-fenilpiperidina, (2R,4S)-N-[1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoi]-2-(4-clorobencil)piperidin-4-il]quinolina-4-carboxamida, sal bis(N-metil-D-glucamina) del ácido 3-[2(R)-1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)morfolin-4-ilmetil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-fosfínico; sal 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol (1:2) del ácido [3-[2(R)-1(R)-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)-4-morfolinilmetil]-2,5-dihidro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-il]fosfínico, hidrocloruro del 2(S)-óxido de 1'-[2-[2(R)-(3,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)morfolin-2-il]etil]espiro[benzo[c]tiofen-1(3H)-4'-piperidin] y el compuesto CS-003 descrito en Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45 Abst P2664).
- Ejemplos de antagonistas de CRT_{H2} adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son ácido 2-[5-fluoro-2-metil-1-[4-(metilsulfonil)fenilsulfonil]-1H-indol-3-il]acético, Ramatroban, ácido [(3R)-4-(4-clorobencil)-7-fluoro-5-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-3-il]acético y ácido (1R,2R,3S,5S)-7-[2-(5-hidroxibenzotiofen-3-ilcarboxamido)-6,6-dimetilbicielo[3,1,1]hept-3-il]-5(Z)-heptenoico.
- Ejemplos de inhibidores de Syk quinasa adecuados que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son piceatannol, 2-(2-aminoetilamino)-4-[3-(trifluorometil)fenilamino] pirimidin-5-carboxamida, R-091 (de Rigel), R-112 (de Rigel), R-343 (de Rigel), R-788 (de Rigel), bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona, 1-(2,4,6-trihidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etan-1-ona, N-[4-[6-(ciclobutilamino)-9H-purin-2-ilamino]fenil]-N-metilacetamida, dihidrocloruro de 2-[7-(3,4-dimetoxifenil)imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ilamino]piridin-3-carboxamida y AVE-0950 (de Sanofi-Aventis).
- Ejemplos de antagonistas CCR3 que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son 4-[3-[4-(3,4-diclorobencil)morfolin-2(S)-il]metil]ureidometil]benzamida, N-[1(R)-[4-(3,4-diclorobencil)piperidin-1-il]metil]-2-metilpropil]-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, N-[1(S)-[4-(4-clorobencil)piperidin-1-il]metil]-2-hidroxipropil]-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, 3-[3-(3-acetilfenil)ureido]-2-[4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]metil]-N-metilbenzamida, cloruro de 4-(3,4-diclorobencil)-1-metil-1-[3-metil-2(R)-[3-(3,4,5-trimetoxifenil)ureido]-butil]piperidinio, N-[2-[4(R)-(3,4-diclorobencil)pirrolidin-2(S)-il]etil]-2-[5-(3,4-dimetoxifenil)pirimidin-2-ilsulfanil]acetamida, CRIC-3 (de IPF Pharmaceuticals), ácido 2(R)-[1-[1-(2,4-diclorobencil)-4(S)-(3-tienil)pirrolidin-3(S)-il]metil]piperidin-4-ilmetil]pentanoico, ácido 8-[1-(2,4-diclorobencil)-4(S)-(3-tienil)pirrolidin-3(S)-il]metil]-3,3-dipropil-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decano-2(S)-carboxílico, ácido 11-[1-(2,4-diclorobencil)-4(S)-(3-tienil)pirrolidin-3(S)-il]metil]-3,14-dioxa-11-azadiespiro[5,1,5,2]pentadecano-15(S)-carboxílico, W-56750 (de Mitsubishi Pharma), N-[1(S)-[3-endo-(4-clorobencil)-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il]metil]-2(S)-hidroxipropil]-N'-(3,4,5-trimetoxifenil)urea, bencenosulfonato de N-(3-acetilfenil)-N'-(1R,2S)-2-[3(S)-(4-fluorobencil)piperidin-1-il]metil]ciclohexil]urea, yoduro de trans-1-(cicloheptilmetil)-4-(2,7-dicloro-9H-xanten-9-ilcarboxamido)-1-metilpiperidinio, GW-782415 (de GlaxoSmithKline), GW-824575 (de GlaxoSmithKline), N-[1'-(3,4-diclorobencil)-1,4'-bipiperidin-3-il]metil]quinolin-6-carboxamida, fumarato de N-[1-(6-

fluoronaftalen-2-ilmetil)pirrolidin-3(R)-il]-2-[1-(3-hidroxi-5-metilpiridin-2-ilcarbonil)piperidin-4-iliden]acetamida y DIN-106935 (de Bristol-Myers Squibb).

Ejemplos de antagonistas de VLA-4 que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son N-[4-[3-(2-metilfenil)ureido]fenilacetil]-L-leucil-L-aspartil-L-valil-L-prolina,

5 ácido 3(S)-[2(S)-[4,4-dimetil-3-[4-[3-(2-metilfenil)ureido]bencil]-2,5-dioxoimidazolidin-1-il]-4-metilpentanoilamino]-3-fenilpropiónico, ácido 2(S)-(2,6-diclorobenzamido)-3-(2',6'-dimetoxibifenil-4-il)propiónico, RBx-4638 (de Ranbaxy), R-411 (de Roche), RBx-7796 (de Ranbaxy), SB-683699 (de GlaxoSmithKline), DW-908e (de Daiichi Pharmaceutical), RO-0270608 (de Roche), AJM-300 (de Ajinomoto), PS-460644 (de Pharmacopeia) y los compuestos reivindicados en las solicitudes de patente PCT números WO 02/057242 A2 y WO 2004/099126 A1.

10 Ejemplos de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMAR) que se pueden combinar con los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención son auranofina, azatioprina, bucilamina, ciclosporina, iguratimod, leflunomida, metotrexato, pentostatina, hidrocloruro de rimacalib, romazarat, salazodina, sulfasalazina, teriflunomida, 1,1-diÓido de (E)-5-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenciliden)-2-etilisotiazolidina, hidrocloruro de cis-2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-4,5-dihidro-1H-imidazol, ácido 2-[8-[2-[6-(metilamino)piridil-2-iletoxi]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-4-(S)-il]acético, 4-acetoxi-2-(4-metilfenil)benzotiazol, 3-[4-metil-3-[N-metil-N-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]piperidin-1-il]-3-oxopropionitrilo (CP-690550), 3-Desazaadenosina, bencenosulfonato de 6-[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino]-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona (R-406), AD-452 de Sosei, AD-827 de Arakis, BB-2983 de British Biotech, SC-12267 de 4SC, CPH-82 de Conpharm, R-1295 de Roche, R-1503 de Roche e hidrocloruro de N2-[3-[1(S)-(2-fluorobifenil-4-il)etil]isoxazol-5-il]morfolina-4-carboxamidina (SMP-114).

15 Las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de trastornos que son susceptibles de mejoría mediante la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Así, la presente solicitud incluye procedimientos de tratamiento de estos trastornos, así como el uso de combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos, en especial para el tratamiento de artritis reumatoide.

20 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo un derivado espiro[cicloalquil-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona sustituido de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender del 0,001% al 99% en peso, preferiblemente del 0,01% al 90% en peso de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si la dilución se ha hecho antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se preparan en una forma adecuada para administración oral, tópica, inhalada, nasal, rectal, percutánea o inyectable. Las composiciones para administración oral pueden estar en forma de jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada, preparación de disolución rápida y similares. Las composiciones para administración tópica pueden estar en forma de cremas, pomadas, lociones, pulverizadores nasales o aerosoles y similares. Las composiciones para administración por inyección pueden estar en forma de composiciones subcutáneas, intradérmicas, intramusculares o intravenosas. Las composiciones para administración por inhalación pueden estar en forma de un polvo seco, una solución, una dispersión y similares.

25 Los compuestos activos en la combinación, es decir, los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la invención, y el resto de compuestos activos opcionales se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración por separado, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o por una vía diferente.

30 Una ejecución de la presente invención consiste en un kit de partes que comprende los inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de la presente invención junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en combinación con otro compuesto activo útil en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38.

35 Otra ejecución de la presente invención consiste en un envase que comprende inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 de fórmula (I) y otro compuesto activo útil en el tratamiento de una enfermedad respiratoria para el uso simultáneo, concurrente, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria que responde a la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38.

40 Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son bien conocidos *per se* y los excipientes que se usan realmente dependen, entre otros, del procedimiento deseado de administración de las composiciones.

45 Los diluyentes que se pueden usar en la preparación de las composiciones incluyen diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si así se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener, convenientemente, entre 1 y 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo.

50 La composición líquida concebida para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal u otro derivado soluble del compuesto activo junto con, por ejemplo,

sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo de la invención insoluble o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en asociación con agua, junto con un agente de suspensión o un agente aromatizante.

Las composiciones para inyección parenteral se pueden preparar a partir de sales solubles, que se pueden liofilizar o no y que se pueden disolver en un medio acuoso apirógeno u otro fluido apropiado para inyección parenteral.

Las composiciones de polvo seco para liberación tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blíster de, por ejemplo, una hoja de aluminio laminada para usar en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen por lo general una mezcla de polvo para inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa.

El acondicionamiento o envasado de la formulación puede ser adecuado para una administración de dosis unitaria o de multidosis. En el caso de administración multidosis, la formulación puede estar previamente medida o medida en uso. Los inhaladores de polvo seco se clasifican así en tres grupos: dispositivos de (a) dosis unitaria, (b) múltiples dosis unitarias y (c) multidosis.

Para inhaladores de dosis unitaria del primer tipo, las dosis unitarias se han pesado por el fabricante en pequeños recipientes, que en la mayoría de los casos son cápsulas de gelatina dura. Una cápsula tiene que extraerse de una caja separada o recipiente e insertarse en el área de recepción del inhalador. A continuación se tiene que abrir o perforar la cápsula con pasadores o cuchillas con el fin de permitir que parte de la corriente de aire de la inspiración pase a través de la cápsula para arrastrar el polvo o descargar el polvo desde la cápsula a través de estas perforaciones por medio de la fuerza centrífuga durante la inhalación. Después de la inhalación, se deberá retirar de nuevo la cápsula vacía del inhalador. En la mayoría de los casos, es necesario desmontar el inhalador para insertar y retirar la cápsula, que es una operación que puede ser difícil y laboriosa para algunos pacientes. Otros inconvenientes relacionados con el uso de cápsulas de gelatina dura para polvos de inhalación son (a) mala protección frente a la absorción de humedad del aire ambiente, (b) problemas con la apertura o perforación después de que las cápsulas han sido expuestas previamente a humedad relativa extrema, lo que causa fragmentación o indentación y, (c) posible inhalación de fragmentos de la cápsula. Por otro lado, se ha descrito para una serie de inhaladores de cápsula la expulsión incompleta.

Algunos inhaladores de cápsulas tienen un depósito desde el cual pueden transferirse cápsulas individuales a una cámara de recepción, en la que tiene lugar la perforación y vaciado, como se describe en el documento WO 92/03175. Otros inhaladores de cápsulas tienen depósitos giratorios con cámaras para cápsula que se pueden alinear con el conducto de aire para la descarga de la dosis (por ejemplo, documentos WO91/02558 y GB 2242134). Estos comprenden el tipo de inhaladores de múltiples dosis unitarias junto con inhaladores de blíster, que tienen un número limitado de dosis unitarias en el suministro a un disco o en una tira.

Los inhaladores de blíster proporcionan una mejor protección frente a la humedad del medicamento que los inhaladores de cápsulas. El acceso al polvo se consigue perforando la cubierta, así como la lámina del blíster, o separando la lámina de cubierta. Cuando se usa una tira de blíster en lugar de un disco, puede aumentar el número de dosis, pero resulta inconveniente para el paciente reemplazar una tira vacía. Por tanto, dichos dispositivos son con frecuencia desechables con el sistema de dosis incorporado, incluyendo la técnica usada para transportar la tira y abrir las cavidades del blíster

Los inhaladores multidosis no contienen cantidades previamente medidas de la formulación de polvo. Estos consisten en un recipiente relativamente grande y un principio de medida de dosis que debe ser accionado por el paciente. El recipiente tiene múltiples dosis que se aíslan individualmente del resto del polvo por desplazamiento volumétrico. Existen diversos principios de medida de la dosis, incluyendo membranas giratorias (por ejemplo documento EP0069715) o discos (por ejemplo documentos GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 y EP 0674533), cilindros giratorios (por ejemplo documentos EP 0166294; GB 2165159 y WO 92/09322) y troncos de cono giratorios (por ejemplo documento WO 92/00771), teniendo todos cavidades que tienen que llenarse con el polvo del recipiente. Otros dispositivos multidosis tienen placas deslizantes de medida (por ejemplo documentos US 5201308 y WO 97/00703) o émbolos de medida con un rebaje perimetral o local para desplazar un cierto volumen de polvo del recipiente a una cámara de administración o un conducto de aire, por ejemplo, los documentos EP 0505321, WO 92/04068 y WO 92/04928, o placas deslizantes de medida tales como el Genuair® (antes llamado Novolizer SD2FL) que se describe en las siguientes solicitudes de patente: WO 97/000703, WO 03/000325 y WO 03/061742.

Aparte de las aplicaciones a través de inhaladores de polvo seco, las composiciones de la invención se pueden administrar en aerosoles que funcionan a través de gases propulsores o por medio de los denominados atomizadores, a través de los cuales se pueden pulverizar soluciones de sustancias farmacológicamente activas a alta presión de modo que se produce una niebla de partículas inhalables. Tales atomizadores se describen, por ejemplo, en los documentos WO 91/14468 y WO 97/12687.

Las dosis eficaces están, normalmente, en el intervalo de 1-2.000 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, por día.

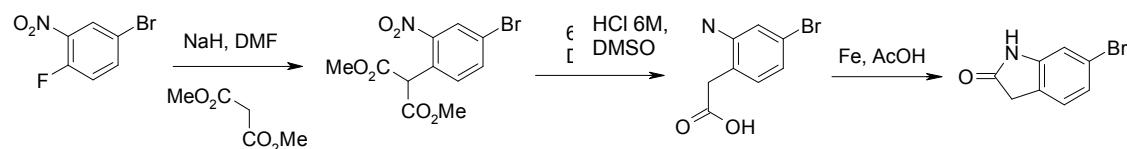
La síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios que se utilizan en la misma se ilustra por los siguientes Ejemplos (1-78), incluyendo los Ejemplos de Preparación (Intermedios 1-59) que no limitan el alcance de la invención en modo alguno.

Los Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300. Los puntos de fusión se registraron usando un aparato Büchi B-540. Las separaciones cromatográficas LCMS se obtuvieron usando un sistema Waters 2795 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 100 mm, 3,5 mm). Como detectores se usaron un espectrómetro de masas Micromass ZMD usando ionización ES y un detector Diode

10 Array Waters 996. La fase móvil fue ácido fórmico (0,46 ml), amoníaco (0,115 ml) y agua (1000 ml) (A) y ácido fórmico (0,4 ml), amoníaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B): inicialmente desde 0% a 95% de B durante 20 min, y luego 4 min. con 95% de B. El tiempo de reequilibrado entre dos inyecciones fue de 5 minutos. El caudal fue 0,4 ml/min. El volumen de inyección fue de 5 μl . Los cromatogramas de Diode array se procesaron a 210 nm.

15 PREPARACIÓN 1

6-Bromoindolin-2-ona



a) 2-(4-Bromo-2-nitrofenil)malonato de dimetilo

20 Se añadió gota a gota malonato de dimetilo (40,34 g, 0,305 mol) en N,N'-dimetilformamida (45 ml) a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 16,2 g, 405 mmol) en N,N'-dimetilformamida (500 ml) a 10 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se añadió gota a gota a la mezcla de reacción 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (44,38 g, 202 mmol) en N,N'-dimetilformamida (45 ml). La mezcla se agitó 75 minutos a temperatura ambiente y luego se calentó hasta 65 °C. Despues de 1 hora, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se suspendió en una mezcla de acetato de etilo y agua y se añadió ácido clorhídrico acuoso 2M hasta que la mezcla viró a un color amarillo pálido. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El producto bruto se recristalizó en éter diisopropílico dando el compuesto del epígrafe (55,0 g, 83%) como un sólido amarillo pálido.

25

LRMS (m/z): 330/332 (M-1)⁻.

30 RMN de ^1H δ (CDCl_3): 3,81 (s, 6H), 5,28 (s, 1H), 7,43 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=9,0$ y $3,0$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J=4,0$ Hz, 1H).

b) Ácido 2-(4-bromo-2-nitrofenil)acético

35 Se añadió ácido clorhídrico acuoso 6M (200 ml) a una solución agitada de 2-(4-bromo-2-nitrofenil)malonato de dimetilo (preparación 1a, 55,45 g, 170 mmol) en dimetilsulfóxido (250 ml) a temperatura ambiente y luego se calentó la mezcla hasta 130 °C con agitación. Despues de 5 horas, la mezcla se enfrió y se añadió agua (400 ml) con agitación y se dejó enfriar las mezcla durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío dando el compuesto del epígrafe (41,0 g, 94%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 258/260 (M-1)⁻.

RMN de ^1H δ (DMSO-d_6): 3,98 (s, 2H), 7,53 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 12,66 (s, 1H).

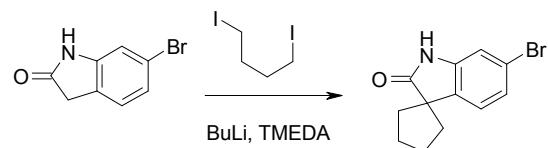
40 c) 6-Bromoindolin-2-ona

45 Se añadió lentamente hierro (40,0 g, 700 mmol) a una solución agitada de ácido 2-(4-bromo-2-nitrofenil)acético (preparación 1b, 46,6 g, 200 mmol) en ácido acético (390 ml) a 75 °C, y luego se agitó la mezcla durante 1 hora a 100 °C. La mezcla se enfrió y se añadió acetato de etilo. La mezcla se filtró a través de Celite® y se evaporó el disolvente. El producto bruto se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,1M, agua, éter dietílico y se secó dando el compuesto del epígrafe (22,0 g, 58%) como un sólido.

LRMS (m/z): 212/214 (M+1)⁺.

RMN de ^1H δ (DMSO-d_6): 3,45 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 2H), 10,50 (s, 1H).

PREPARACIÓN 2

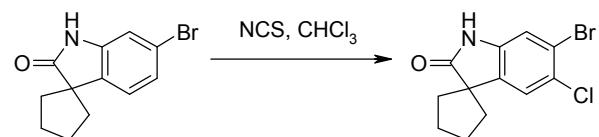
6'-Bromoespriro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona

- 5 Se añadió gota a gota durante 30 minutos *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 3,8 ml, 9,5 mmol) a una suspensión agitada de 6-bromoindolin-2-ona (preparación 1, 1,00 g, 4,7 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (1,42 ml, 9,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora, luego se añadió gota a gota durante 5 minutos 1,4-diyodobutano (3,11 ml, 23,6 mmol). La mezcla se calentó hasta -20 °C durante un período de 1 hora, se agitó durante otra hora a esta temperatura y se calentó hasta temperatura ambiente. Despues de 3 horas agitando a temperatura ambiente, se añadió a la reacción solución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 10:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,57 g, 45%) como un sólido rosa pálido.
- 10

LRMS (m/z): 266/268 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,81-2,20 (m, 8H), 7,02-7,06 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,83 (s ancho, 1H).

15 PREPARACIÓN 3

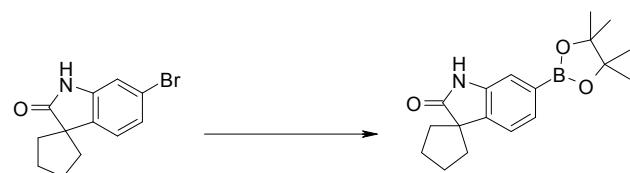
6'-Bromo-5'-cloroespriro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona

- 20 Se añadió *N*-clorosuccinimida (0,50 g, 3,75 mmol) a una solución de 6'-bromoespriro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 2, 0,20 g, 0,75 mmol) en cloroformo (5 ml). La mezcla se agitó y se calentó hasta reflujo. Despues de 6 horas, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió a la reacción solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 4:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,17 g, 75%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 298/300 (M-1)⁻.

- 25 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,84-1,99 (m, 4H), 2,07-2,14 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 2H), 7,26 (s ancho, 2H).

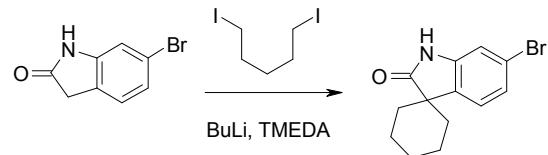
PREPARACIÓN 4

6'-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espriro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona

LRMS (m/z): 314 (M+1)⁺.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,34 (s, 12H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,94-2,10 (m, 4H), 2,15-2,23 (m, 2H), 7,21 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,45 (s ancho, 1H), 7,45 (d, $J=9,0$ Hz, 1H).

PREPARACIÓN 5

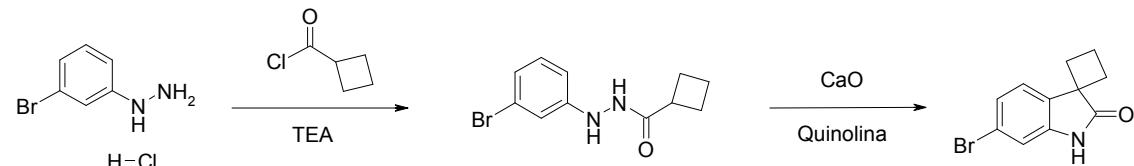
6'-Bromoespri[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

Se obtuvo como un sólido rosa (24%) a partir de 6-bromoindolin-2-ona (preparación 1) y 1,5-diiodopentano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 2 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 3:1).

LRMS (m/z): 280/282 ($M+1$) $^+$.

10 RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,63-1,97 (m, 10H), 7,08 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J=9,0$ y 3,0 Hz, 1H), 7,30 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 8,13 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 6

6'-Bromoespri[ciclobutano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona

15 a) ***N*'-(3-Bromofenil)ciclobutanocarbohidraza**

Se añadió gota a gota trietilamina (6,90 ml, 49,22 mmol) a una suspensión de hidrocloruro de 3-bromofenilhidrazina (5,00 g, 22,37 mmol) en diclorometano (60 ml) dando una solución. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-sal y luego se añadió gota a gota cloruro de ciclobutanocarbonilo (2,68 ml, 23,49 mmol) en diclorometano (10 ml) a una velocidad tal que la temperatura interna no superó -10 °C. Despues de la adición, la mezcla se agitó a -5 °C a -10 °C durante 1,5 horas. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante otras 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a vacío y se añadió una solución acuosa al 4% de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se filtró y el semisólido se lavó con solución acuosa al 4% de hidrogenocarbonato sódico, agua y éter dietílico y se secó a vacío dando el compuesto del epígrafe (3,60 g, 60%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 268/270 ($M+1$) $^+$.

25 RMN de ^1H δ (DMSO-d_6): 1,80-2,20 (m, 6H), 3,11 (m, 1H), 6,63 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,96 (s ancho, 1H), 9,56 (s ancho, 1H).

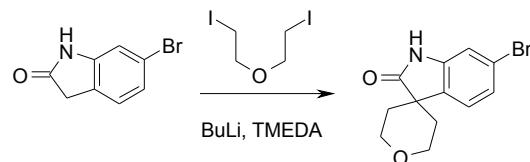
b) *N*'-(3-Bromofenil)ciclobutanocarbohidraza

Se añadió *N*'-(3-bromofenil)ciclobutanocarbohidraza (preparación 6a, 3,58 g, 13,3 mmol) en varias porciones durante 2 minutos a una suspensión agitada de óxido de calcio (6,56 g, 117,0 mmol) en quinolina (14 ml). La mezcla se calentó lentamente hasta 265-270 °C para iniciar la reacción. La mezcla se mantuvo entonces a 265 °C durante 75 min y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se digirió con ácido clorhídrico acuoso 2M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2M, salmuera, se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida dando un aceite (mezcla de isómeros) que se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 10:1) dando el compuesto del epígrafe (0,57 g, 17%) como el isómero menos polar.

LRMS (m/z): 251/253 ($M+1$) $^+$.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 2,10-2,30 (m, 4H), 2,50-2,70 (m, 2H), 7,08 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J=8,0$ y 1,7 Hz, 1H), 7,35 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,25 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 7

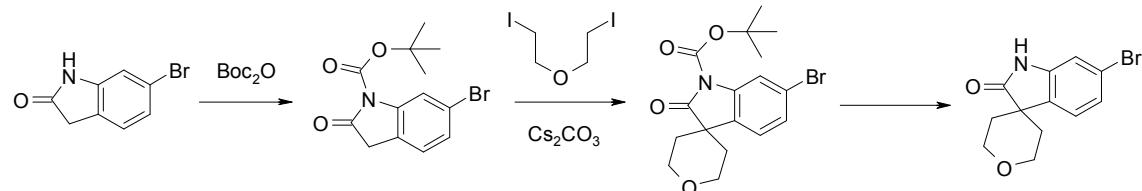
6-Bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona

5 Se obtuvo como un sólido blanco (33%) a partir de 6-bromoindolin-2-ona (preparación 1) y 1-yodo-2-(2-yodoetoxi)etano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 2 seguido por trituración del producto bruto con éter dietílico /hexanos (1:1) seguido por acetato de etilo y finalmente éter dietílico.

LRMS (m/z): 282/284 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,71 (m, 4H), 3,81 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 6,98 (d, J=1,65 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=7,97 Hz, J=1,65 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,97 Hz, 1H), 10,55 (s, NH).

10 PREPARACIÓN 8

6-Bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona**a) 6-Bromo-2-oxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

15 Se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,63 g, 21,2 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (10,7 g, 127 mmol) a una solución agitada de 6-bromoindolin-2-ona (preparación 1, 3,0 g, 14,2 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo. Después de 3 horas la mezcla se enfrió y se filtró y el filtrado se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 10:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (3,58 g, 81%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 312/314 (M+1)⁺.

20 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,65 (s, 9H), 3,66 (s, 2H), 7,10(d, 1H), 7,27 (d, 1H), 8,03 (s, 1H).

b) 6-Bromo-2-oxo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió carbonato de cesio (20,7 g, 63,5 mmol) en varias porciones durante un período de 20 minutos a una solución agitada de 6-bromo-2-oxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (preparación 8a, 6,0 g, 16,0 mmol) y 1-yodo-2-(2-yodoetoxi)etano (6,58 g, 17,6 mmol) en N,N'-dimetilformamida (250 ml) a -20 °C en una atmósfera de argón. 25 Después de la adición la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción ácido acético (1,1 ml) seguido por acetato de etilo y agua y la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 10:1 a 5:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (4,50 g, 61%) como un sólido amarillo pálido.

LRMS (m/z): 382/384 (M+1)⁺.

30 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,65 (s, 9H), 1,86 (m, 4H), 3,90 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 7,17(d, J=7,97 Hz, 1H), 7,33 (d, J=7,97 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H)

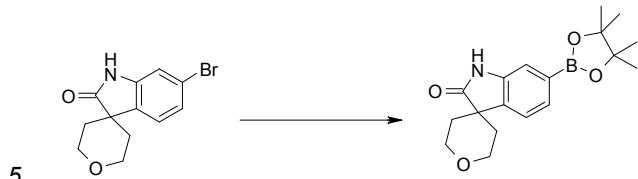
c) 6-bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de 6-bromo-2-oxo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-1-carboxilato de etilo (preparación 8b, 4,20 g, 11,0 mmol) y una solución 5M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (25 ml). Después de 5 horas, la mezcla se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe (3,20 g, 98%) como un sólido rosa pálido.

LRMS (m/z): 278/280 (M-1)⁺.

RMN de ^1H δ (DMSO-d₆): 1,71 (m, 4H), 3,81 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 6,98 (d, $J=1,65$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J=7,97$ Hz, $J=1,65$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=7,97$ Hz, 1H), 10,55 (s, NH).

PREPARACIÓN 9

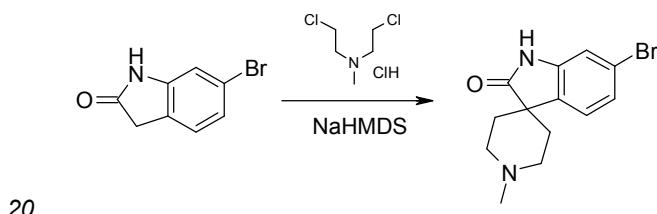
6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona

Se cargó un tubo Schlenk con tapa secado en horno con 6-bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona (preparación 8, 0,10 g, 0,35 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,18 g, 0,71 mmol), acetato potásico (0,07 g, 0,70 mmol) y dimetilsulfóxido (1 ml). El tubo Schlenk se sometió a tres ciclos de evacuación-rellenado con argón y se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (0,02 g, 0,02 mmol). Despues de otros tres ciclos de evacuación-rellenado con argón, se tapó el tubo Schlenk y se colocó en un baño de aceite a 90°C. Despues de 16h, la mezcla se enfrió y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó. La mezcla se filtró a través de un cartucho de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe con rendimiento cuantitativo como un residuo oleoso amarillo pálido, que se usó sin purificación posterior.

15 LRMS (m/z): 330 ($M+1$)⁺.

RMN de ^1H δ (CDCl₃): 1,35 (m, 12H), 1,89-1,91 (m, 4H), 3,91-3,95 (m, 2H), 4,23-4,27 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,77 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 10

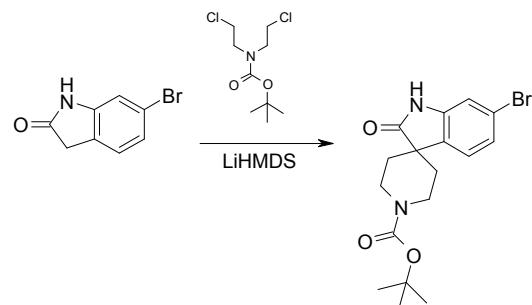
6-Bromo-1'-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona

Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de sodio (1,0M en tetrahidrofurano, 9,40 ml, 9,40 mmol) a una suspensión de 6-bromindolin-2-ona (preparación 1, 0,40 g, 1,89 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a -78°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se añadió hidrocloruro de 2-cloro-N-(2-cloroethyl)-N-metiletanamina (0,36 g, 1,89 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Despues de agitar durante la noche se añadió agua a la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (MgSO_4) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía de fase inversa (CH₃CN al 0% en H₂O hasta CH₃CN al 100% en H₂O proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (0,17 g, 31%).

LRMS (m/z): 295/297 ($M+1$)⁺.

30 RMN de ^1H δ (DMSO-d₆): 1,68-1,86 (m, 4H), 2,51-2,62 (m, 4H), 2,80-2,87 (s, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,14 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 8,28 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 11

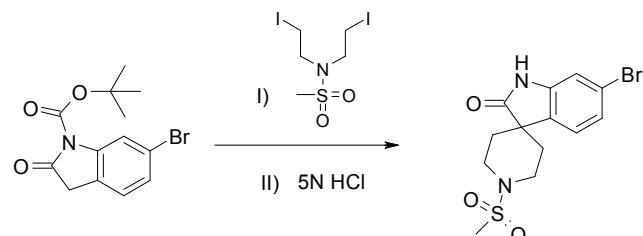
6-Bromo-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0M en tetrahidrofuran, 2,80 ml, 2,80 mmol) a una suspensión de 6-bromoindolin-2-ona (preparación 1, 0,20 g, 0,94 mmol) en tetrahidrofuran (1,5 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos, luego se añadió gota a gota bis(2-cloroethyl)carbamato de *terc*-butilo (0,25 g, 1,04 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, se añadió ácido clorhídrico acuoso 2M a la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 5:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,08 g, 22%) como un sólido amarillo.
- 10

LRMS (m/z): 381/383 ($M+1$)⁺.

RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,50 (s, 9H), 1,71-1,89 (m, 4H), 3,77-3,83 (m, 4H), 7,07 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,72 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 12

15 6-bromo-1'-(metilsulfonil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona**a) N,N-bis(2-chloroethyl)metanosulfonamida**

- 20 Se añadió gota a gota trietilamina (3,1 ml, 22,2 mmol) a una suspensión de hidrocloruro de N,N-bis(2-chloroethyl)amina (2,0 g, 11,2 mmol) en diclorometano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se enfrió entonces en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,41g, 1,1 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2M, agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (1,80 g, 73%) como un sólido blanco.

RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 2,98 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,72 (m, 4H).

25 b) N,N-bis(2-yodoethyl)metanosulfonamida

- Se añadió N,N-bis(2-chloroethyl)metanosulfonamida (preparación 12a, 3,0 g, 13,6 mmol) a una solución agitada de yoduro sódico (10,2 g, 68,1 mmol) en acetona (60 ml) y la mezcla se calentó hasta refluo en un tubo sellado y se dejó durante la noche. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se suspendió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (5,4 g, 98%) como un sólido marrón.

RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 2,91(s, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,53 (m, 4H).

c) 6-bromo-1'-(metilsulfonil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona

Se añadió carbonato de cesio (3,4 g, 10,6 mmol) en varias porciones durante un período de 20 minutos a una solución agitada de 6-bromo-2-oxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (preparación 8a, 1,0 g, 3,2 mmol) y N,N-bis(2-

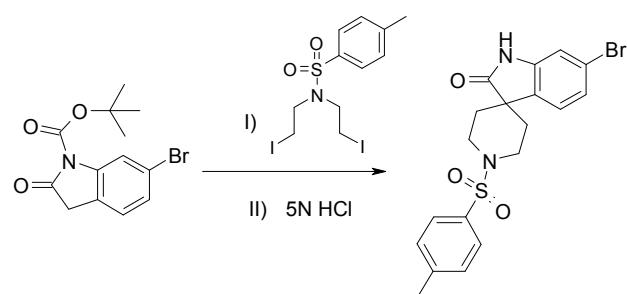
5 yodoethyl)metanosulfonamida (preparación 12b, 1,42 g, 3,5 mmol) en N,N'-dimetilformamida (50 ml) en una atmósfera de argón. Después de la adición la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadieron a la mezcla de reacción ácido acético (0,2 ml) seguido por acetato de etilo y agua y se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se trató con una solución 5M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (25 ml) y la mezcla se agitó y se calentó hasta 70 °C. Despues de 30 minutos, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (dclorometano/metanol 98:2) dando el compuesto del epígrafe (0,33 g, 29%) como un sólido amarillo pálido.

LRMS (m/z): 359/361 (M+1)⁺.

10 RMN de ^1H δ (DMSO-d₆): 1,82 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 6,99 (d, $J=1,99$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=7,97$ Hz, $J=1,92$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=7,97$ Hz, 1H), 10,62 (s, 1H).

PREPARACIÓN 13:

6-bromo-1'-(4-metilfenil)sulfoni]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona



a) *N,N*-bis(2-cloroethyl)-4-metilbencenosulfonamida

15 Se obtuvo como un sólido amarillo (98%) a partir de hidrocloruro de *N,N*-bis(2-cloroethyl)amina y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 12a.

RMN de ^1H δ (CDCl₃): 2,45 (s, 3H), 3,49 (m, 4H), 3,69 (m, 4H), 7,36 (s ancho, 2H), 7,73 (s ancho, 2H).

b) *N,N*-bis(2-yodoethyl)-4-metilbencenosulfonamida

20 Se obtuvo como un sólido marrón (88%) a partir de *N,N*-bis(2-cloroethyl)-4-metilbencenosulfonamida (preparación 13a) y yoduro sódico siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 12b.

RMN de ^1H δ (CDCl₃): 2,45 (s, 3H), 3,29 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 7,34 (d, $J=8,51$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J=8,51$ Hz, 2H).

c) 6-bromo-1'-(metilsulfonil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona

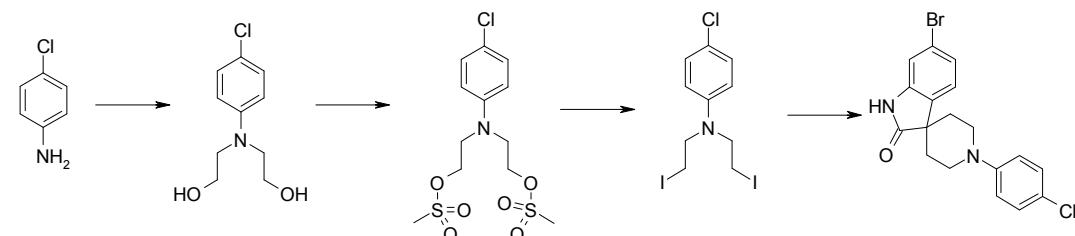
25 Se obtuvo como un sólido rojo (42%) a partir de 6-bromo-2-oxoindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (preparación 8a) y *N,N*-bis(2-yodoethyl)-4-metilbencenosulfonamida (preparación 13b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 12c seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (dclorometano/metanol 98:2).

LRMS (m/z): 435/437(M+1)⁺.

RMN de ^1H δ (DMSO-d₆): 1,77(m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,12(m, 2H), 3,46 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,13(d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,48 (d, $J=7,97$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J=7,97$ Hz, 2H).

30 PREPARACIÓN 14

6-bromo-1'-(4-clorofenil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona



a) 2,2'-(4-clorofenilazanodiil)diethanol

Se añadieron a una suspensión agitada de 4-cloroanilina (4,51 g, 35 mmol) en agua (36 ml) 2-cloroetanol (11,9 ml, 177 mmol) y carbonato de calcio (5,0 g, 50 mmol) y la mezcla se agitó y se calentó hasta reflujo. Después de 18 horas, la mezcla se enfrió y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó dando un semisólido. La recristalización en tolueno (70 ml) proporcionó el compuesto del epígrafe (5,63 g, 74%) como un sólido rosa.

5 LRMS (m/z): 216 ($M+1$)⁺.

RMN de 1H δ (DMSO-d₆): 3,37 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 4,73 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

10 b) Dimetanosulfonato de 2,2'-(4-clorofenilazanediil)bis(etano-2,1-diilo)

Se añadió gota a gota una solución de 2,2'-(4-clorofenilazanodiil)diethanol (preparación 14a, 2,0 g, 9,3 mmol) y trietilamina (2,58 ml, 18,5 mmol) en diclorometano (10 ml) a una solución agitada enfriada (baño de hielo) de cloruro de metanosulfonilo (1,44 ml, 18,6 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se lavó con agua y se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (3,5 g, 100%) como un aceite incoloro.

15 RMN de 1H δ (CDCl₃): 3,00 (s, 6H), 3,76 (m, 4H), 4,35 (m, 4H), 6,66 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

c) 4-cloro-N,N-bis(2-yodoetil)anilina

20 Se agitó y se calentó a reflujo en un tubo sellado una solución de dimetanosulfonato de 2,2'-(4-clorofenilazanodiil)bis(etano-2,1-diilo) (preparación 14b, 3,45 g, 9,3 mmol) y yoduro sódico (4,17 g, 27,8 mmol) en acetona (60 ml). Después de 5 horas la suspensión se enfrió y se filtró, lavando la torta del filtro con varias porciones de acetona. El filtrado y las aguas de lavado combinadas se evaporaron y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de tiosulfato sódico, agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (3,51 g, 87%) como un sólido blanco.

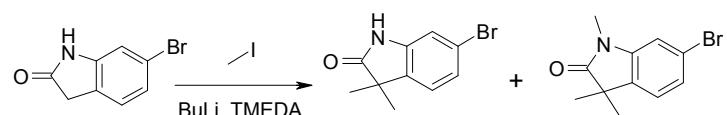
25 RMN de 1H δ (CDCl₃): 3,19 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 3,70 (t, J = 7,7 Hz, 4H), 6,55 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 9,1 Hz, 2H).

d) 6-bromo-1'-(4-clorofenil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona

30 Se añadió carbonato de cesio (2,09 g, 6,4 mmol) en porciones durante 5 minutos a una solución de 4-cloro-N,N-bis(2-yodoetil)anilina (preparación 14c, 0,73 g, 1,68 mmol) y se añadió 6-bromo-2-oxoindolin-1-carboxilato de *tert*-butilo (preparación 8a, 0,50 g, 1,60 mmol) en N,N'-dimetilformamida (20 ml) y la mezcla se agitó durante 48 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se suspendió en 1,4-dioxano (15 ml) y ácido clorhídrico acuoso 5M (5 ml) y la mezcla se agitó y se calentó hasta 70 °C. Después de 30 minutos, la mezcla se evaporó y se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 2M. La fase orgánica se combinó con un sólido insoluble que se separó y se evaporó la mezcla. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 3:1) dando el compuesto del epígrafe (0,11 g, 17%) como un sólido rosa.

35 LRMS (m/z): 393 ($M+1$)⁺.

40 RMN de 1H δ (DMSO-d₆): 1,83 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 7,13 (dd, J = 8,2; 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H).

40 PREPARACIÓN 15**6-Bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona y 6-bromo-1,3,3-trimetilindolin-2-ona**

45 Se añadió gota a gota *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 11,3 ml, 28,25 mmol) durante 30 minutos a una suspensión agitada de 6-bromoindolin-2-ona (preparación 1, 3,00 g, 14,15 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (4,30 ml, 28,30 mmol) en tetrahidrofuran (40 ml) a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 hora y luego se añadió gota a gota durante 5 minutos yodometano (4,40 ml, 70,73 mmol). La mezcla se calentó hasta -20°C durante un período de una 1 hora, se agitó durante otra hora a esta temperatura y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió a la reacción solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 5:1) proporcionó 6-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona (0,97 g, 29%) y 6-bromo-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (0,68 g, 19%).

6-Bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona:

5 LRMS (m/z): 240/242 ($\text{M}+1$)⁺.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,39 (s, 6H), 7,06 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,19 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 8,26 (s ancho, 1H).

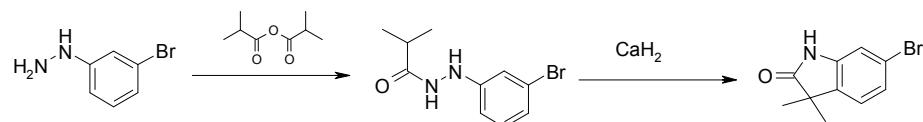
6-Bromo-1,3,3-trimetilindolin-2-ona:

LRMS (m/z): 254/256 ($\text{M}+1$)⁺.

10 RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,36 (s, 6H), 3,20 (s, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,07 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=9,0$ Hz, 1H).

PREPARACIÓN 16

6-Bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona



a) *N*-(3-Bromofenil)isobutirohidrazida

15 Se añadió anhídrido isobutírico (4,80 ml, 28,70 mmol) gota a gota a una solución agitada de hidrocloruro de 3-bromofenilhidrazina (6,10 g, 27,30 mmol) y trietilamina (7,60 ml, 54,50 mmol) en diclorometano a 0 °C. Después de la adición la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante tres horas. La mezcla se concentró entonces a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido se filtró y se secó dando el compuesto del epígrafe (5,50 g, 78%) como un sólido blanco.

20 LRMS (m/z): 257/259 ($\text{M}+1$)⁺.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,22-1,25 (d, 6H), 2,43-2,51 (m, 1H), 6,16 (s ancho, 1H), 6,72-6,75 (m, 1H), 6,95 (s ancho, 1H), 7,00-7,11 (m, 2H), 7,33 (s ancho, 1H).

b) 6-Bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona

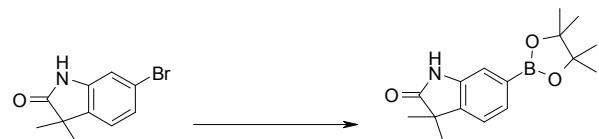
25 Se calentó hasta 180 °C durante 25 minutos, luego hasta 210 °C durante 15 minutos, y finalmente hasta 230 °C durante 30 minutos una mezcla de *N*-(3-bromofenil)isobutirohidrazida (preparación 16a, 3,10 g, 11,90 mmol) e hidruro de calcio (0,75 g, 17,9 mmol) en un tubo Schlenk equipado con un condensador de aire. La mezcla se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se añadió con agitación una mezcla de metanol y agua y, después de que cesó la generación de gas, se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta que el pH fue 1-2. Se añadió entonces agua y la mezcla se calentó hasta 100 °C. Despues de 1 hora la mezcla se enfrió hasta 0 °C, se llevó hasta pH 3 con solución acuosa 6M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc 10:1) dando el compuesto del epígrafe (0,70 g, 24%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 240/242 ($\text{M}+1$)⁺.

35 RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,39 (s, 6H), 7,06 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,19 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 8,24 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 17

3,3-Dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona



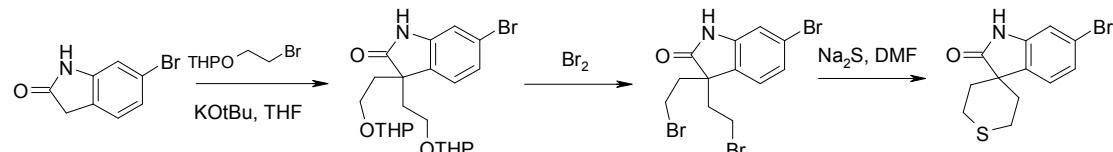
Se obtuvo como un sólido a partir de 6-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona (preparación 16) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 9. El compuesto bruto deseado se obtuvo con rendimiento cuantitativo y se usó sin purificación posterior.

LRMS (m/z): 288 ($M+1$)⁺.

5 RMN de 1H δ (CDCl₃): 1,26-1,40 (m, 18H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,00 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 18

6-Bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-tiopiran]-2-ona



10 a) **6-Bromo-3,3-bis(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)indolin-2-ona**

Se añadió en varias porciones *terc*-butóxido potásico (1,06 g, 9,43 mmol) a una suspensión agitada de 6-bromoindolin-2-ona (preparación 1, 0,50 g, 2,36 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -75°C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora y luego se volvió a enfriar hasta -75°C. Seguidamente, se añadió gota a gota 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (0,75 ml, 4,95 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 4 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 3:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,65 g, 59%) como un aceite amarillo pálido.

LRMS (m/z): 468/470 ($M+1$)⁺.

20 RMN de 1H δ (CDCl₃): 1,40-1,62 (m, 12H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,28-2,38 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,33-3,66 (m, 8H), 7,05 (s, 1H), 7,07 (d, J =6,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J =6,0 Hz, 1H).

b) **6-Bromo-3,3-bis(2-bromoetil)indolin-2-ona**

25 Se añadió bromo (0,20 g, 1,28 mmol) gota a gota a una suspensión de 6-bromo-3,3-bis(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)indolin-2-ona (preparación 18a, 0,30 g, 0,64 mmol) y trifenilfosfina (0,33 g, 1,28 mmol) en diclorometano (7 ml) a 0°C y seguidamente la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 6:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,05 g, 18%) como un sólido blanco.

30 RMN de 1H δ (CDCl₃): 2,27-2,37 (m, 2H), 2,47-2,57 (m, 2H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,05-3,13 (m, 2H), 7,06 (d, J =9,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,26 (d, J =9,0 Hz, 1H).

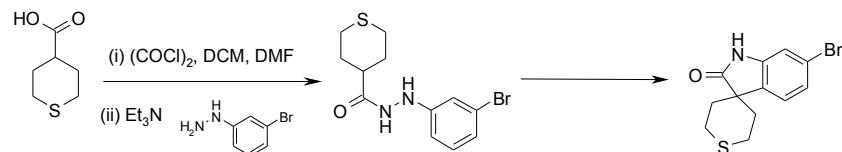
c) **N'-6-Bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-tiopiran]-2-ona**

35 Se añadió sulfuro sódico (0,33 g, 4,23 mmol) a una solución agitada de 6-bromo-3,3-bis(2-bromoetil)indolin-2-ona (preparación 18b, 0,60 g, 1,41 mmol) en N,N'-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente y seguidamente se calentó la mezcla hasta 50 °C. Después de 2 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (0,40 g, 95%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 296/298 ($M-1$)⁻.

RMN de 1H δ (DMSO-d₆): 1,85-1,93 (m, 4H), 2,64-2,70 (m, 2H), 3,04-3,13 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,15 (d, J =9,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J =9,0 Hz, 1H), 10,56 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 19

6-Bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-tiopiran]-2-ona**a) N'-(3-Bromofenil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carbohidrazida**

- 5 Se añadió cloruro de oxalilo (1,20 ml, 14,2 mmol) gota a gota a una solución agitada de ácido tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxílico (documento WO2007006732, 2,00 g, 13,7 mmol) en diclorometano (25 ml). Seguidamente, se añadieron dos gotas de N,N'-dimetilformamida y continuó la agitación. Después de 1,5 horas, la solución resultante se añadió gota a gota durante 30 minutos a una solución agitada, enfriada (baño de hielo) de hidrocloruro de (3-bromofenil)hidrazina (3,05 g, 13,7 mmol) y trietilamina (4,20 ml, 30,1 mmol) en diclorometano (40 ml). Después de la adición, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. La mezcla se concentró entonces a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con solución acuosa al 4% de hidrogenocarbonato sódico, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido se filtró y se secó dando el compuesto del epígrafe (2,57 g, 60%) como un sólido blanquecino.

LRMS (m/z): 315/317 (M+1)⁺.

- 15 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,62-1,76 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 2,28-2,37 (m, 1H), 2,63-2,67 (m, 4H), 6,66 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 6,79 (t, *J*=3,0Hz, 1H), 6,84 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,08 (t, *J*=9,0 Hz, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 9,71 (s ancho, 1H).

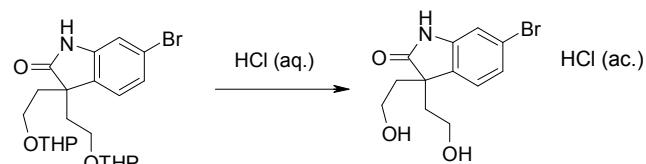
b) N'-6-Bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-tiopiran]-2-ona

- 20 Se sometió una suspensión de N'-(3-bromofenil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carbohidrazida (preparación 19a, 1,45 g, 4,60 mmol) en tetralina (20 ml) a tres ciclos de vacío-argón y luego se añadió hidruro de calcio recién molido (0,39 g, 9,30 mmol). La mezcla agitada se calentó lentamente durante un período de 3 horas hasta 230-240 °C en un baño de arena y luego se agitó a esta temperatura durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota una mezcla de metanol (2 ml) y agua (2 ml). Después de haberse interrumpido la generación de gas, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso concentrado, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos al 100% hasta hexanos/acetato de etilo 5:1) dando el compuesto del epígrafe (0,37 g, 27%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 296/298 (M-1)⁻.

- 30 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,85-1,93 (m, 4H), 2,64-2,70 (m, 2H), 3,04-3,13 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,15 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 10,56 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 20

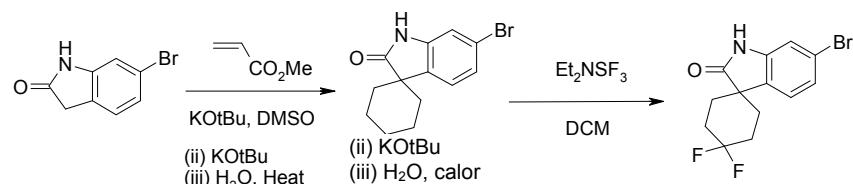
6-Bromo-3,3-bis(2-hidroxietil)indolin-2-ona

- 35 Se añadió ácido clorhídrico acuoso 5M (5M, 1,50 ml) a una solución agitada de 6-bromo-3,3-bis(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)indolin-2-ona (preparación 18a, 0,62 g, 1,32 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) a temperatura ambiente y luego se agitó la mezcla y se calentó hasta 60 °C. Después de 2 horas, la mezcla se enfrió y se añadió agua a la mezcla. La mezcla se extrajo con éter dietílico y la fase acuosa se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe (0,20 g, 50%) como un sólido.

LRMS (m/z): 300/302 (M+1)⁺.

- 40 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,92-1,98 (m, 4H), 2,99-3,14 (m, 4H), 6,98 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J*=9,0 y 3,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 10,46 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 21

6'-Bromo-4,4-difluoroespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona**a) 6'-Bromoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2',4-diona**

- 5 Se añadió *terc*-butóxido potásico (0,085 g, 0,8 mmol) a una suspensión de 6-bromoindolin-2-ona (preparación 1, 3,00 g, 14,2 mmol) en dimetilsulfóxido (7 ml) y, después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se calentó hasta 40-45 °C y se añadió gota a gota durante 70 minutos acrilato de metilo (4,00 ml, 44,4 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora y luego se añadió más *terc*-butóxido potásico (3,82 g, 34,0 mmol) en varias porciones durante 30 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 50 °C. La mezcla se calentó entonces hasta 100 °C y se agitó durante 1,5 horas. Se añadió agua (45 ml) y se continuó calentando a 85 °C durante 4 horas y luego se dejó que la mezcla se enfriara durante la noche. El precipitado resultante se filtró y el sólido se lavó con agua y hexanos dando el producto bruto. La recristalización en alcohol etílico proporcionó el compuesto del epígrafe (1,95 g, 42%) como un sólido blanco.
- 10

LRMS (m/z): 292/294 (M-1)⁻.

- 15 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,99-2,08 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,41-2,50 (m, 2H), 2,82-2,92 (m, 2H), 7,07 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=9,0 y 3,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J=9,0 Hz, 1H), 10,70 (s ancho, 1H).

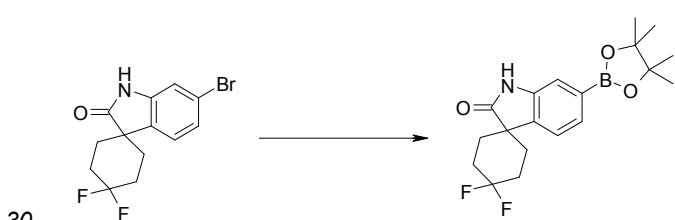
b) 6'-Bromo-4,4-difluoroespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

- Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,40 ml, 3,1 mmol) gota a gota a una suspensión de 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2',4-diona (preparación 21a, 0,30 g, 1,0 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se añadió gota a gota a una mezcla hielo-agua. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla se neutralizó con una solución acuosa al 4% de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica ($MgSO_4$) y se evaporó dando un aceite. La purificación por cromatografía de fase inversa (Sílice C-18 de Waters®, agua/acetonitrilo/metanol como eluyentes [ácido fórmico al 0,1% v/v tamponado] 0% hasta 60%) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,13 g, 41%) como un sólido blanco.
- 20
- 25

LRMS (m/z): 314/316 (M-1)⁻.

RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,80-2,20 (m, 6H), 2,60 (m, 2H), 7,02-7,21 (m, 3H), 7,80 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 22

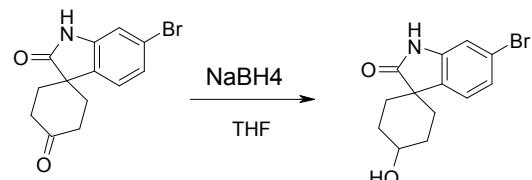
4,4-Difluoro-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

- 30 Se obtuvo como un sólido blanco (76%) a partir de 6'-bromo-4,4-difluoroespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 21) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 9, seguido por purificación del producto bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 1:1).

LRMS (m/z): 362 (M-1)⁻.

- 35 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,36 (s, 12H), 1,94-2,18 (m, 6H), 2,54-2,75 (m, 2H), 7,27 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,55 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,26 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 23

6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

5 Se añadió borohidruro sódico (77mg, 2,0 mmol) en varias porciones a una suspensión agitada de 6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 21a, 0,30 g, 1,0 mmol) en metanol (14 ml) a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas la mezcla se concentró a vacío y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó la fase orgánica (MgSO_4) y se evaporó dando el compuesto del epígrafe como una mezcla de isómeros. La separación de los isómeros se consiguió por cromatografía de fase inversa (Sílice C-18 de Waters[®], agua/acetonitrilo/metanol como eluyentes [ácido fórmico al 0,1% v/v tamponado] 0% hasta 60%) dando, 10 en orden de elución, el isómero minoritario puro como un sólido blanco (0,075 g, 25%):

LRMS (m/z): 296/298 (M+1)⁺.

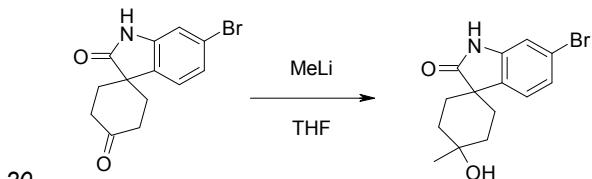
RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,83 (m, 6H), 2,20 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 7,06 (d, $J=1,65$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J=7,97$ Hz, $J=1,65$ Hz 1H), 7,35 (d, $J=7,97$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H)

seguido por el isómero mayoritario como un sólido blanco (0,140 g, 46%):

15 LRMS (m/z): 296/298 (M+1)⁺.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,70 (m, 2H), 1,96 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,68 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 24

6'-bromo-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

20 Se añadió metil litio (1,6M en éter dietílico, 4,89 ml, 7,82 mmol) gota a gota a una solución agitada de 6'-bromo-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 21a, 1,00 g, 3,40 mmol) en tetrahidrofuran (30 ml) a -78 °C. La mezcla se calentó hasta 0 °C durante 3 horas y se agitó a temperatura ambiente durante otras 4,5 horas. Se añadió a la reacción solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó dando una mezcla de isómeros del compuesto del epígrafe. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (dclorometano/metanol 97:3) dio los dos isómeros puros del compuesto de epígrafe.

Isómero mayoritario (0,661 g, 63%) como un sólido blanco

LRMS (m/z): 310/312 (M+1)⁺.

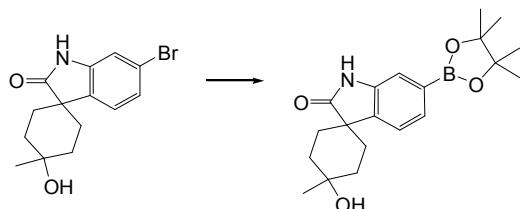
30 RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,39 (s, 3H), 1,47-1,60 (m, 3H), 1,78-1,97 (m, 4H), 2,16-2,26 (m, 2H), 7,08 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=8,0$ Hz, $J'=1,65$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,66 (s ancho, 1H).

Isómero minoritario (0,244 g, 23%) como un sólido blanco

LRMS (m/z): 310/312 (M+1)⁺.

35 RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,15 (s ancho, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,61-1,73 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 3H), 2,19-2,28 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,51 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 25

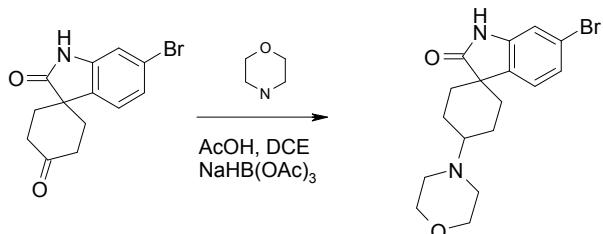
4-hidroxi-4-metil-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

5 Se obtuvo como un sólido a partir de 6'-bromo-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 24, isómero mayoritario) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 9. El compuesto bruto deseado se obtuvo con rendimiento cuantitativo y se usó sin purificación posterior.

LRMS (m/z): 358 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,35 (s, 12H), 1,41 (s, 3H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,83-1,96 (m, 4H), 2,16-2,26 (m, 2H), 2,63 (s, 1H), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,50 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,73 (s ancho, 1H).

10 PREPARACIÓN 26

6'-bromo-4-morfolin-4-ilespiro[ciclohexano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona

15 Se añadió ácido acético (74 μl, 1,29 mmol) a una solución agitada de 6'-bromo-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 21a, 0,38 g, 1,29 mmol) y morfolina (123 μl, 1,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió en varias porciones triacetoxi borohidruro sódico (0,356 g, 1,68 mmol). Después de la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción agua y diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó dando el producto oleoso bruto como una mezcla de isómeros. La separación de los isómeros se consiguió por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2):

20 Isómero minoritario (10%) como un sólido blanco

LRMS (m/z): 363/365(M-1)⁺.

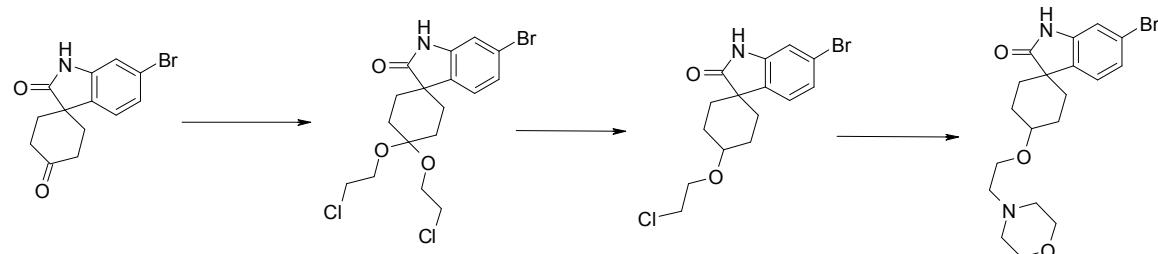
RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,53-1,91 (m, 8H), 2,38 (m, 1H), 2,51 (m, 4H), 3,61 (m, 4H), 7,02 (d, J=1,74 Hz, 1H), 7,15 (d, J=7,97 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=7,97 Hz, J=1,74 Hz, 1H), 10,56 (s, 1H)

Isómero mayoritario (23%) como un sólido blanco:

25 LRMS (m/z): 363/365(M-1)⁺.

RMN de ¹H δ (DMSO): 1,70-2,05 (m, 8H), 2,38 (m, 1H), 2,50 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 10,36 (s, 1H)

PREPARACIÓN 27

6'-bromo-4-(2-morfolinoetoxi)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona**a) 6'-bromo-4,4-bis(2-chloroetoxi)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona**

- 5 Se agitó a temperatura ambiente durante 4 días una mezcla de 6'-bromo espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2',4-diona (preparación 21a, 4,0 g, 13,6 mmol), 2-cloroetanol (20 ml), ácido metanosulfónico (0,25 ml) y tamices moleculares recién activados (20 g) en diclorometano (20 ml) y tolueno (40 ml). Se añadió hidrogenocarbonato sódico sólido para neutralizar la mezcla y la suspensión se filtró y se lavó la torta del filtro con varias porciones de diclorometano. El filtrado y las aguas de lavado se combinaron y se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 200:1) dando el compuesto del epígrafe (3,9 g, 66%) como un sólido blanco.
- 10

LRMS (m/z): 436 (M-1)⁺.

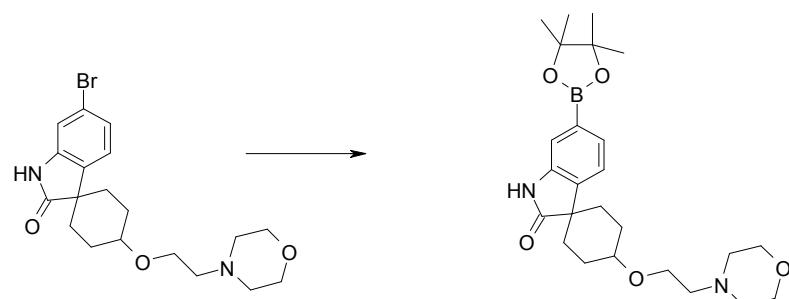
RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,69 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 3,74 (m, 6H), 3,81 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 10,48 (s, 1H).

b) 6'-bromo-4-(2-morfolinoetoxi)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

- 15 Se añadió gota a gota una solución de borohidruro de cinc (0,25 M en éter dietílico, 3,48 ml, 0,87 mmol) durante un período de 5 minutos a una suspensión agitada, enfriada (baño de hielo) de 6'-bromo-4,4-bis(2-chloroetoxi)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 27a, 0,81 g, 1,9 mmol) en diclorometano (5 ml). Seguidamente, se añadió gota a gota cloruro de trimetilsililo (0,46 ml, 3,64 mmol) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadieron a la mezcla solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo y se continuó agitando durante 1 hora. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando un sólido blanco. El sólido se suspendió en N,N'-dimetilformamida (6 ml) y se añadieron morfolina (0,45 ml, 5,14 mmol) y yoduro sódico (0,2 g, 1,6 mmol) y la mezcla se calentó con agitación hasta 85 °C en un tubo sellado. Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con agua, se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.
- 20
- 25 La fase orgánica se extrajo con solución acuosa 2M de ácido clorhídrico (3 x 20 ml) y la fase acuosa combinada se lavó con acetato de etilo. La solución acuosa resultante se hizo fuertemente básica con hidróxido sódico sólido y luego se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 100:1 hasta 25:1) dando el compuesto del epígrafe (0,21 g, 28%, mezcla 92:8 de isómeros) como un sólido blanco.

30 LRMS (m/z): 409/411 (M+1)⁺.

PREPARACIÓN 28

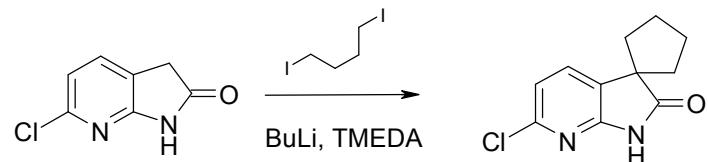
4-(2-morfolinoetoxi)-6'--(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

- 35 Se obtuvo como un aceite marrón a partir de 6'-bromo-4-(2-morfolinoetoxi)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 27) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 9. El compuesto bruto deseado se obtuvo con rendimiento cuantitativo y se usó sin purificación posterior.

LRMS (m/z): 457 ($M+1$)⁺.

PREPARACIÓN 29

6'-Cloroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona



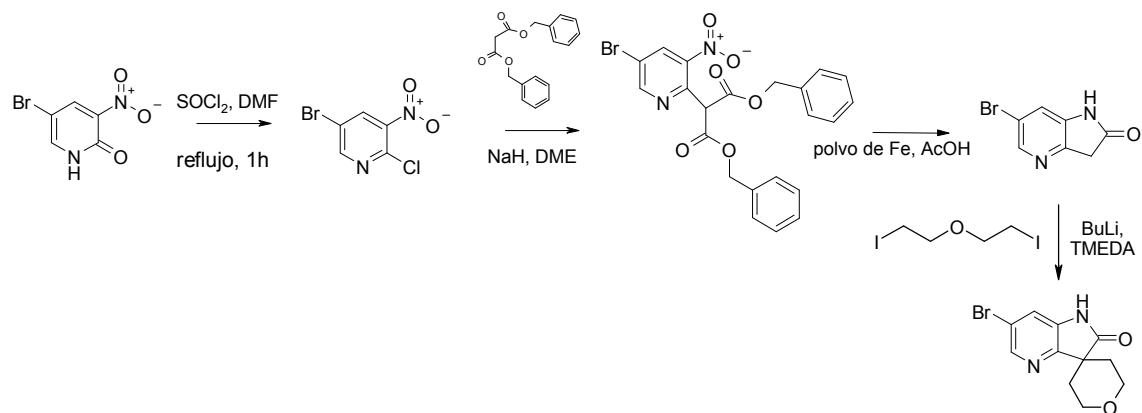
- 5 Se obtuvo como un sólido blanco (37%) a partir de 6-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2(3*H*)-ona, 6-bromoindolin-2-ona (US20040072836) y 1,4-diyodobutano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 2 seguido por purificación del producto bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 3:1).

LRMS (m/z): 223 ($M+1$)⁺.

- 10 RMN de 1H δ (CDCl₃): 1,81-1,97 (m, 4H), 2,05-2,12 (m, 2 H), 2,17-2,25 (m, 2 H), 6,98 (d, J =6,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J =6,0 Hz, 1H), 7,81 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 30

6'-bromo-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona



a) 5-Bromo-2-chloro-3-nitropiridina

- 15 Se añadió N,N'-dimetilformamida (3 ml) a una mezcla de 5-bromo-2-hidroxi-3-nitropiridina (16,54 g, 80 mmol) y cloruro de tionilo (43 ml) y la mezcla se agitó y se calentó hasta reflujo. Después de 1 hora, la solución se enfrió y el disolvente se evaporó. La mezcla se evaporó junto con tolueno dando un sólido oscuro. La purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 10:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (14,63 g, 82%) como un sólido amarillo.

- 20 RMN de 1H δ (CDCl₃): 8,38 (d, J =3,0 Hz, 1H), 8,70 (d, J =3,0 Hz, 1H).

b) 2-(5-Bromo-3-nitropiridin-2-il)malonato de dibencilo

- Se añadió malonato de dibencilo (14,35 g, 50,5 mmol) en dimetoxietano (40 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (60% en aceite mineral, 2,00 g, 50,5 mmol) en dimetoxietano (55 ml). Despues de la adición la mezcla se agitó 30 minutos más, se añadió gota a gota una solución de bromo-2-chloro-3-nitropiridina (preparación 30a, 6,00 g, 25,3 mmol) en dimetoximetano (50 ml), y la mezcla roja se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua, se ajustó el pH de la solución a 3 con ácido clorhídrico acuoso 1M y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió en la cantidad mínima de tolueno y se añadieron varios volúmenes de hexanos mientras se raspaba el recipiente de reacción dando un sólido que después de filtrar y secar proporcionó el compuesto del epígrafe (10,60 g, 80%).

- 30 LRMS (m/z): 485/487 ($M+1$)⁺.

RMN de 1H δ (CDCl₃): 5,24 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 10H), 8,61 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

c) 6-Bromo-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3*H*)-ona

Se añadió polvo de hierro (0,82 g, 14,60 mmol) a una solución de 2-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)malonato de dibencilo (preparación 30b, 1,78 g, 3,70 mmol) en ácido acético glacial (50 ml) y la mezcla se calentó con agitación hasta 120 °C. Después de 7 horas, la mezcla se enfrió y se dejó reposar durante la noche. La reacción se vertió en hielo-agua

- 5 y se extrajo primero con acetato de etilo y luego con cloroformo. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (dclorometano/metanol 98:2) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,42 g, 54%) como un sólido rosa.

LRMS (m/z): 213/215 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 3,58 (s, 2H), 7,31 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 10,69 (s ancho, 1H).

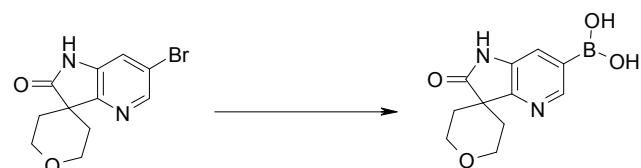
10 d) 6'-bromo-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona

Se obtuvo como un sólido blanquecino (13%) a partir de 6-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3*H*)-ona (preparación 30c) y 1-yodo-2-(2-yodoetoxi)etano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 2 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (dclorometano/metanol 98:2).

LRMS (m/z): 283/285 (M+1)⁺.

- 15 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,63-1,84 (m, 4H), 3,87-4,07 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 10,78 (s ancho, 1H).

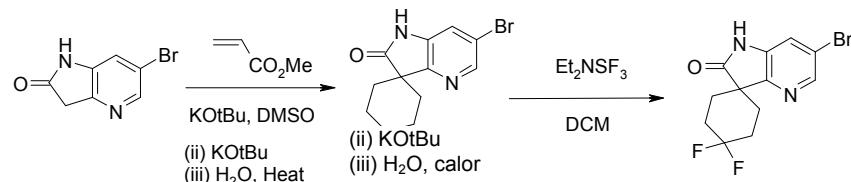
PREPARACIÓN 31

Ácido 2'-oxo-1',2,2',3,5,6-hexahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]-6'-ilbórico

- 20 Se cargó un tubo Schlenk con tapa secado en horno con 6'-bromo-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona (preparación 30, 0,350 g, 1,24 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,470 g, 1,85 mmol), acetato potásico (0,240 g, 2,48 mmol) y dimetilsulfóxido (4 ml). El tubo Schlenk se sometió a tres ciclos de evacuación-rellenado con argón y se añadió complejo de dcloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) dclorometano (0,06 g, 0,07 mmol). Después de tres ciclos más de evacuación-rellenado con argón, el tubo Schlenk se tapó y se colocó en un baño de aceite a 110 °C. Después de 16 horas, la mezcla se enfrió y se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 2M. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y luego se ajustó el pH de la solución a 6 con solución acuosa 6M de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (MgSO_4) y se evaporó dando el compuesto del epígrafe con rendimiento cuantitativo como un residuo oleoso marrón, que se usó sin purificación posterior.
- 25

- 30 LRMS (m/z): 249 (M+1)⁺.

PREPARACIÓN 32

6'-bromo-4,4-difluoroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona**a) 6'-bromo-4,4-difluoroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]-2',4(1'H)-diona**

- 35 Se añadió *terc*-butóxido potásico (0,03 g, 0,27 mmol) a una suspensión de 6-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3*H*)-ona (preparación 30c, 0,87 g, 4,1 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml) y, después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se calentó hasta 40-45 °C y se añadió acrilato de metilo (1,14 ml, 12,71 mmol) gota a gota durante 60 minutos. Despues de la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas y se añadió en varias porciones más *terc*-butóxido potásico (1,4 g, 12,21 mmol) durante 30 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 50 °C. La mezcla se calentó entonces hasta 100 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (20 ml) y se continuó calentando a 85 °C durante 2 horas y luego se dejó enfriar la mezcla durante la noche. Se añadió
- 40

acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (0,60 g, 50%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 293/295 ($\text{M}-1$)⁺.

5 RMN de ^1H δ (CDCl_3): 2,14 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 7,40 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,44 (s ancho, 1H).

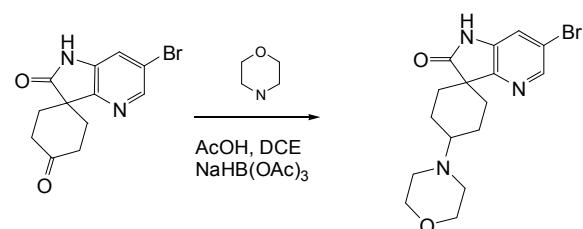
b) 6'-bromo-4,4-difluoroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona

Se obtuvo como un sólido (16%) a partir de 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]-2',4(1'H)-diona (preparación 32a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 21b seguido por purificación por cromatografía de fase inversa (Sílice C-18 de Waters®, agua/acetonitrilo/metanol como eluyentes [ácido fórmico al 0,1% v/v tamponado] 0% hasta 60%).

10 LRMS (m/z): 315/317 ($\text{M}-1$)⁺.

PREPARACIÓN 33

6'-bromo-4-morfolinoespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona



15 Se obtuvo como una mezcla de isómeros a partir de 6'-bromoespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]-2',4(1'H)-diona (preparación 32a) y morfolina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 26. La purificación por cromatografía ultrarrápida (Et_3N al 0,1% en acetato de etilo/metanol 95:5 a 90:10) dio los dos isómeros puros del compuesto del epígrafe.

Isómero mayoritario (42%) como un sólido blanco.

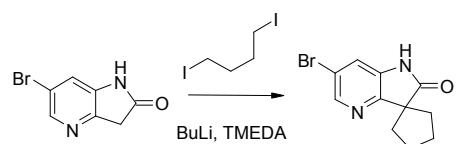
20 LRMS (m/z): 364/366 ($\text{M}-1$)⁻.

Isómero minoritario (28%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 364/366 ($\text{M}-1$)⁻.

PREPARACIÓN 34

6'-Bromoesspiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona



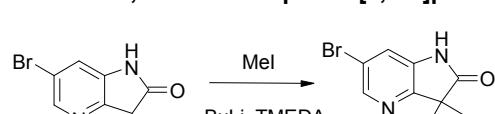
25 Se obtuvo como un sólido blanquecino (30%) a partir de 6-bromo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3H)-ona (preparación 30c) y 1,4-diiodobutano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 2 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2).

LRMS (m/z): 265/267 ($\text{M}-1$)⁻.

30 RMN de ^1H δ (DMSO-d_6): 1,82-1,95 (m, 8H), 7,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 10,66 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 35

6-Bromo-3,3-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3H)-ona



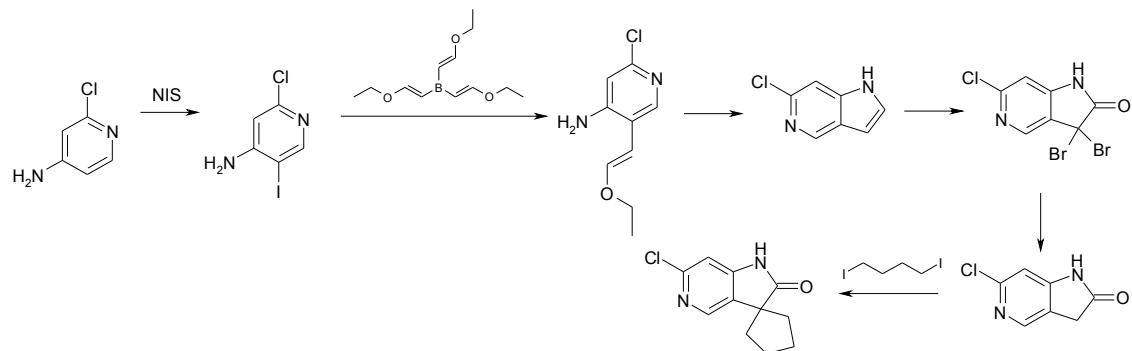
Se obtuvo como un sólido (11%) a partir de 6-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2(3*H*)-ona (preparación 30c) y yodometano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 2 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2).

LRMS (m/z): 241/243 (M+1)⁺.

5 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,45 (s, 6H), 7,39 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,39 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 36

6'-Cloroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[3,2-*c*]piridin]-2'(1'*H*)-ona



a) 2-Cloro-5-yodopiridin-4-amina

- 10 Se añadió *N*-yodosuccinimida (15,75 g, 70 mmol) a una solución de 2-cloropiridin-4-amina (9,00 g, 70 mmol) en N,N'-dimetilformamida (140 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. Se añadió más *N*-yodosuccinimida (7,80 g, 35 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. Despues de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico, agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 6:1 a 2:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (6,80 g, 38%) como un sólido beige.
- 15

LRMS (m/z): 255 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (CDCl₃): 4,77 (s ancho, 2H), 6,63 (s, 1H), 8,34 (s, 1H).

b) 2-Cloro-5-[(*E*)-2-etoxyvinil]piridin-4-amina

- 20 A una solución de 2-cloro-5-yodopiridin-4-amina (preparación 36a, 1,95 g, 7,66 mmol) en tetrahidrofuran (23 ml) en una atmósfera de argón, se añadió hidróxido sódico en polvo (0,92 g, 23 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,17 g, 0,15 mmol) y un solucion 0,15M de tris[*(E*)-2-etoxyvinil]borano (20 ml, 3,0 mmol) en tetrahidrofuran y la mezcla resultante se calentó con agitación hasta 70 °C y se dejó durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 6:1 a 3:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (1,00 g, 62%) como un sólido beige.
- 25

LRMS (m/z): 199 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,36 (t, J=7,1 Hz, 3H), 3,93 (c, J=7,1 Hz, 2H), 4,28 (s ancho, 2H), 5-50 (d, J=12,6 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,72 (d, J=12,6Hz, 1H), 7,89 (s, 1H).

30 c) 6-Cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina

- A una solución de 2-cloro-5-[*(E*)-2-etoxyvinil]piridin-4-amina (preparación 36b, 1,00 g, 5,30 mmol) en metanol (20 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,00 ml, 32,64 mmol) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 21 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se trató con una solución acuosa saturada de carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica y se evaporó proporcionando el compuesto del epígrafe (0,76 g, 99%) como un sólido beige.
- 35

LRMS (m/z): 153 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (CDCl₃): 6,65 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 8,60 (m, 2H).

d) 3,3-Dibromo-6-cloro-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-ona

A una solución de 6-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridina (preparación 36c, 0,05 g, 0,33 mmol) en alcohol *terc*-butílico (4 ml) a 28 °C se añadió perbromuro hidrobromuro de piridinio (0,31 g, 0,98 mmol) en varias porciones durante 15 minutos.

- 5 La mezcla se agitó a 28 °C durante 8 horas y luego se añadió más hidrobromuro de piridinio (0,10 g, 0,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida dando el compuesto del epígrafe (0,10 g, 94%) como un sólido blanquecino.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 7,00 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,70 (s, 1H).

e) 6-Cloro-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-ona

- 10 A una solución de 3,3-dibromo-6-cloro-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-ona (preparación 36d, 1,14 g, 3,49 mmol) en ácido acético (35 ml) se añadió polvo de cinc (2,23 g, 34,10 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla se diluyó con metanol y se filtró a través de una frita fina. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 95:5) dando el compuesto del epígrafe (0,56 g, 91%) como un sólido blanco.

15 LRMS (m/z): 169 ($\text{M}+1$)⁺.

RMN de ^1H δ (DMSO-d_6): 3,55 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 11,00 (s ancho, 1H).

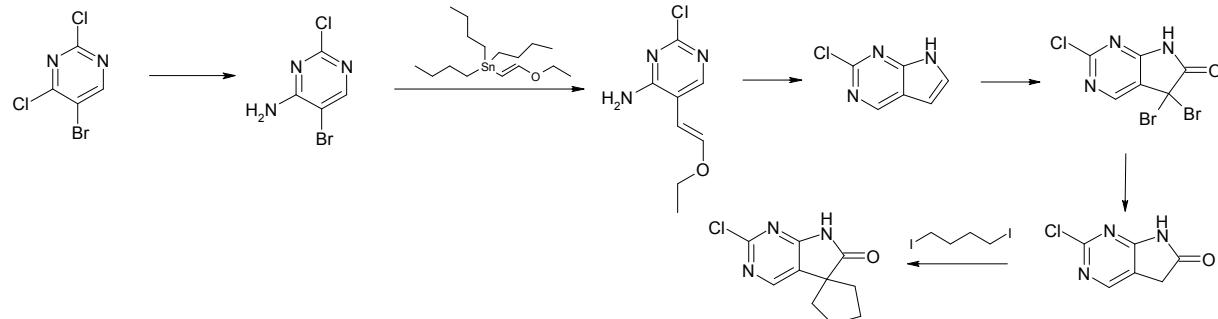
f) 6'-Cloroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[3,2-*c*]piridin]-2'(1'*H*)-ona

- 20 Se obtuvo como un sólido naranja (20%) a partir de 6-cloro-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-2-ona (preparación 36e) y 1,4-diyodobutano siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 2 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (97:3 diclorometano/metanol).

LRMS (m/z): 223 ($\text{M}+1$)⁺.

RMN de ^1H δ (DMSO-d_6): 1,81-1,95 (m, 8H), 6,88 (s, 1H), 8,14 (s, 1H).

PREPARACIÓN 37

2'-Cloroespiro[ciclopentano-1,5'-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin]-6'(7'*H*)-ona

25

a) 5-Bromo-2-cloropirimidin-4-amina

- Se añadió una solución de 5-bromo-2,4-dichloropirimidina (8,54 g, 37,48 mmol) en metanol (12 ml) gota a gota durante 10 minutos a una solución enfriada en un baño de hielo de hidróxido amónico 7M (60 ml, 420 mmol) en metanol (60 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró y se añadió agua. El sólido se filtró y se secó a presión reducida dando el compuesto del epígrafe (6,23 g, 73%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 207/209 ($\text{M}+1$)⁺.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 5,80 (s ancho, 2H), 8,20 (s, 1H).

b) 2-Cloro-5-[(*E*)-2-etoxivinil]pirimidin-4-amina

- 35 Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,42 g, 0,36 mmol) a una suspensión desgasificada de 5-bromo-2-cloropirimidin-4-amina (preparación 37a, 2,50 g, 11,03 mmol) y (*Z*)-tributil(2-etoxivinil)estannano (4,76 g, 11,20 mmol) en tolueno (40 ml) y la mezcla se sometió a varios ciclos de vacío-argón y luego se calentó hasta refluo durante 24 horas. Se añadió más catalizador (0,42 g, 0,36 mmol) y la mezcla se llevó a refluo otras 24 horas más. Se añadió más (*Z*)-tributil(2-etoxivinil)estannano (1,20 g, 2,82 mmol) y la reacción se llevó a refluo durante la noche.

La mezcla se enfrió y se concentró a vacío y el residuo oleoso se trató con hexanos dando un sólido que se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 4:1) dando el compuesto del epígrafe (0,70 g, 32%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 200 (M+1)⁺.

5 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,30 (t, J=6,9 Hz, 3H), 4,00 (d, J=6,9 Hz, 2H), 4,95 (d, J=7,1 Hz, 1H), 5,97 (s ancho, 1H), 6,30 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H).

c) 2-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Se obtuvo como un sólido blanco (47%) a partir de 2-cloro-5-[(E)-2-etoxivinil]pirimidin-4-amina (preparación 37b) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 36c seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 200:1 a 50:1).

10 LRMS (m/z): 154 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (CDCl₃): 6,64 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 10,20 (s ancho, 1H).

d) 5,5-Dibromo-2-cloro-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

15 Se obtuvo como un sólido naranja (93%) a partir de 2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (preparación 37c) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 36d.

LRMS (m/z): 326/328 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (CDCl₃): 8,42 (s, 1H), 12,30 (s ancho, 1H).

e) 2-Cloro-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona

20 Se obtuvo como un sólido beige (83%) a partir de 5,5-dibromo-2-cloro-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (preparación 37d) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 36e.

LRMS (m/z): 170 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 3,62 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 11,80 (s ancho, 1H).

f) 2'-Cloroespiro[ciclopentano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona

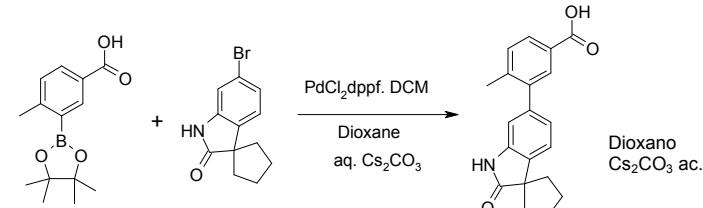
25 Se obtuvo como un sólido blanco (38%) a partir de 2-cloro-5,7-dihidro-6H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-ona (preparación 37e) siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 36f.

LRMS (m/z): 224 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,93-2,24 (m, 8H), 8,14 (s, 1H), 8,30 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 38

Ácido 4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzoico



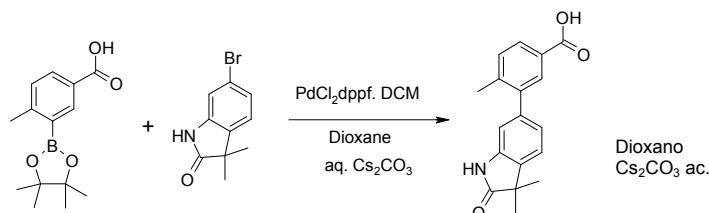
30 Se cargó un tubo Schlenk con tapa secado en horno con 6'-bromoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 2, 0,650 g, 2,44 mmol), ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (documento WO200700565, 0,96 g, 3,66 mmol), 1,4-dioxano (25 ml) y una solución acuosa 2M de carbonato de cesio (3,7 ml, 7,4 mmol). Se sometió el tubo Schlenk a tres ciclos de evacuación-rellenado con argón, y se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (0,12 g, 0,15 mmol). Después de tres ciclos más de evacuación-rellenado con argón, se cerró el tubo Schlenk y la mezcla se agitó y se calentó en un baño de aceite hasta 100-110 °C. Despues de 20 horas, la mezcla se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico reunido se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 95:5) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,64 g, 81%) como un sólido amarillo.

LRMS (m/z): 322 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,79-1,83 (m, 2H), 1,94-2,06 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,94 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,83 (d, J=6,0 Hz, 1H), 10,34 (s ancho, 1H).

5 PREPARACIÓN 39

Ácido 3-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-4-metilbenzoico

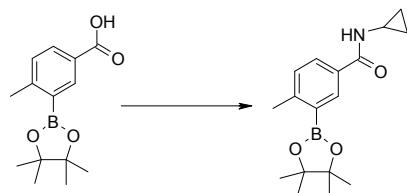


Se obtuvo como un sólido naranja (82%) a partir de 6-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona (preparación 16) y ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 38. El producto bruto se usó sin purificación posterior.

LRMS (m/z): 296 (M+1)⁺.

PREPARACIÓN 40

N-Ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



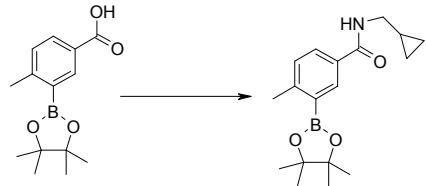
15 Se añadieron ciclopropilamina (1,76 ml, 25,08 mmol), diisopropiletilamina (8,00 ml, 45,93 mmol) y hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (7,62 g, 20,04 mmol) a una solución de ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (documento WO200700565, 5,47 g, 20,87 mmol) en N,N'-dimetilformamida (55 ml). La solución transparente se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró entonces a vacío y el residuo se suspendió con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con solución acuosa al 4% de bicarbonato sódico, agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró proporcionando un residuo oleoso. El aceite se trituró con una mezcla de hexanos y éter dietílico dando el compuesto del epígrafe (5,78 g, 96%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 302 (M+1)⁺.

25 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,56 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,30 (s, 12H), 2,45 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0 y 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,40 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 41

N-(Ciclopropilmethyl)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

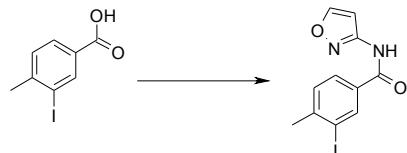


30 Se obtuvo como un sólido blanco con rendimiento cuantitativo a partir de ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico y ciclopropilmethanamina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 40.

LRMS (m/z): 316 (M+1)+.

RMN de ^1H δ (DMSO-d₆): 0,0-0,2 (m, 4H), 0,85 (m, 1H), 1,30 (s, 12H), 2,45 (s, 3H), 2,88 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0 y 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,30 (t, J = 5,5 Hz, 1H).

PREPARACIÓN 42

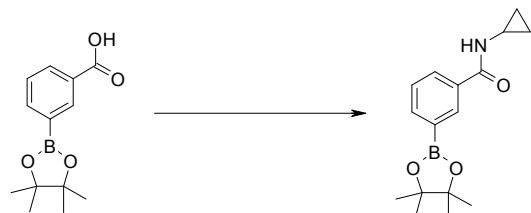
3-Yodo-N-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida

Se obtuvo como un sólido amarillo (79%) a partir de ácido 3-yodo-4-metil-benzoico e isoxazol-3-ilamina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 40 seguido por purificación por chromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 3:1 hasta hexanos/acetato de etilo 1:3).

LRMS (m/z): 329 (M+1)+.

10 RMN de ^1H δ (CDCl₃): 2,52 (s, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,37 (m, 2H), 9,14 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 43

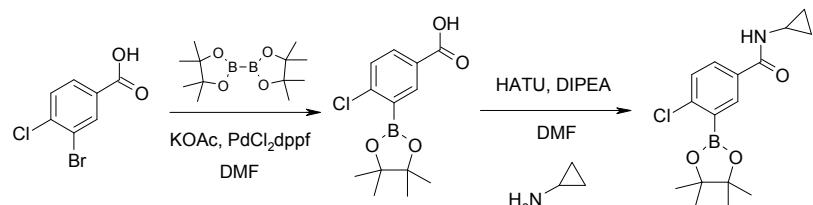
N-Ciclopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

15 Se obtuvo como un sólido blanco (52%) a partir de ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico y ciclopropilamina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 40 seguido por trituración con éter dietílico.

LRMS (m/z): 316 (M+1)+.

20 RMN de ^1H δ (DMSO-d₆): 0,58 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,29 (s, 12H), 2,83 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,52 (d, J = 3,9 Hz, 1H).

PREPARACIÓN 44

4-Cloro-N-ciclopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida**a) Ácido 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico**

25 Se cargó en un tubo Schlenk ácido 3-bromo-4-clorobenzoico (2,00 g, 8,49 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,23 g, 12,72 mmol), acetato potásico (4,17 g, 42,49 mmol) y N,N'-dimetilformamida (40 ml). La mezcla se sometió a tres ciclos de vacío-argón, luego se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) con diclorometano (1:1) (700 mg, 0,87 mmol) y se purgó el recipiente de reacción del mismo modo y luego se agitó a 80 °C en argón durante 5 horas. Seguidamente, se eliminó el disolvente a vacío, se añadió solución acuosa 2M de hidróxido sódico (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 5M hasta pH 3. El sólido que se formó se filtró, se lavó con agua y se secó dando el compuesto del epígrafe (1,30 g, 54%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 199 ($M-1^-$) (correspondiente al ácido bórico generado en condiciones de HPLC).

10 RMN de $^1H \delta$ (DMSO-d₆): 1,34 (s, 12H), 7,58 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 12,28 (s ancho, 1H).

b) 4-Cloro-N-ciclopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

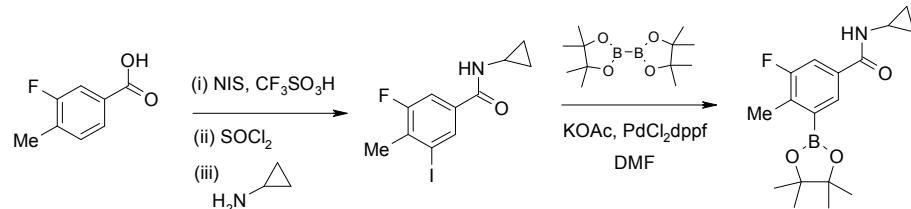
5 Se obtuvo como un sólido (72%) a partir de ácido 4-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (preparación 44a) y ciclopropilamina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 40 seguido por trituración del producto bruto con una mezcla de hexanos-éter dietílico.

LRMS (m/z): 240 ($M+1^+$) (correspondiente al ácido bórico generado en condiciones de HPLC).

10 RMN de $^1H \delta$ (DMSO-d₆): 0,58 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,33 (s, 12H), 2,84 (m, 1H), 7,51 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,59 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 45

N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida



a) N-Ciclopropil-3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzamida

15 Se añadió *N*-yodosuccinimida (3,31 g, 20 mmol) en porciones durante 3 horas a una solución de ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico (2,27 g, 20 mmol) en ácido trifluorometanosulfónico (15 ml) mantenida a 0 °C. Seguidamente, se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hieloagua y el precipitado que se formó se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de tiosulfato sódico y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo obtenido se trató con cloruro de tionilo (20 ml) y se calentó a 100 °C durante 2,5 horas. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml). Se añadieron a la solución carbonato sódico (3,70 g, 35 mmol) y ciclopropilamina (1,90 ml, 27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se filtró seguidamente y el residuo se lavó con diclorometano y acetato de etilo. El filtrado y las aguas de lavado combinadas se concentraron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 10:1 a 5:1) dando el compuesto del epígrafe (2,13 g, 45%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 320 ($M+1^+$).

RMN de $^1H \delta$ (CDCl₃): 0,60 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 6,22 (s ancho, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,90 (m, 1H).

30 **b) N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzamida**

Se obtuvo como un sólido (57%) a partir de *N*-ciclopropil-3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzamida (preparación 45a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 9 seguido por purificación del producto bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 6:1).

LRMS (m/z): 320 ($M+1^+$).

35 RMN de $^1H \delta$ (CDCl₃): 0,62 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 1,34 (s, 12H), 2,86 (m, 1H), 6,30 (s ancho, 1H), 7,57 (dd, $J=10,4$ y 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, $J=1,7$ Hz, 1H).

PREPARACIÓN 46

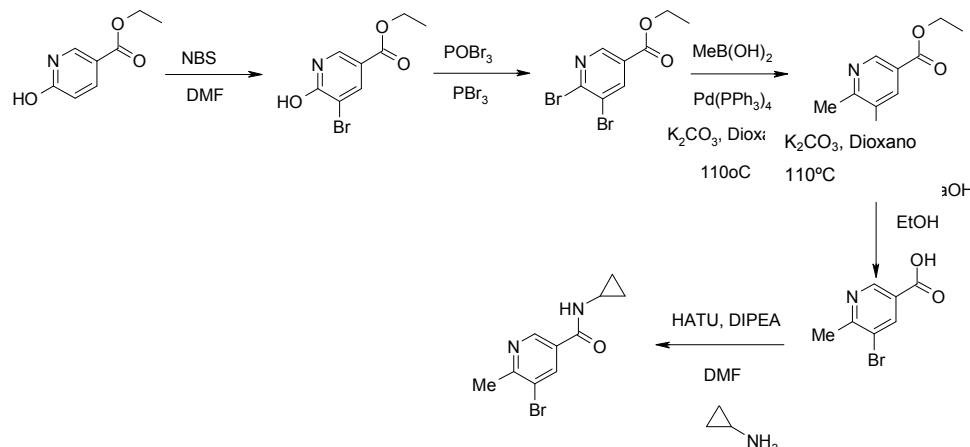
N-(Ciclopropilmethyl)-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida

40 Se obtuvo como un sólido blanco (54%) a partir de ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico y ciclopropilmethylamina siguiendo los procedimientos experimentales que se describen en la preparación 45.

LRMS (m/z): 334 ($M+1^+$).

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 0,28-0,31 (m, 2H), 0,55-0,60 (m, 2H), 1,36 (s, 12H), 2,51 (s, 3H), 3,31-3,35 (m, 2H), 6,28 (s ancho, 1H), 7,63 (dd, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=1,5$ Hz, 1H).

PREPARACIÓN 47

5-Bromo-N-ciclopropil-6-metilnicotinamida

5

a) 5-Bromo-6-hidroxinicotinato de etilo

Se añadió *N*-bromosuccinimida (7,70 g, 43,3 mmol) a una solución agitada de 6-hidroxinicotinato de metilo (6,01 g, 36,0 mmol) en N,N'-dimetilformamida (142 ml). Después de 20 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. La trituración del producto bruto con éter dietílico y hexanos proporcionó el compuesto del epígrafe (6,35 g, 72%) como un sólido amarillo.

LRMS (m/z): 246/248 ($M+1$) $^+$.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,37 (t, $J=9,0$ Hz, 3H), 4,35 (c, $J=9,0$ Hz, 2H), 8,31 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J=3,0$ Hz, 1H).

15 b) 5,6-Dibromonicotinato de etilo

Se agitó a 120°C una mezcla de 5-bromo-6-hidroxinicotinato de etilo (preparación 47a, 6,35 g, 25,8 mmol), tribromofosfina (2,50 ml, 26 mmol) y oxitribromuro de fósforo (7,50 g, 26,2 mmol). Después de 3 horas, la mezcla se enfrió, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó proporcionando el compuesto del epígrafe (6,88 g, 86%) como un sólido blanco.

20 LRMS (m/z): 310 ($M+1$) $^+$.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,42 (t, $J=9,0$ Hz, 3H), 4,43 (c, $J=9,0$ Hz, 2H), 8,47 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 8,89 (d, $J=3,0$ Hz, 1H).

c) 5-Bromo-6-metilnicotinato de etilo

25 Se cargó un tubo Schlenk con tapa secado en horno con 5,6-dibromonicotinato de etilo (preparación 47b, 1,09 g, 3,5 mmol), ácido metilbórico (0,24 g, 4,0 mmol), carbonato potásico (1,46 g, 10,6 mmol) y 1,4-dioxano (27 ml). El tubo Schlenk se sometió a tres ciclos de evacuación-rellenado con argón, y luego se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,41 g, 0,35 mmol). Después de tres nuevos ciclos de evacuación-rellenado con argón, se cerró el tubo Schlenk y la mezcla se agitó y se calentó en un baño de aceite hasta 110 °C. Despues de 3 días, la mezcla se enfrió, se filtró hasta Celite® y se evaporó el filtrado. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 97:3 a 9:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,41 g, 45%) como un sólido.

35 LRMS (m/z): 244/246 ($M+1$) $^+$.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,41 (t, $J=9,0$ Hz, 3H), 2,74 (s, 3H), 4,41 (c, $J=9,0$ Hz, 2H), 8,40 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 9,01 (d, $J=3,0$ Hz, 1H).

35

d) Ácido 5-bromo-6-metilnicotínico

Se añadió solución acuosa 2M de hidróxido sódico (1,91 ml, 3,8 mmol) a una solución agitada de 5-bromo-6-metilnicotinato de etilo (preparación 47c, 0,41 g, 1,7 mmol) en etanol (14 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se evaporó el disolvente y se añadió agua al residuo. El pH se ajustó hasta 4-5 con ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (0,16 g, 43%) como un sólido blanco.

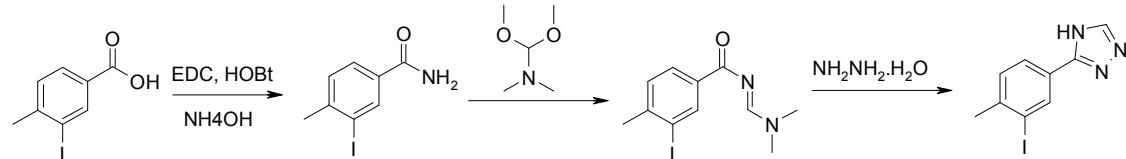
5 LRMS (m/z): 216/218 ($\text{M}+1$)⁺.

e) 5-Bromo-N-ciclopropil-6-metilnicotinamida

10 Se obtuvo como un aceite incoloro (83%) a partir de ácido 5-bromo-6-metilnicotínico (preparación 47d) y ciclopropilamina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 40 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 7:3 a 3:7).

15 LRMS (m/z): 255/257 ($\text{M}+1$)⁺.

RMN de ^1H δ (DMSO-d₆): 0,59-0,65 (m, 2H), 0,73-0,79 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,85-2,94 (m, 1H), 8,40 (d, $J=3,0\text{Hz}$, 1H), 8,70 (s ancho, 1H), 8,87 (d, $J=3,0\text{Hz}$, 1H).

15 PREPARACIÓN 48**3-(3-yodo-4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol****a) 3-Yodo-4-metilbenzamida**

20 Se añadieron secuencialmente hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,49 g, 28,6 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (3,90 g, 28,9 mmol) y solución acuosa al 32% de hidróxido amónico (1,10 ml, 28,7 mmol) a una solución agitada de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico (5,00 g, 19,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla se concentró a vacío y se añadieron agua y diclorometano a la mezcla. La fase orgánica se lavó con solución acuosa 2N de hidróxido sódico, salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (4,34 g, 70%) como un sólido amarillo.

25 LRMS (m/z): 262 ($\text{M}+1$)⁺.

RMN de ^1H δ (DMSO-d₆): 2,41 (s, 3H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,82 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 8,02 (s ancho, 1H), 8,32 (s ancho, 1H).

b) (E)-N-((dimetilamino)methilen)-3-yodo-4-metilbenzamida

30 Se calentó una suspensión de 3-yodo-4-metilbenzamida (preparación 48a, 2,00 g, 7,7 mmol) en 1,1-dimetoxy-N,N-dimetilmelanmina (4,0 ml, 30,1 mmol) en un tubo cerrado a 90 °C con agitación. Después de 2 horas, la mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se trituró con éter dietílico y hexanos, y el sólido formado se filtró y se secó dando el compuesto del epígrafe (1,90 g, 78%) como un sólido amarillo.

LRMS (m/z): 317 ($\text{M}+1$)⁺.

35 RMN de ^1H δ (CDCl₃): 2,48 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 7,28 (d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H), 8,14 (dd, $J=9,0$ y 3,0 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,72 (d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H).

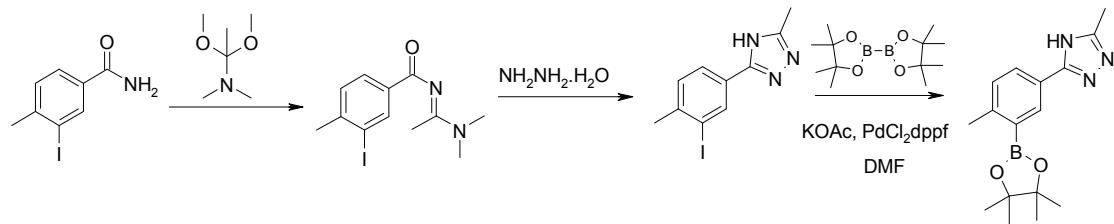
c) 3-(3-Yodo-4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol

40 Se añadió hidrazina monohidrato (0,30 g, 6,0 mmol) a una solución agitada de (E)-N-((dimetilamino)methilen)-3-yodo-4-metilbenzamida (preparación 48b, 1,20 g, 3,8 mmol) en ácido acético (6 ml) y la mezcla se agitó y se calentó hasta 90 °C. Después de 2 horas, la mezcla se concentró a vacío y se añadieron al residuo agua y solución acuosa 2N de hidróxido sódico. El sólido que se formó se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío dando el compuesto del epígrafe (0,98 g, 91%) como un sólido.

LRMS (m/z): 286 ($\text{M}+1$)⁺.

RMN de ^1H δ (DMSO-d₆): 2,46 (s, 3H), 7,49 (d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H), 7,99 (d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H), 8,49 (d, $J=9,0\text{Hz}$, 1H).

PREPARACIÓN 49

3-Metil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol**a) (*E*)-*N*-(1-Dimetilamino)etiliden)-3-yodo-4-metilbenzamida**

- 5 Se obtuvo como un sólido (76%) a partir de 3-yodo-4-metilbenzamida (preparación 48a) y 1,1-dimetoxi-*N,N*-dimetiletanamina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 48b seguido por purificación del producto bruto por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 1:1).

LRMS (m/z): 331 (M+1)⁺.

- 10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 2,25 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,13 (s, 6H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H).

b) 3-(3-Yodo-4-metilfenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol

Se obtuvo (62%) a partir de (*E*)-*N*-(1-(dimetilamino)etiliden)-3-yodo-4-metilbenzamida (preparación 49a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 48c.

LRMS (m/z): 300 (M+1)⁺.

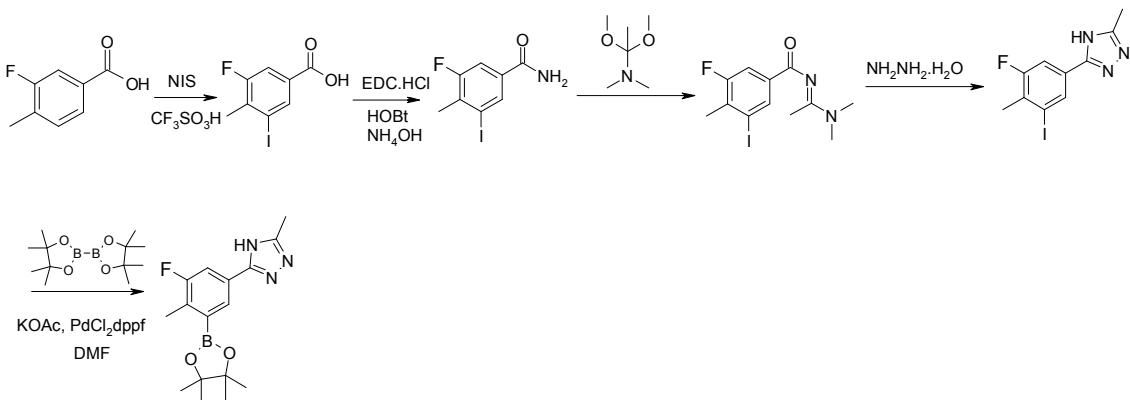
- 15 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 2,46 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 7,30 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J=1,5 Hz, J=8,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J=1,5 Hz, 1H).

c) 3-Metil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol

- 20 Se obtuvo como un sólido blanco (85%) a partir de 3-(3-yodo-4-metilfenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol (preparación 49b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 9 seguido por purificación por cromatografía de fase inversa (CH₃CN al 0% en H₂O hasta CH₃CN al 100% en H₂O).

LRMS (m/z): 300 (M+1)⁺.

PREPARACIÓN 50

3-[3-Fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-metil-4H-1,2,4-triazol

- 25 **a) Ácido 3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzoico**

Se añadió *N*-yodosuccinimida (3,31 g, 14,7 mmol) en porciones durante un período de 3 horas a una solución agitada de ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico (2,27 g, 14,7 mmol) en ácido trifluorometanósulfónico (15 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche y luego se vertió en una mezcla hielo-agua y el precipitado que se formó se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en acetato de etilo, se

lavó con tiosulfato sódico acuoso y salmuera, se secó (MgSO_4) y se secó dando el compuesto del epígrafe (3,45 g, 59%) como un sólido.

LRMS (m/z): 279 ($M-1$)⁺.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 2,41 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 6,30 (s ancho, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,34 (m, 1H).

5 **b) 3-Fluoro-5-yodo-4-metilbenzamida**

Se obtuvo como un sólido blanco (89%) a partir de ácido 3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzoico (preparación 50a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 48a.

LRMS (m/z): 280 ($M+1$)⁺.

10 RMN de ^1H δ (DMSO-d_6): 2,32 (s, 3H), 7,55 (s ancho, 1H), 7,65 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 8,07 (s ancho, 1H), 8,16 (s, 1H).

c) *N*-(*1E*-1-(Dimetilamino)etiliden)-3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzamida

Se calentó a 120°C en un tubo cerrado una mezcla de 3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzamida (preparación 50b) y (*1,1*-dimetoxietil)dimetilamina. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó a presión reducida dando el compuesto del epígrafe (1,84 g, 100%) como un aceite.

15 LRMS (m/z): 349 ($M+1$)⁺.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 2,33 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 7,75 (dd, $J = 10,2$ y 1,1 Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H).

d) 3-(3-Fluoro-5-yodo-4-metilfenil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol

20 Se obtuvo como un sólido (76%) a partir de *N*-(*1E*-1-(dimetilamino)etiliden)-3-fluoro-5-yodo-4-metilbenzamida (preparación 50c) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 48c.

LRMS (m/z): 318 ($M+1$)⁺.

RMN de ^1H δ (DMSO-d_6): 2,32 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 7,65 (dd, $J = 10,4$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H).

e) 3-[3-Fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol

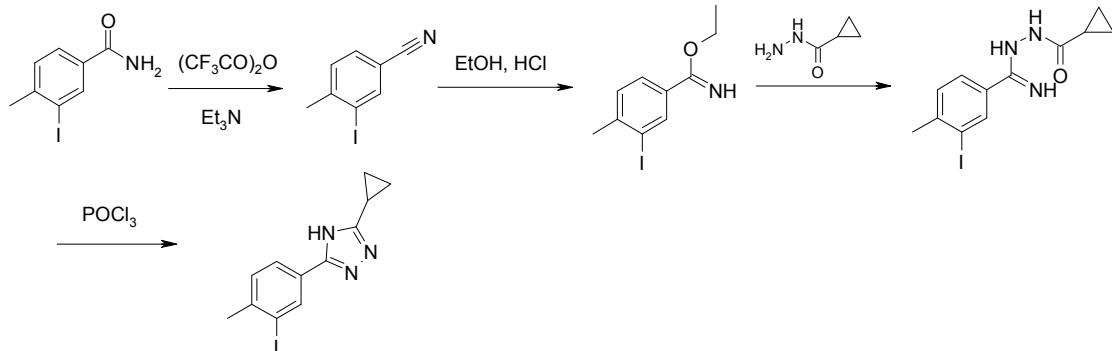
25 Se obtuvo como un sólido (30%) a partir de 3-(3-fluoro-5-yodo-4-metilfenil)-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol (preparación 50d) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 9.

LRMS (m/z): 318 ($M+1$)⁺.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,33 (s, 12H), 2,48 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 7,74 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 10,93 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN 51

30 **3-Ciclopropil-5-(3-yodo-4-metilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol**



a) 3-Yodo-4-metilbenzonitrilo

Se añadió anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (8,00 ml, 57,5 mmol) gota a gota a una solución agitada de 3-yodo-4-metilbenzamida (preparación 48a, 6,00 g, 23,0 mmol) y trietilamina (8,10 ml, 57,5 mmol) en diclorometano (50 ml) a

0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadieron más diclorometano y solución acuosa saturada de carbonato potásico y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2M, solución acuosa 2M de hidróxido sódico, salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (4,50 g, 80%) como un sólido naranja pálido.

5 RMN de ^1H δ (CDCl_3): 2,50 (s, 3H), 7,33 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 7,54 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 8,08 (s, 1H).

b) 3-Yodo-4-metilbencimidato de etilo

Se hizo burbujeante cloruro de hidrógeno gas durante un período de 35 minutos en una solución agitada de 3-yodo-4-metilbenzonitrilo (preparación 51a, 2,00 g, 8,2 mmol) y etanol (0,70 ml, 12,3 mmol) en benceno a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se colocó la mezcla en un refrigerador y se dejó durante la noche. Se añadió entonces éter dietílico (200 ml) y precipitó un sólido blanco. Después de dejar la mezcla una noche más en el refrigerador, se filtró el precipitado. Se añadieron al sólido con agitación diclorometano y solución acuosa saturada de carbonato potásico. Se secó la fase orgánica (MgSO_4) y se evaporó dando el compuesto del epígrafe (4,50 g, 80%) como un aceite.

15 RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,42 (t, $J=6,0\text{Hz}$, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,29 (c, $J=6,0\text{Hz}$, 2H), 7,26 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 7,61 (m, 2H), 8,18 (s ancho, 1H).

c) N' -(Imino(3-yodo-4-metilfenil)metil)ciclopropanocarbohidrazida

Se añadió ciclopropanocarbohidrazida (0,36 g, 2,7 mmol) a una solución agitada de 3-yodo-4-metilbencimidato de etilo (preparación 51b, 0,70 g, 2,4 mmol) en metanol (6 ml) y la mezcla se agitó a 75 °C. Después de 1,5 horas, la mezcla se enfrió hasta dar una suspensión. Se añadió metanol a la suspensión y el precipitado se filtró y se secó dando el compuesto deseado con rendimiento cuantitativo. El material bruto se usó sin purificación posterior.

20 RMN de ^1H δ (CDCl_3): 1,19-1,25 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 3,45-3,52 (m, 1H), 7,26 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 7,52 (d, $J=6,0\text{Hz}$, 1H), 8,07 (s, 1H).

d) 3-Ciclopropil-5-(3-yodo-4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol

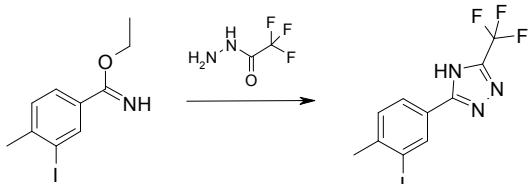
25 Se calentó en un tubo cerrado a 110°C con agitación una solución de N' -(imino(3-yodo-4-metilfenil)metil)ciclopropanocarbohidrazida (preparación 51c, 0,76 g, 2,2 mmol) en oxícloruro de fósforo (10 ml). Después de 14 horas, la mezcla se enfrió y se concentró a vacío. Se añadieron al residuo acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se secó la fase orgánica (MgSO_4) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 2:1) dando el compuesto del epígrafe (0,14 g, 20%) como un sólido blanco.

30 LRMS (m/z): 326 ($\text{M}+1$)⁺.

RMN de ^1H δ (DMSO-d_6): 1,93-1,04 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 7,38 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,0$ y $1,7 \text{ Hz}$, 1H), 8,34 (d, $J = 1,7 \text{ Hz}$, 1H).

PREPARACIÓN 52

3-(3-Yodo-4-metilfenil)-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol

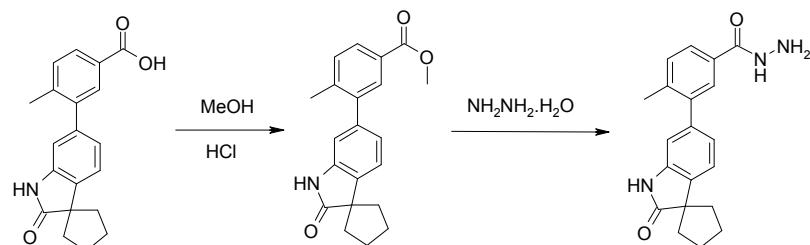


35 Se añadió 2,2,2-trifluoroacetohydrazida (0,14 g, 1,0 mmol) a una solución agitada de 3-yodo-4-metilbencimidato de etilo (preparación 51b, 0,30 g, 1,0 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó y se calentó hasta 70 °C. Después de 2 horas, la mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 5:1) dando el compuesto del epígrafe (0,10 g, 27%) como un sólido blanco.

40 LRMS (m/z): 352 ($\text{M}-1$)⁻.

RMN de ^1H δ (CDCl_3): 2,48 (s, 3H), 7,33 (d, $J=6,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,76 (dd, $J=6,0 \text{ Hz}$ y $3,0 \text{ Hz}$, 1H), 8,36 (d, $J=3,0 \text{ Hz}$, 1H).

PREPARACIÓN 53

4-Metil-3-(2'-oxoespri[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzohidrazida**a) 4-Metil-3-(2'-oxoespri[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzoato de metilo**

- 5 Se calentó en un tubo cerrado a 80°C con agitación una suspensión de ácido 4-metil-3-(2'-oxoespri[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzoico (preparación 38, 0,47 g, 1,5 mmol) y una solución 4M de ácido clorhídrico en dioxano (2,00 ml, 8,0 mmol) en metanol (2 ml). Después de agitar durante la noche la mezcla se enfrió y se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de carbonato potásico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío. El aceite resultante se suspendió en una pequeña cantidad de acetato de etilo y se filtró la suspensión. El filtrado se evaporó dando el compuesto del epígrafe (0,46 g, 86%) como una espuma.
- 10

LRMS (m/z): 336 ($M+1$)⁺.

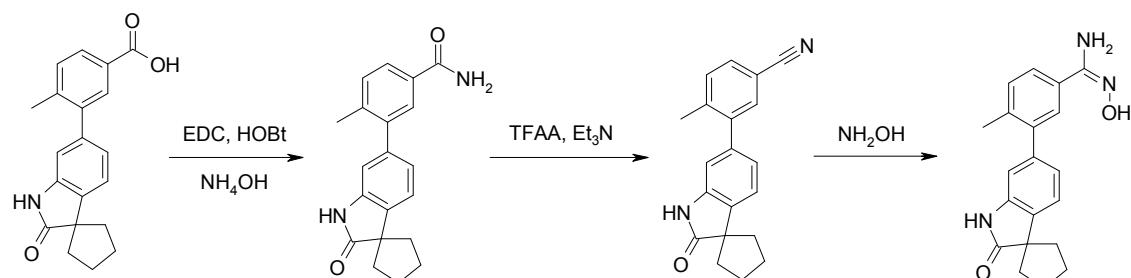
RMN de 1H δ (CDCl₃): 1,91-2,13 (m, 6H), 2,19-2,26 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,96 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,92 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,13 (s ancho, 1H).

b) 4-Metil-3-(2'-oxoespri[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzohidrazida

- 15 Se añadió hidrazina monohidrato (0,67 ml, 13,8 mmol) a una solución agitada de 4-metil-3-(2'-oxoespri[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzoato de metilo (preparación 53a, 0,46 g, 1,3 mmol) en etanol (6 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C. Después de 3 días, la mezcla se enfrió y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (dclorometano/metanol 50:1) dando el compuesto del epígrafe (0,16 g, 19%) como un sólido.
- 20

LRMS (m/z): 336 ($M+1$)⁺.

PREPARACIÓN 54

(E)-N'-Hidroxi-4-metil-3-(2'-oxoespri[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzimidamida**a) 4-Metil-3-(2'-oxoespri[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida**

- 25 Se obtuvo como un sólido (22%) a partir de ácido 4-metil-3-(2'-oxoespri[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzoico (preparación 38) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 48a seguido por trituración del producto bruto con una mezcla de hexanos-acetato de etilo.

LRMS (m/z): 321 ($M+1$)⁺.

- 30 RMN de 1H δ (CDCl₃): 1,85-1,94 (m, 2H), 1,96-2,11 (m, 4H), 2,15-2,24 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 6,85 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J=9,0 Hz y 3,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=6,0 Hz y 3,0 Hz, 1H), 9,44 (s ancho, 1H).

b) 4-Metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzonitrilo

Se obtuvo como un aceite amarillo pálido (48%) a partir de 4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida (preparación 54a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 51a seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (dclorometano/metanol 99:1).

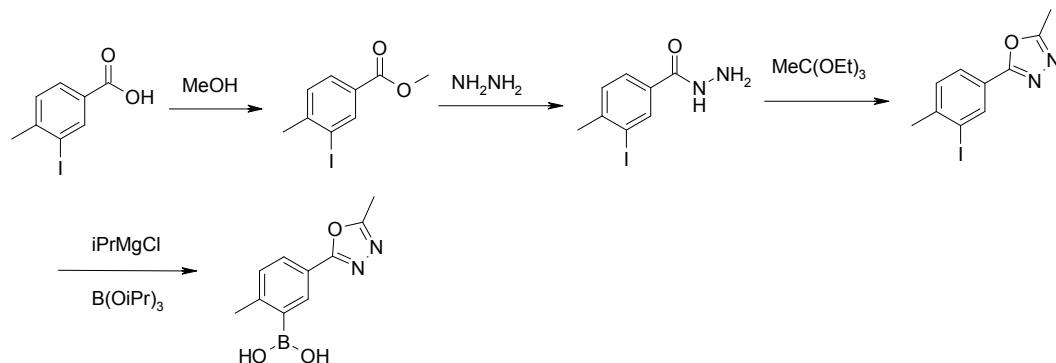
5 LRMS (m/z): 303 (M+1)⁺.

c) (E)-N-hidroxi-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzimidamida

Se calentaron hasta 85°C en un tubo cerrado una mezcla de 4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzonitrilo (preparación 54b, 0,06 g, 0,20 mmol), hidroxilamina (0,02 g, 0,24 mmol) y acetato sódico (0,02 g, 0,27 mmol) en etanol (0,60 ml) y agua (0,10 ml). Después de 6 horas, la mezcla se enfrió y se concentró a vacío. Se añadió agua al resido y el precipitado resultante se filtró dando el compuesto del epígrafe (0,06 g, 19%).

10 LRMS (m/z): 336 (M+1)⁺.

PREPARACIÓN 55

Ácido 2-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilbórico**15 a) 3-Yodo-4-metilbenzoato de metilo**

Se obtuvo (95%) a partir de ácido 3-yodo-4-metilbenzoico siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 53a.

LRMS (m/z): 277 (M+1)⁺.

b) 3-Yodo-4-metilbenzohidrazida

20 Se obtuvo (86%) a partir de 3-yodo-4-metilbenzoato de metilo (preparación 55a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 53b.

LRMS (m/z): 277 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (DMSO-d6): 2,38 (s, 3H), 4,47 (s ancho, 2H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0 y 2,0 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,79 (s ancho, 1H).

25 c) 2-(3-Yodo-4-metilfenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol

Se calentaron hasta 150°C en un tubo cerrado una mezcla agitada de 3-yodo-4-metilbenzohidrazida (preparación 55b, 5,00 g, 18,1 mmol) y ortoacetato de trietilo (11,00 ml, 58,2 mmol) en ácido acético (30 ml). Después de 3 horas, la mezcla se enfrió y se concentró a vacío. Se añadió solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con dclorometano. La solución orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (2:1 hexanos/acetato de etilo) dando el compuesto del epígrafe (4,26 g, 78%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 301 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (CDCl₃): 2,50 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,36 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H).

d) Ácido 2-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilbórico

35 Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 10 ml, 20,0 mmol) gota a gota durante 20 minutos a una solución agitada de 2-(3-yodo-4-metilfenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (preparación 55c, 4,0 g, 13,3 mmol)

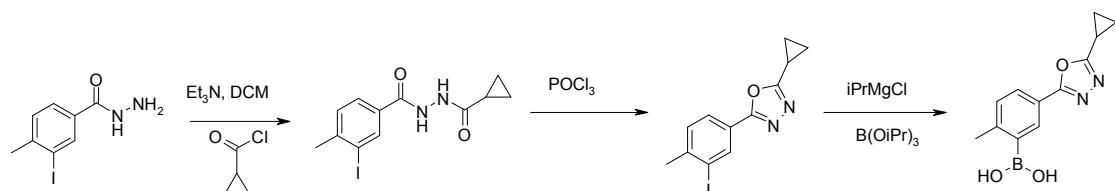
en tetrahidrofurano (40 ml) a -10 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a -10 °C, luego se añadió gota a gota durante 10 minutos triisopropil borato (4,71 ml, 20,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a -10 °C. Seguidamente, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió entonces agua, la mezcla se enfrió por medio de un baño de hielo-agua y se ajustó el pH a 3-4 con ácido clorhídrico acuoso 2M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido se filtró y se secó dando el compuesto del epígrafe (1,92 g, 66%) como un sólido blanco.

5 LRMS (m/z): 219 ($\text{M}+1$)⁺.

10 RMN de ^1H δ (DMSO-d6): 2,46 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,0$ y 2,0 Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,25 (s ancho, 2H).

PREPARACIÓN 56

Ácido 5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilfenilbórico



a) N-(Ciclopropanocarbonil)-3-yodo-4-metilbenzohidrazida

15 Se añadió gota a gota una solución de cloruro de ciclopropanocarbonilo (1,81 ml, 20,0 mmol) en diclorometano (20 ml) a una solución agitada de 3-yodo-4-metilbenzohidrazida (preparación 55b, 5,00 g, 18,1 mmol) y trietilamina (2,78 ml, 20,0 mmol) en diclorometano (80 ml) a 0 °C. Después de 2 horas agitando a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a vacío y se añadió agua al residuo. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua y éter dietílico dando el compuesto del epígrafe (4,75 g, 76%) como un sólido blanco.

20 LRMS (m/z): 345 ($\text{M}+1$)⁺.

b) 2-Ciclopropil-5-(3-yodo-4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol

Se obtuvo (92%) a partir de N'-(ciclopropanocarbonil)-3-yodo-4-metilbenzohidrazida (preparación 56a) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 51d.

LRMS (m/z): 327 ($\text{M}+1$)⁺.

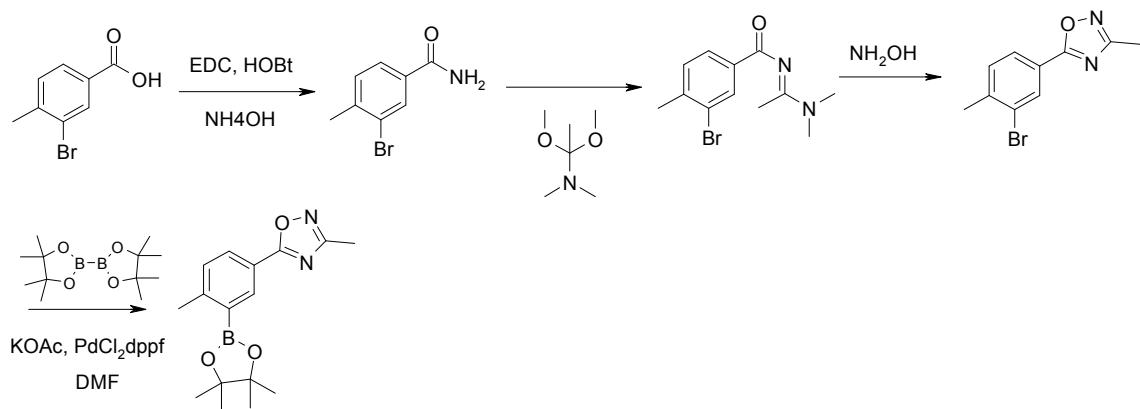
25 c) Ácido 5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilfenilbórico

Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (37%) a partir de 2-ciclopropil-5-(3-yodo-4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol (preparación 56b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 55d seguido por trituración del producto bruto con éter dietílico.

LRMS (m/z): 245 ($\text{M}+1$)⁺.

30 RMN de ^1H δ (DMSO-d6): 1,06-1,19 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,0$ y 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,25 (s ancho, 2H).

PREPARACIÓN 57

3-Metil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol**a) 3-Bromo-4-metilbenzamida**

- 5 Se obtuvo como un sólido blanco (70%) a partir de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 48a seguido por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 1:1).

LRMS (m/z): 214/216 (M+1)⁺.

- 10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 2,37 (s, 3H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (s ancho, 1H), 7,77 (dd, J = 8,0 y 1,9 Hz, 1H), 8,02 (s ancho, 1H), 8,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

b) (E)-3-Bromo-N-(1-(dimetilamino)etiliden)-4-metilbenzamida

Se obtuvo a partir de 3-bromo-4-metilbenzamida (preparación 57a) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetiletanamina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 48b. El compuesto deseado se obtuvo con rendimiento cuantitativo y se usó sin purificación posterior.

- 15 LRMS (m/z): 283/285 (M+1)⁺.

c) 5-(3-Bromo-4-metilfenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol

- Se añadió gota a gota una solución de (E)-3-bromo-N-(1-(dimetilamino)etiliden)-4-metilbenzamida (preparación 57b, 0,20 g, 0,71 mmol) en dioxano (1,20 ml) a una solución agitada de hidroxilamina (0,06 g, 0,85 mmol) e hidróxido sódico (0,03 g, 0,85 mmol) en ácido acético (2,50 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C. Despues de 0,5 horas, la mezcla se concentró a vacío, se añadió solución acuosa al 4% de hidrogenocarbonato sódico al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó a vacío dando el compuesto del epígrafe (0,10 g, 56%) como un sólido blanco.

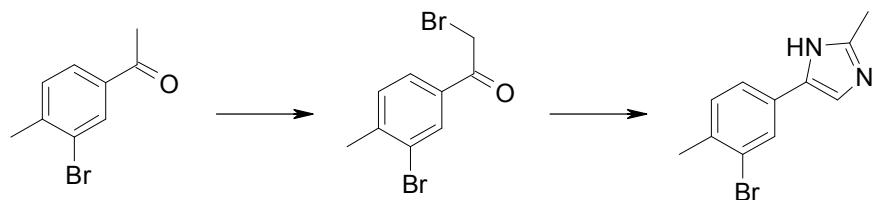
LRMS (m/z): 253/255 (M+1)⁺.

d) 3-Metil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol

- 25 Se obtuvo como un sólido (65%) a partir de 5-(3-bromo-4-metilfenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (preparación 57c) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 9 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos al 100% hasta acetato de etilo al 100%).

LRMS (m/z): 301 (M+1)⁺.

PREPARACIÓN 58

5-(3-Bromo-4-metilfenil)-2-metil-1*H*-imidazol**a) 2-Bromo-1-(3-bromo-4-metilfenil)etanona**

- 5 Se añadió gota a gota durante un período de 35 minutos una solución de bromo (0,68 ml, 13,3 mmol) en cloroformo (13 ml) a una solución agitada de 1-(3-bromo-4-metilfenil)etanona (2,96 g, 13,9 mmol) en cloroformo (40 ml) a 0 °C. Después de la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida dando un aceite que cristalizó dando el compuesto del epígrafe (4,11 g, 95%) como un sólido naranja.

10 LRMS (m/z): 295/293/291 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (CDCl₃): 2,42 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,36 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,82 (d, J=7,7Hz, 1H), 8,15 (s, 1H).

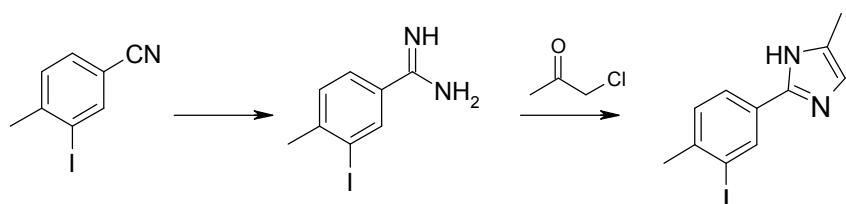
b) 5-(3-Bromo-4-metilfenil)-2-metil-1*H*-imidazol

- Se añadió bicarbonato potásico (2,10 g, 20,7 mmol) en varias porciones a una solución de hidrocloruro de acetamidamida (1,06 g, 11,2 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (5 ml). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo y se añadió gota a gota durante un período de 20 minutos 2-bromo-1-(3-bromo-4-metilfenil)etanona (preparación 58a, 2,74 g, 9,4 mmol). Después de 3 horas, se añadieron más hidrocloruro de acetamidamida (1,06 g, 11,2 mmol) y bicarbonato potásico (1,03 g, 10,1 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se repartió entre ácido clorhídrico acuoso 2M y acetato de etilo. La fase acuosa ácida se basificó con hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida dando un semisólido. Este semisólido se calentó a vacío a 70 °C durante una hora con el fin de eliminar el exceso de acetamidamida dando el compuesto del epígrafe puro (0,10 g, 5%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 251/253 (M+1)⁺.

25 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 2,37 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,88 (s, 1H).

PREPARACIÓN 59

2-(3-Yodo-4-metilfenil)-5-metil-1*H*-imidazol**a) 3-Yodo-4-metilbencenocarboximidamida**

- 30 Se añadió gota a gota durante 2 minutos bis(trimetilsilil)amida de litio (1M en tetrahidrofurano, 9,9 ml, 9,9 mmol) a una solución enfriada (10 °C) de 3-yodo-4-metilbenzonitrilo (preparación 51a, 2,00 g, 8,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Después de 1,5 horas, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió lentamente agua (20 ml). Se ajustó el pH a 1 con ácido clorhídrico acuoso 3M y luego se agitó la mezcla durante 30 minutos. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico y acetato de etilo y luego se basificó con lentejas de hidróxido sódico lo cual dio lugar a la separación de un aceite. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó la fase orgánica y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico dando el compuesto del epígrafe (0,54 g, 25%) como un sólido amarillo.

LRMS (m/z): 244 (M+1)⁺.

5 RMN de ^1H δ (DMSO-d6): 2,35 (s, 3H), 6,90 (s ancho, 2H), 7,36 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H).

b) 2-(3-Yodo-4-metilfenil)-5-metil-1*H*-imidazol

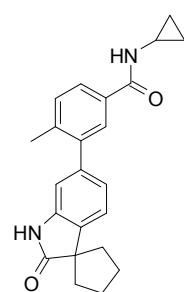
5 Se añadió hidrogenocarbonato potásico (0,204 g, 2,0 mmol) a una solución de 3-yodo-4-metilbencenocarboximidamida (preparación 59a, 0,53 g, 0,54 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y agua (1 ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo. Seguidamente se añadió gota a gota durante 20 minutos 1-cloropropan-2-ona (0,16 ml, 2,1 mmol) en tetrahidrofurano (2,50 ml) y la mezcla se llevó a reflujo durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 2:1) dando el compuesto del epígrafe (0,13 g, 22%) como un sólido blanco.

10 LRMS (m/z): 299 ($M+1$)⁺.

10 RMN de ^1H δ (CDCl₃): 2,30 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 6,83 (s, 1H), 7,23 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H).

EJEMPLO 1

N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxoespri[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida



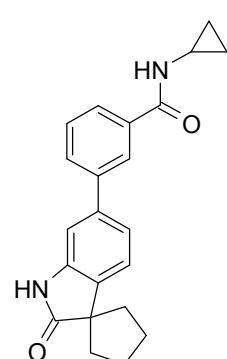
15 Se obtuvo como un sólido blanco (56%) a partir de 6'-bromoespri[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 2) y N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2).

20 LRMS (m/z): 361 ($M+1$)⁺.

20 RMN de ^1H δ (CDCl₃): 0,58-0,66 (m, 2H), 0,83-0,89 (m, 2H), 1,88-2,12 (m, 6H), 2,17-2,24 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,87-2,95 (m, 1H), 6,36 (s ancho, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,94 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=6,0$ Hz y 3,0 Hz, 1H), 7,86 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 2

25 **N-Ciclopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida**

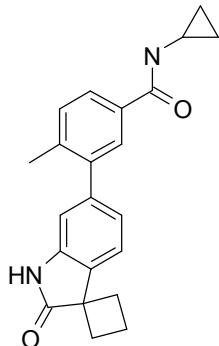


30 Se obtuvo como un sólido blanco (70%) a partir de 6'-bromoespri[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 2) y N-ciclopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 43) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2).

LRMS (m/z): 347 ($M+1$)⁺.

RMN de ^1H δ (DMSO-d₆): 0,64-0,68 (m, 2H), 0,81-0,86 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 2H), 2,03-2,15 (m, 6H), 2,85-2,90 (m, 1H), 7,17 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,49-7,58 (m, 1H), 7,74-7,80 (m, 2H), 8,03-8,06 (m, 1H).

EJEMPLO 3

5 ***N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-6'-il)benzamida***

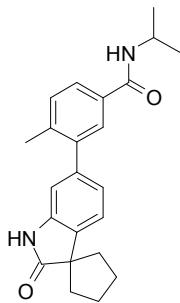
Se obtuvo como un sólido blanco (89%) a partir de 6'-bromoespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (preparación 6) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2).

10

LRMS (m/z): 347 (M+1)⁺.

RMN de ^1H δ (DMSO-d₆): 0,55-0,56 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 2,23-2,45 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,81-2,87 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,38 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

15 EJEMPLO 4

N-Isopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihydroespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida

Se obtuvo como un sólido blanco (62%) a partir de ácido 4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihydroespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzoico (preparación 38) e isopropilamina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 40 seguido por trituración del producto bruto con éter dietílico.

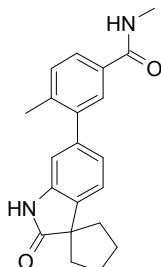
20

LRMS (m/z): 363 (M+1)⁺.

RMN de ^1H δ (CDCl₃): 1,24 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,90-2,12 (m, 6H), 2,19-2,25 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 4,24-4,35 (m, 1H), 5,93 (s ancho, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,96 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J=6,0$ Hz y 3,0 Hz, 1H), 7,75 (s ancho, 1H).

25

EJEMPLO 5

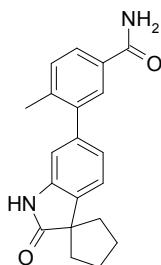
N-4-Dimetil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida

5 Se obtuvo como un sólido blanco (40%) a partir de ácido 4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzoico (preparación 38) e hidrocloruro de metilamina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 40 seguido por trituración del producto bruto con hexanos.

LRMS (m/z): 335 (M+1)⁺.

10 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,89-2,12 (m, 6H), 2,19-2,25 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,01 (d, J=6,0 Hz, 3H), 6,80 (s ancho, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,95 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,53 (s ancho, 1H), 7,61 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=6,0 Hz y 3,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 6

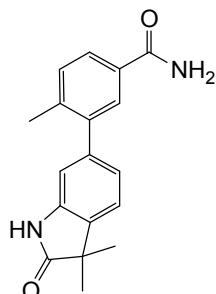
4-Metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida

15 Se obtuvo como un sólido blanco (22%) a partir de ácido 4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzoico (preparación 38) y solución acuosa de hidróxido amónico siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 40 seguido por trituración con hexanos y acetato de etilo.

LRMS (m/z): 321 (M+1)⁺.

20 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,85-1,93 (m, 2H), 1,96-2,11 (m, 4H), 2,15-2,22 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 6,85 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J=9,0 Hz y 3,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=9,0 Hz y 3,0 Hz, 1H), 9,44 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 7

3-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-4-metilbenzamida

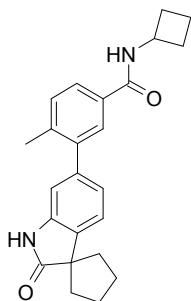
Se obtuvo como un sólido blanco (23%) a partir de ácido 3-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-4-metilbenzoico (preparación 39) y solución acuosa de hidróxido amónico siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 40 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2).

LRMS (m/z): 295 (M+1)⁺.

- 5 RMN de ¹H δ (CD₃OD): 1,39 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,99 (d, J = 6,32 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,75 (m, 1H).

EJEMPLO 8

N-Ciclobutil-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida



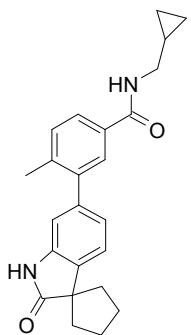
- 10 Se obtuvo como un sólido blanco (67%) a partir de ácido 4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzoico (preparación 38) y ciclobutanamina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 40 seguido por trituración con hexanos.

LRMS (m/z): 375 (M+1)⁺.

- 15 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,71-1,81 (m, 2H), 1,89-2,12 (m, 8H), 2,18-2,25 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,38-2,48 (m, 2H), 4,53-4,67 (m, 1H), 6,33 (s ancho, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,96 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=9,0 Hz y 3,0 Hz, 1H), 7,83 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 9

N-(Ciclopropilmetil)-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida

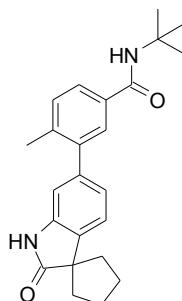


- 20 Se obtuvo como un sólido blanco (46%) a partir de ácido 4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzoico (preparación 38) y ciclopropilmetanamina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 40 seguido por trituración con hexanos.

LRMS (m/z): 375 (M+1)⁺.

- 25 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 0,24-0,29 (m, 2H), 0,52-0,58 (m, 2H), 1,00-1,09 (m, 1H), 1,90-2,12 (m, 6H), 2,19-2,25 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,29-3,34 (m, 2H), 6,23 (s ancho, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,97 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J=6,0 Hz y 3,0 Hz, 1H), 7,75 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 10

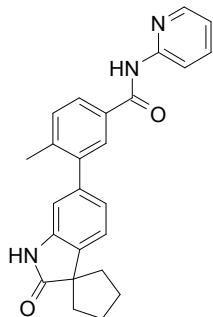
N-terc-Butil-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida

5 Se obtuvo como un sólido blanco (64%) a partir de ácido 4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzoico (preparación 38) y 2-metilpropan-2-amina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 40 seguido por trituración con hexanos.

LRMS (m/z): 377 (M+1)⁺.

10 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,46 (s, 9H), 1,91-2,13 (m, 6H), 2,19-2,26 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 5,92 (s ancho, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,97 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,48 (s ancho, 1H), 7,53 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J=6,0 Hz y 3,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 11

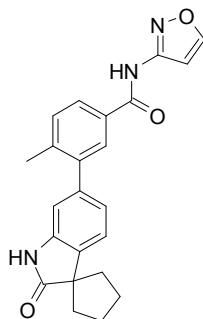
4-Metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)-N-(piridin-2-il)benzamida

15 Se obtuvo como un sólido blanco (49%) a partir de ácido 4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzoico (preparación 38) y piridin-2-amina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 40 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 99:1).

LRMS (m/z): 398 (M+1)⁺.

20 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,91-2,14 (m, 6H), 2,20-2,27 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,99 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,25 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,36 (s ancho, 1H), 7,41 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J=6,0 Hz y 3,0 Hz, 1H) 8,29-8,31 (m, 1H), 8,37-8,40 (m, 1H), 8,57 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 12

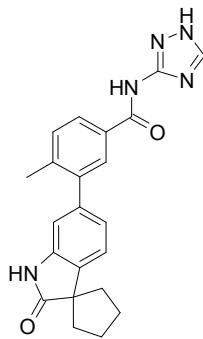
N-(Isoxazol-3-il)-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida

5 Se obtuvo como un sólido blanco (64%) a partir de ácido 4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzoico (preparación 38) y isoxazol-3-amina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 40 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 99:1).

LRMS (m/z): 388 (M+1)⁺.

10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,79-1,86 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,98-7,07 (m, 2H), 7,33 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H), 8,85 (d, J=3,0 Hz, 1H), 10,38 (s ancho, 1H), 11,44 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 13

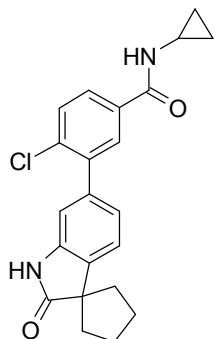
4-Metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida

15 Se obtuvo como un sólido blanco (47%) a partir de ácido 4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzoico (preparación 38) y 1H-1,2,4-triazol-3-amina siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 40 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 95:5).

LRMS (m/z): 388 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,79-1,83 (m, 2H), 1,92-2,03 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,96 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,95-8,00 (m, 2H), 10,37 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 14

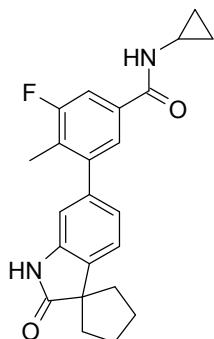
4-Cloro-N-ciclopropil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida

5 Se obtuvo como un sólido (32%) a partir de 6'-bromoespriro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 2) y 4-cloro-N-ciclopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 44) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 3:1).

10 LRMS (m/z): 381 (M+1)⁺.

10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,89-1,95 (m, 2H), 2,04-2,19 (m, 6H), 6,97 (s, 1H), 7,09 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,56 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 15

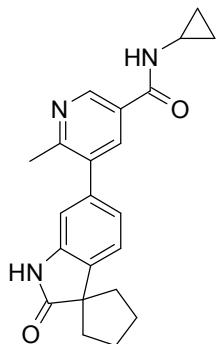
N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida

15 Se obtuvo como un sólido (86%) a partir de 6'-bromoespriro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 2) y N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 45) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 99:1).

LRMS (m/z): 379 (M+1)⁺.

20 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 0,58-0,64 (m, 2H), 0,84-0,90 (m, 2H), 1,86-2,14 (m, 6H), 2,17-2,21 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,86-2,94 (m, 1H), 6,30 (s ancho, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,94 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=9,0 Hz y 3,0 Hz, 1H), 7,67 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 16

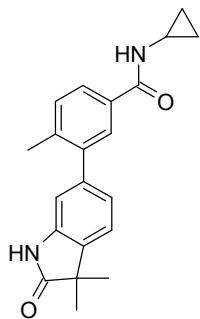
N-Ciclopropil-6-metil-5-(2'-oxoespri[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)nicotinamida

- 5 Se obtuvo como un sólido blanco (39%) a partir de 6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espri[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 4) y 5-bromo-N-ciclopropil-6-metilnicotinamida (preparación 47) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía de fase inversa (CH₃CN al 30% en H₂O hasta CH₃CN al 60% en H₂O).

10 LRMS (m/z): 362 (M+1)⁺.

- 10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,62-0,67 (m, 2H), 0,79-0,85 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 6H), 2,53 (s, 3H), 2,83-2,91 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,01 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,83 (s, 1H).

EJEMPLO 17

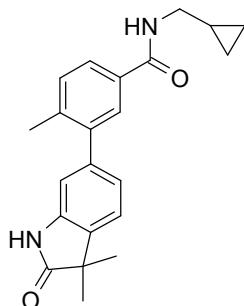
N-Ciclopropil-3-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-4-metilbenzamida

- 15 Se obtuvo como un sólido blanco (30%) a partir de 6-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona (preparación 16) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2).

20 LRMS (m/z): 335 (M+1)⁺.

- 20 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 0,58-0,64 (m, 2H), 0,83-0,90 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,87-2,95 (m, 1H), 6,30 (s ancho, 1H), 6,84 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=6,0 Hz y 3,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=6,0 Hz y 3,0 Hz, 1H), 7,75 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 18

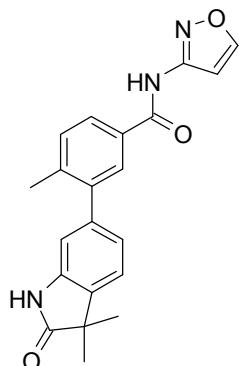
N-(Ciclopropilmetil)-3-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-4-metilbenzamida

- 5 Se obtuvo como un sólido (30%) a partir de 6-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona (preparación 16) y *N*-(ciclopropilmetil)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 41) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2).

LRMS (m/z): 349 ($M+1$)⁺.

- 10 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 0,24-0,29 (m, 2H), 0,51-0,57 (m, 2H), 0,99-1,10 (m, 1H), 1,43 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 3,30-3,34 (m, 2H), 6,41 (s ancho, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,98 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J*=9,0 Hz y 3,0 Hz, 1H), 8,47 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 19

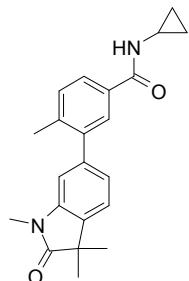
3-(3,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-il)-N-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida

- 15 Se obtuvo como un sólido marrón (62%) a partir de 3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (preparación 17) y 3-yodo-N-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida (preparación 42) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano hasta diclorometano/metanol 95:5).

LRMS (m/z): 362 ($M+1$)⁺.

- 20 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,30 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 7,01 (d, *J*=8,0 Hz 1H), 7,04 (s, 1H), 7,37 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 7,91 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 11,43 (s, 1H).

EJEMPLO 20

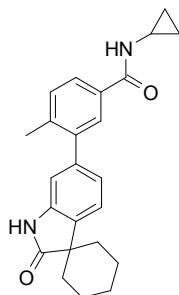
N-Ciclopropil-4-metil-3-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)benzamida

- 5 Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (92%) a partir de 6-bromo-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (preparación 15) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2).

LRMS (m/z): 349 ($M+1$)⁺.

- 10 RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 0,58-0,63 (m, 2H), 0,84-0,90 (m, 2H), 1,42 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,86-2,95 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 6,22 (s ancho, 1H), 6,78 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J=9,0$ Hz y 3,0 Hz, 1H), 7,25 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J=6,0$ Hz y 3,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 21

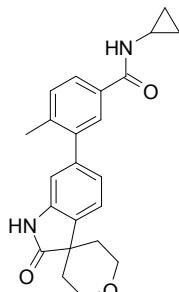
N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida

- 15 Se obtuvo como un sólido blanco (50%) a partir de 6'-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ona (preparación 5) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2).

LRMS (m/z): 375 ($M+1$)⁺.

- 20 RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 0,58-0,64 (m, 2H), 0,84-0,90 (m, 2H), 1,62-2,00 (m, 10H), 2,32 (s, 3H), 2,87-2,95 (m, 1H), 6,27 (s ancho, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,96 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,60 (s ancho, 1H), 7,66 (dd, $J=9,0$ Hz y 3,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 22

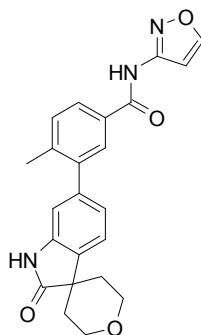
N-Ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-6-il)benzamida

- 5 Se obtuvo como un sólido blanco (47%) a partir de 6-bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona (preparación 7) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (dclorometano/metanol 98:2 a 95:5).

LRMS (m/z): 377 (M+1)⁺.

- 10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,52-0,59 (m, 2H), 0,64-0,70 (m, 2H), 1,69-1,82 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,79-2,90 (m, 1H), 3,81-3,88 (m, 2H), 4,00-4,14 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,96 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,74 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).

EJEMPLO 23

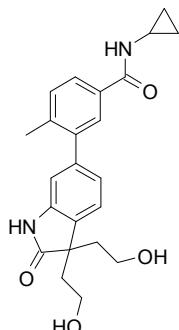
N-Isoxazol-3-il-4-metil-3-(2-oxo-1,2,2',3',5',6'-hexahidroespiro[indol-3,4'-piran]-6-il)benzamida

- 15 Se obtuvo como un sólido naranja (63%) a partir de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona (preparación 9) y 3-yodo-N-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida (preparación 42) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (dclorometano hasta dclorometano/metanol 95:5).

LRMS (m/z): 404 (M+1)⁺.

- 20 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,75-1,81 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 3,80-3,91 (m, 3H), 3,99-4,15 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,02 (s, J=9,0 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,46 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,44 (s, 1H).

EJEMPLO 24

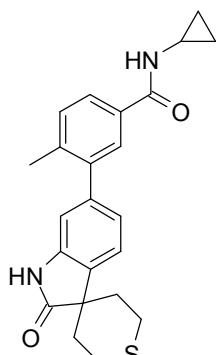
3-(3,3-bis(2-Hidroxietil)-2-oxoindolin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida

5 Se obtuvo como un sólido blanco (33%) a partir de 6-bromo-3,3-bis(2-hidroxietil)indolin-2-ona (preparación 20) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 (agua /acetonitrilo:metanol 1:1).

10 LRMS (m/z): 395 (M+1)⁺.

10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,53-0,61 (m, 2H), 0,63-0,70 (m, 2H), 1,91-2,04 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,80-2,89 (m, 1H), 3,00-3,09 (m, 2H), 3,11-3,21 (m, 2H), 4,39 (s ancho, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,95(d, J=6,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J=6,0 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H).

EJEMPLO 25

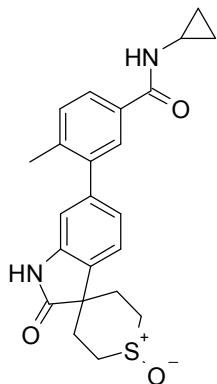
***N*-Ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-tiopiran]-6-il)benzamida**

15 Se obtuvo como un sólido blanco (67%) a partir de 6-bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-thiopyran]-2-ona (preparación 18) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2).

20 LRMS (m/z): 393 (M+1)⁺.

20 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 0,57-0,64 (m, 2H), 0,81-0,91 (m, 2H), 1,95-2,09 (m, 2H), 2,12-2,24 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,68-2,91 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 2H), 3,24-3,37 (m, 2H), 6,23 (s ancho, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,99 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,65 (d, J=6,0 Hz, 1H).

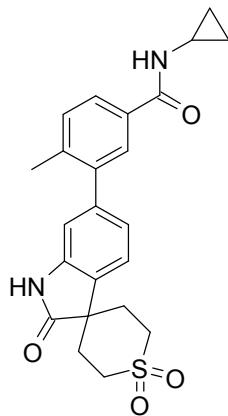
EJEMPLO 26

N-Ciclopropil-3-(2-oxo-1,2,2',3',5',6'-hexahidroespiro[indol-3,4'-tiopiran-1-óxido]-6-il)-4-metilbenzamida

- 5 Se añadió una solución de peryodato sódico (54 mg, 0,25 mmol) en agua a una suspensión de *N*-ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-tiopiran]-6-il)benzamida (ejemplo 25, 0,10 g, 0,25 mmol) en metanol (2 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se evaporó el disolvente. Se añadieron acetato de etilo y agua y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con cloroformo y las fases orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 95:5) dando el compuesto del epígrafe (forma isomérica exacta no determinada)
- 10 como un sólido marrón pálido. (51%).

LRMS (m/z): 409 (M+1)⁺RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 3,38 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 10,59 (s, NH).

EJEMPLO 27

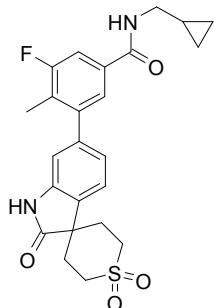
N-Ciclopropil-3-(1',1'-dioxido-2-oxo-1,2,2',3',5',6'-hexahidroespiro[indol-3,4'-tiopiran]-6-il)-4-metilbenzamida

- 20 Se añadió en varias porciones ácido 3-cloroperbenzoico (55%, 0,09 g, 0,51 mmol) a una solución de *N*-ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-tiopiran]-6-il)benzamida (ejemplo 25, 0,10 g, 0,25 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se evaporó el disolvente. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, solución acuosa al 4% de bicarbonato sódico y solución acuosa 2M de hidróxido sódico. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,05 g, 47%) como un sólido blanco.

LRMS (m/z): 425 (M+1)⁺.

- 25 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,52-0,58 (m, 2H), 0,64-0,70 (m, 2H), 2,14-2,19 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,38-2,42 (m, 2H), 2,79-2,88 (m, 1H), 3,14-3,18 (m, 2H), 3,69-3,77 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,99 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,74 (d, J=7,0, 1H), 8,41 (s, 1H), 10,74 (s, 1H).

EJEMPLO 28

N-(Ciclopropilmetil)-3-(1',1'-dioxido-2-oxo-1,2,2',3',5',6'-hexahidroespiro[indol-3,4'-tiopiran]-6-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida5 a) ***N-(ciclopropilmetil)-3-fluoro-4-metil-5-(2-oxo-1,2,2',3',5',6'-hexahidroespiro-[indol-3,4'-tiopiran]-6-il)benzamida***

Se obtuvo como un sólido blanco (47%) a partir de 6-bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indol-3,4'-tiopiran]-2(1*H*)-ona (preparación 18) y *N*-(ciclopropilmetil)-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 45) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2).

10 LRMS (m/z): 425 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,16-0,28 (m, 2H), 0,36-0,48 (m, 2H), 0,94-1,10 (m, 1H), 1,91-2,03 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,66-2,80 (m, 2H), 3,04-3,20 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 6,99 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).

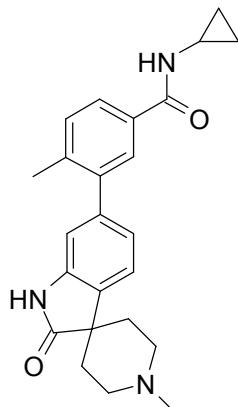
15 b) ***N-(Ciclopropilmetil)-3-(1',1'-dioxido-2-oxo-1,2,2',3',5',6'-hexahidroespiro-[indol -3,4'-tiopiran]-6-il)-5-fluoro-4-metilbenzamida***

Se añadió en varias porciones ácido 3-cloroperbenzoico (0,04 g, 0,23 mmol) a una solución de *N*-(ciclopropilmetil)-3-fluoro-4-metil-5-(2-oxo-1,2,2',3',5',6'-hexahidroespiro-[indol-3,4'-tiopiran]-6-il)benzamida (ejemplo 28a, 0,10 g, 0,24 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Despues de 2 horas, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió más ácido 3-cloroperbenzoico (0,04 g, 0,23 mmol) en varias porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora más. Se añadieron agua y diclorometano, se separó la fase orgánica y se lavó con solución acuosa al 4% de hidrogenocarbonato sódico, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (0,09 g, 79%) como un sólido blanco.

25 LRMS (m/z): 457 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,51-0,59 (m, 2H), 0,62-0,74 (m, 2H), 1,87-2,01 (m, 5 H), 2,17 (s, 3H), 2,66-2,91 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,97 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,59 (d, J=7,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,53 (s, 1H).

EJEMPLO 29

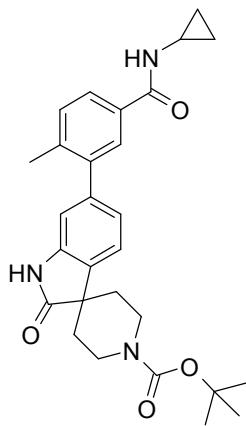
N-Ciclopropil-4-metil-3-(1'-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il)benzamida

5 Se obtuvo como un sólido blanco (35%) a partir de 6-bromo-1'-metilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona (preparación 10) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38.

LRMS (m/z): 389 (M+1)⁺.

10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,51-0,57 (m, 2H), 0,63-0,70 (m, 2H), 1,63-1,75 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,94 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,39 (d, J=6,0 Hz, 1H), 10,46 (s, 1H).

EJEMPLO 30

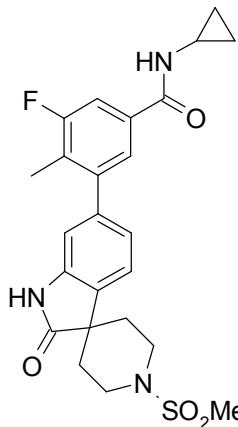
6-(5-(Ciclopropilcarbamoyl)-2-metilfenil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo

15 Se obtuvo como un sólido blanco (30%) a partir de 6-bromo-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (preparación 11) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 96:4).

LRMS (m/z): 476 (M+1)⁺.

20 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 0,59-0,69 (m, 2H), 0,80-0,88 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,66-1,89 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,85-2,99 (m, 1H), 3,65-3,94 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 6,90-6,95 (m, 2H), 7,27 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,0 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H).

EJEMPLO 31

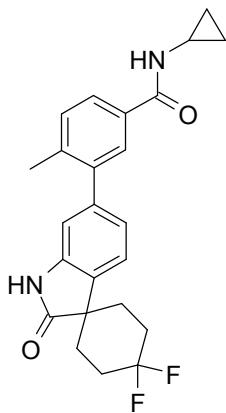
N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1'-(metilsulfonil)-2-oxoespri[indolin-3,4'-piperidin]-6-il)benzamida

5 Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (52%) a partir de 6-bromo-1'-(metilsulfonil)espri[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona (preparación 12) y *N*-(ciclopropilmethyl)-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 45) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (dclorometano/metanol 96:4).

LRMS (m/z): 472 (M+1)⁺

10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,59 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 10,62 (s, NH)

EJEMPLO 32

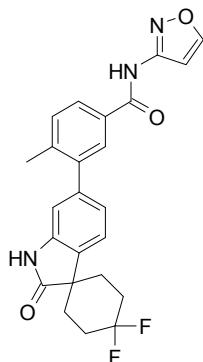
N-Ciclopropil-3-(4,4-difluoro-2'-oxoespri[ciclohexano-1,3'-indolin]-6-il)-4-metilbenzamida

15 Se obtuvo como un sólido blanco (49%) a partir de 6'-bromo-4,4-difluoroespri[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 21) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (dclorometano/metanol 99:1).

LRMS (m/z): 411 (M+1)⁺.

20 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 0,58-0,65 (m, 2H), 0,81-0,92 (m, 2H), 1,19-1,30 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 4H), 2,11-2,23 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,52-2,75 (m, 2H), 2,85-2,97 (m, 1H), 6,23 (s ancho, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,98 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,26-7,29(m, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H).

EJEMPLO 33

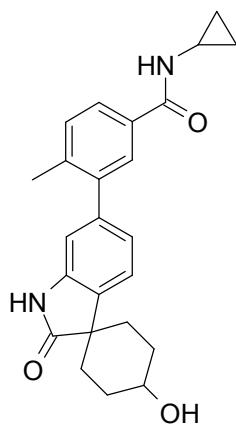
3-(4,4-Difluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-indol]-6'-il)-N-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida

5 Se obtuvo como un sólido blanco (60%) a partir de 4,4-difluoro-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclohexano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (preparación 22) y 3-yodo-N-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida (preparación 42) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano hasta diclorometano/metanol 95:5).

10 LRMS (m/z): 438 (M+1)⁺.

10 RMN de ¹H δ (MeOD): 2,08-2,24 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,46-2,69 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,05 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,87 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H).

EJEMPLO 34

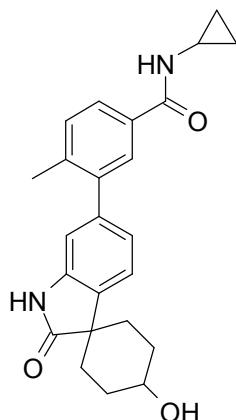
N-ciclopropil-3-(4-hidroxi-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida (forma isomérica A)

15 Se obtuvo como un sólido blanco (50%) a partir de 6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 23, isómero mayoritario) y N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (96:4 diclorometano/metanol).

20 LRMS (m/z): 391 (M+1)⁺

20 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,61 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 1,66-1,78 (m, 6H), 2,04 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,46 (s ancho, 1H), 10,50 (s ancho, NH)

EJEMPLO 35

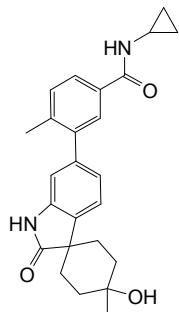
N-ciclopropil-3-(4-hidroxi-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida (forma isomérica B)

5 Se obtuvo como un sólido blanco (50%) a partir de 6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 23, isómero minoritario) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 96:4).

10 LRMS (m/z): 391 (M+1)⁺

10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,60 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,85-2,03 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,45 (s ancho, 1H), 10,38 (s ancho, NH)

EJEMPLO 36

N-ciclopropil-3-(4-hidroxi-4-metil-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida (forma isomérica A)

15 Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (76%) a partir de 6'-bromo-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 24, isómero mayoritario) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 96:4).

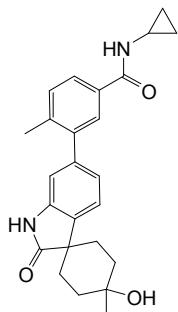
20 LRMS (m/z): 405 (M+1)⁺.

20 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 0,58-0,64 (m, 2H), 0,83-0,90 (m, 2H), 1,25 (s, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,54-1,61 (m, 2H), 1,91-1,94 (m, 4H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,42 (s ancho, 1H), 6,55 (s ancho, 1H), 6,87 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=7,6 Hz, J'=1,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, J=7,6 Hz, J'=1,9 Hz, 1H).

25

EJEMPLO 37

N-ciclopropil-3-(4-hidroxi-4-metil-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida (forma isomérica B)



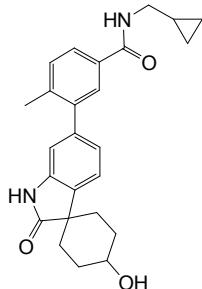
- 5 Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (57%) a partir de 6'-bromo-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 24, isómero minoritario) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (dclorometano/metanol 96:4).

LRMS (m/z): 405 (M+1)⁺.

- 10 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 0,61 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 1,25 (s ancho, 1H), 1,38 (s ancho, 5H), 1,70 (s ancho, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,90 (0, 1H), 3,66 (s ancho, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,92 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H).

EJEMPLO 38

N-(ciclopropilmethyl)-3-(4-hidroxi-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida

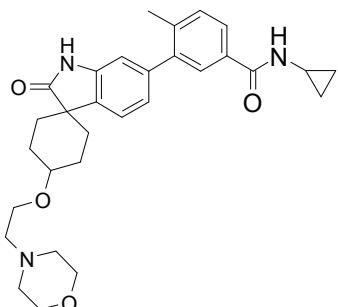


- 15 Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (71%) a partir de 6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 23, isómero mayoritario) y *N*-(ciclopropilmethyl)-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 41) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 3:1 hasta acetato de etilo/metanol 9:1).

LRMS (m/z): 405 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (CDCl₃): 0,27 (m, 2H), 0,56 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 2,01 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,30 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,92 (m, 1H), 6,34 (s ancho, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,97 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 39

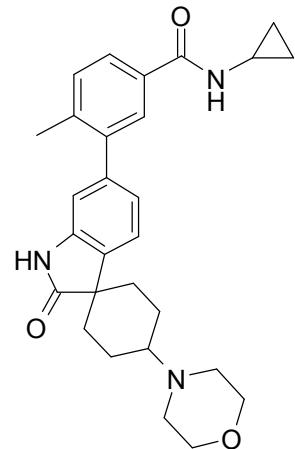
N-ciclopropil-4-metil-3-(4-(2-morfolinoetoxi)-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida

5 Se obtuvo como un sólido blanco (81%) como un único isómero (forma isomérica exacta sin determinar) a partir de 6'-bromo-4-(2-morfolinoetoxi)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 27) y N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2 a 20:1).

LRMS (m/z): 504 (M+1)⁺.

10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,62 (m, 2H), 0,87 (m 2H), 1,26-1,64 (m, 5H), 2,03-2,10 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,28 (m, 3H), 4,04 (m, 4H), 4,24 (m 2H), 6,85 (s, 1H), 6,94 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 1,7; 7,9 Hz, 1H).

EJEMPLO 40

N-ciclopropil-4-metil-3-(4-morfolino-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida (forma isomérica A)

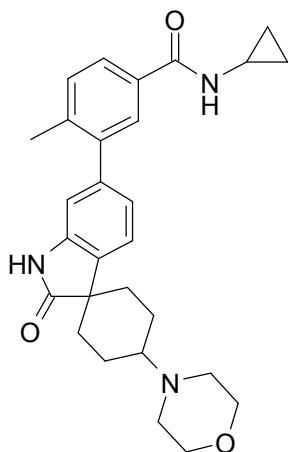
15 Se obtuvo como un sólido beige (65%) a partir de 6'-bromo-4-morfolin-4-ilespiro[ciclohexano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (preparación 26, isómero mayoritario) y N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2).

LRMS (m/z): 460 (M+1)⁺

RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,62 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 1,85 (m, 6H), 2,17 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,59 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 3,66 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 7,00 (d, J=7,69 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 10,36 (s, NH)

EJEMPLO 41

N-ciclopropil-4-metil-3-(4-morfolino-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida (forma isomérica B)



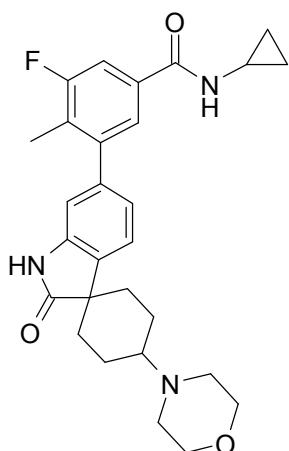
- 5 Se obtuvo como un sólido blanco (46%) a partir de 6'-bromo-4-morfolin-4-ilespiro[ciclohexano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (preparación 26, isómero minoritario) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2).

LRMS (m/z): 460 (M+1)⁺

- 10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,60 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,63 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 3,66 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,43 (d, J=7,69 Hz, 1H), 7,58 (d, J=7,69 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 10,53 (s, NH)

EJEMPLO 42

N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(4-morfolino-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida



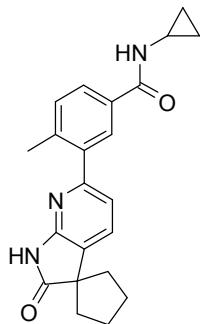
15

Se obtuvo como un sólido beige (43%) a partir de 6'-bromo-4-morfolin-4-ilespiro[ciclohexano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (preparación 26, isómero mayoritario) y *N*-(ciclopropilmethyl)-3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 45) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2).

- 20 LRMS (m/z): 478 (M+1)⁺

RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,85-2,45 (m, 12H), 2,17 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 8,50 (d, 1H), 10,50 (s, NH)

EJEMPLO 43

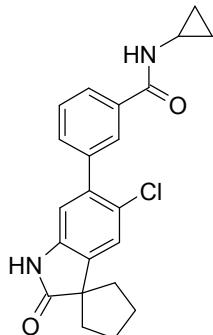
N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-6'-il)benzamida

- 5 Se obtuvo como un sólido blanco (49%) a partir de 6'-cloroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridin]-2'(1'H)-ona (preparación 29) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 97:3).

LRMS (m/z): 362 (M+1)⁺.

- 10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,52 - 0,58 (m, 2H), 0,64 - 0,71 (m, 2H), 1,78 - 1,88 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,81-2,89 (m, 1H), 7,11 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 11,02 (s, 1H).

EJEMPLO 44

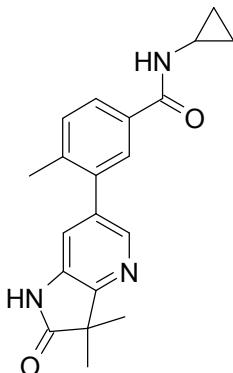
3-(5'-Cloro-2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)-N-ciclopropil-benzamida

- 15 Se obtuvo como un sólido blanco (33%) a partir de 6'-bromo-5'-cloroespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 3) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 (agua /acetonitrilo:metanol 1:1).

LRMS (m/z): 381 (M+1)⁺.

- 20 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 0,57-0,65 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,87-2,98 (m, 1H), 6,33 (s ancho, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,28 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 45

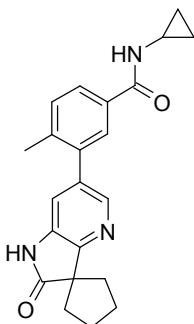
N-Ciclopropil-3-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-4-metilbenzamida

5 Se obtuvo como un sólido blanco (47%) a partir de 6-bromo-3,3-dimetil-1*H*-pirrolo[3,2-b]piridin-2(3*H*)-ona (preparación 35) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (dclorometano/metanol 97:3).

10 LRMS (m/z): 336 (M+1)⁺.

10 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 0,60-0,65 (m, 2H), 0,83-0,92 (m, 2H), 1,50 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,86-2,96 (m, 1H), 6,33 (s ancho, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,67 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,28 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 46

N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo-[3,2-b]piridin]-6'-il)benzamida

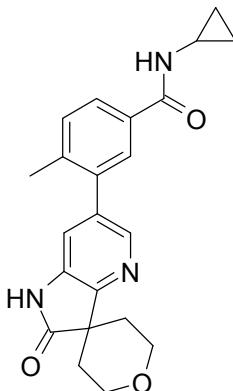
15 Se obtuvo como un sólido blanquecino (52%) a partir de 6'-bromoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 34) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (dclorometano/metanol 97:3).

LRMS (m/z): 362 (M+1)⁺.

20 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,52-0,57 (m, 2H), 0,65-0,71 (m, 2H), 1,83-2,05 (m, 8H), 2,28 (s, 3H), 2,81-2,89 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 10,59 (s, 1H).

EJEMPLO 47

N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2,2',3,5,6-hexahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo-[3,2-*b*]piridin]-6'-il)benzamida



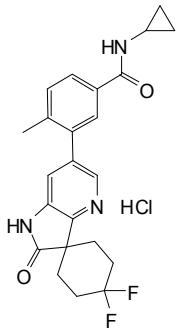
5 Se obtuvo como un sólido blanquecino (41%) a partir de 6'-bromo-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-*b*]piridin]-2'(1'H)-ona (preparación 30) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (dclorometano: metanol 97:3).

LRMS (m/z): 378 (M+1)⁺.

10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,52-0,57 (m, 2H), 0,64-0,71 (m, 2H), 1,65-1,76 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,80-2,89 (m, 1H), 3,90-4,01 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,40 (d, J=9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,78 (d, J=9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,40 (d, J=1,5 Hz, 1H), 10,72 (s, 1H).

EJEMPLO 48

Hidrocloruro de *N*-ciclopropil-3-(4,4-difluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-*b*]piridina]-6'-il)-4-metilbenzamida



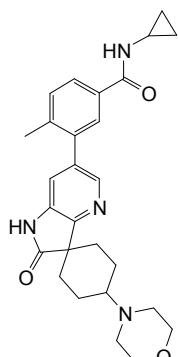
15 Se obtuvo a partir de 6'-bromo-4,4-difluoroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-*b*]piridin]-2'(1'H)-ona (preparación 32) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos 3:1). El compuesto obtenido se disolvió en metanol (1 ml) y se trató con una solución 1,25 M de cloruro de hidrógeno en metanol (520 µl, 0,65 mmol). El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico dando el compuesto del epígrafe como un sólido naranja (54%).

LRMS (m/z): 412 (M+1)⁺.

20 RMN de ¹H δ (CD₃OD): 0,64 (m, 2H), 0,81 (d, J=6,9 Hz, 2H), 2,08 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,83 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,43 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H).

EJEMPLO 49

N-ciclopropil-4-metil-3-(4-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]-6'-il)benzamida (forma isomérica A)



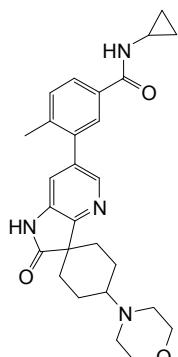
- 5 Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (70%) a partir de 6'-bromo-4-morfolinoespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona (preparación 33, isómero mayoritario) y N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (Et₃N al 0,1% en acetato de etilo/metanol 95:5).

10 LRMS (m/z): 461 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (CDCl₃): 0,61 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 1,59 (s ancho, 4H), 1,95 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 6,23 (s ancho, 1H), 7,09 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=7,8 Hz, J'=1,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,14 (d, J=1,5 Hz, 1H).

EJEMPLO 50

- 15 **N-ciclopropil-4-metil-3-(4-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]-6'-il)benzamida (forma isomérica B)**



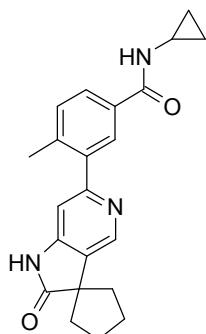
- 20 Se obtuvo como un sólido gris (47%) a partir de 6'-bromo-4-morfolinoespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona (preparación 33, isómero minoritario) y N-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (Et₃N al 0,1% en diclorometano/metanol 95:5).

LRMS (m/z): 459 (M-1)⁻.

RMN de ¹H δ (CD₃OD): 0,63 (s ancho, 2H), 0,79 (s ancho, 2H), 2,01 (m, 4H), 2,25 (m, 5H), 2,57 (m, 2H), 2,73 (s ancho, 4H), 2,84 (s ancho, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,75 (s ancho, 4H), 7,23 (s, 1H), 7,41 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,75 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H).

25

EJEMPLO 51

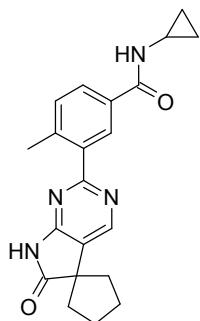
N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[3,2-c]piridin]-6'-il)benzamida

- 5 Se obtuvo como un sólido blanquecino (39%) a partir de 6'-cloroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[3,2-c]piridin]-2'(1'H)-ona (preparación 36) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 96:4).

LRMS (m/z): 362 (M+1)⁺.

- 10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,53-0,59 (m, 2H), 0,64-0,71 (m, 2H), 1,78-2,06 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 2,80-2,89 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

EJEMPLO 52

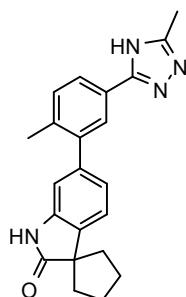
N-Ciclopropil-4-metil-3-(6'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopentano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-2'-il)benzamida

- 15 Se obtuvo como un sólido amarillo claro (19%) a partir de 2'-cloroespiro[ciclopentano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'(7'H)-ona (preparación 37) y *N*-ciclopropil-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (preparación 40) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 99:1).

LRMS (m/z): 363 (M+1)⁺.

- 20 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 0,51-0,56 (m, 2H), 0,62-0,69 (m, 2H), 1,86-2,02 (m, 8H), 2,47 (s, 3H), 2,78-2,87 (m, 1H), 7,34 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=7,0 y 1,5 Hz, 1H), 8,17 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,41 (d, J=3,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 11,46 (s ancho, 1H).

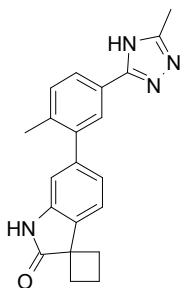
EJEMPLO 53

6'-(2-Metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona

- 5 Se obtuvo como un sólido blanco (25%) a partir de 6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 4) y (3-yodo-4-metilfenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol (preparación 49b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 1:1).

LRMS (m/z): 359 ($M+1$)⁺.

EJEMPLO 54

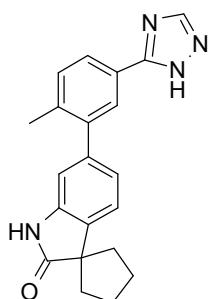
10 6'-[2-Metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]espiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona

- 15 Se obtuvo como un sólido beige (24%) a partir de 6'-bromo espiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (preparación 6) y 3-metil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol (preparación 49) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2 a 96:4).

LRMS (m/z): 345 ($M+1$)⁺.

RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 2,18-2,44 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 7,00 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,84 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 10,29 (s, 1H).

EJEMPLO 55

20 6'-(2-Metil-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona

- Se obtuvo como un sólido marrón (23%) a partir de 6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 4) y 3-(3-yodo-4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol (preparación 48) siguiendo el

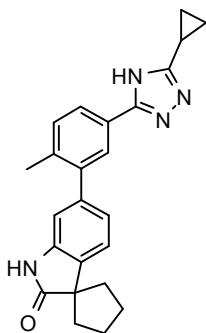
procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 97:3).

LRMS (m/z): 345 (M+1)⁺.

5 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,84-2,03 (m, 8H), 2,33 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38 -7,44 (m, 2H) 7,89-7,97 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 10,40 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 56

6'-(5-Ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona



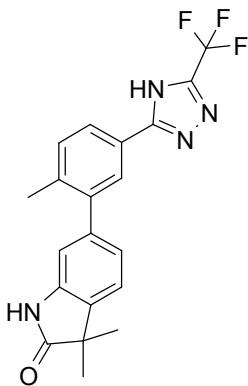
10 Se obtuvo como un sólido blanco (29%) a partir de 6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 4) y 3-ciclopropil-5-(3-yodo-4-metilfenil)-4H-1,2,4-triazol (preparación 51) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 (agua/acetonitrilo:metanol 1:1).

LRMS (m/z): 385 (M+1)⁺.

15 RMN de ¹H δ (CD₃OD): 0,94-1,20 (m, 4H), 1,90-1,99 (m, 2H), 2,01-2,17 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 6,89 (s, 1H), 7,01 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,31 d, J=9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

EJEMPLO 57

6'-(2-Metil-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona

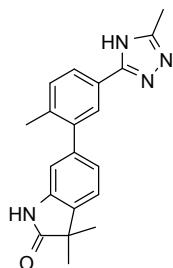


20 Se obtuvo como un sólido blanco (48%) a partir de 3,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolin-2-ona (preparación 17) y (3-yodo-4-metilfenil)-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol (preparación 52) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 5:1).

LRMS (m/z): 387 (M+1)⁺.

25 RMN de ¹H δ (CDCl₃): 1,29 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 6,64 (s, 1H), 7,04 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1 H), 8,03 (dd, J=7,0 y 1,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J=8,0 y 1,5 Hz, 1H), 9,53 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 58

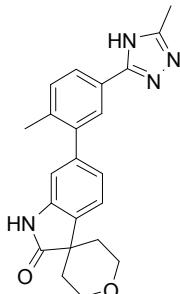
3,3-Dimetil-6-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)indolin-2-ona

5 Se obtuvo como un sólido blanco (29%) a partir de 6-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona (preparación 16) y 3-metil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol (preparación 49) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (dclorometano/metanol 97:3).

10 LRMS (m/z): 333 ($M+1$)⁺.

10 RMN de 1H δ (DMSO- d_6): 1,30 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,97 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=6,0$ Hz, 2H), 7,50 (s ancho, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,84 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 10,39 (s, 1H).

EJEMPLO 59

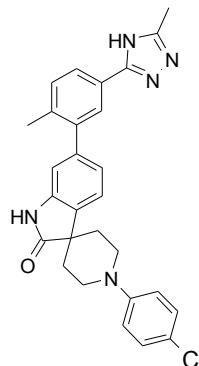
6-(2-Metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona

15 Se obtuvo como un sólido blanco (41%) a partir de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona (preparación 9) y (3-yodo-4-metilfenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol (preparación 49b) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38.

20 LRMS (m/z): 375 ($M+1$)⁺.

20 RMN de 1H δ (DMSO- d_6): 1,70-1,89 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,81-3,94 (m, 2H), 4,03- 4,11 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,98 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 10,49 (s, 1H).

EJEMPLO 60

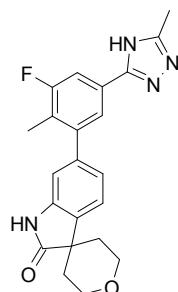
1'-(4-clorofenil)-6-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro [indolin-3,4'-piperidin]-2-ona

5 Se obtuvo como un sólido blanco (44%) a partir de 6-bromo-1'-(4-clorofenil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona (preparación 14) y 3-metil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol (preparación 49) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 100:1 a 40:1).

LRMS (m/z): 484 ($M+1$)⁺.

10 RMN de 1H δ (DMSO-d₆): 2,01 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,94 (m, 3H), 7,28 (m, 5H), 7,89 (m, 2H), 8,39 (s, 1H).

EJEMPLO 61

6-[3-Fluoro-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[indol-3,4'-piran]-2(1H)-ona

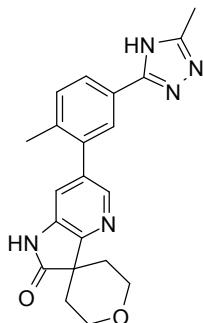
15 Se obtuvo como un sólido amarillo claro (48%) a partir de 6-bromo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona (preparación 8) y 3-[3-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-5-metil-4H-1,2,4-triazol (preparación 50) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2 a 95:5).

LRMS (m/z): 393 ($M+1$)⁺.

20 RMN de 1H δ (DMSO-d₆): 1,72-1,83 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,79-3,92 (m, 2H), 4,00-4,13 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,99 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 10,51 (s, 1H).

EJEMPLO 62

Hidrocloruro de 6'-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2,3,5,6-tetrahidroespiro-[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona



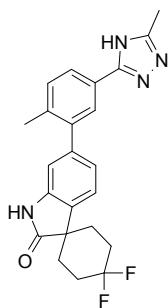
- 5 Se obtuvo como un sólido naranja pálido (33%) a partir de 6'-bromo-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona (preparación 30) y 3-metil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol (preparación 49) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (dclorometano/metanol 96:4) dando un sólido que se disolvió en 3 ml de una solución 1,25 M de cloruro de hidrógeno en metanol. La evaporación posterior proporcionó el compuesto del
10 epígrafe.

LRMS (m/z): 376 (M+1)⁺

RMN de ¹H δ (CD₃OD): 1,95 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 4,22 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,27 (s, 1H)

EJEMPLO 63

- 15 **4,4-Difluoro-6'-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona**



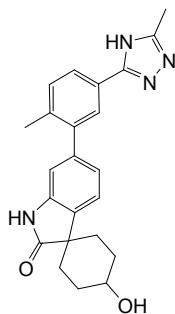
- 20 Se obtuvo como un sólido blanco (16%) a partir de 6'-bromo-4,4-difluoroespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 21) y 3-metil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol (preparación 49) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía de fase inversa en un cartucho C18 (agua/acetonitrilo:metanol 1:1).

LRMS (m/z): 409 (M+1)⁺.

RMN de ¹H δ (CD₃OD): 1,96-2,02 (m, 2H), 2,09-2,23 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,51-2,69 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,03 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,84 (d, J= 9,0 Hz, 1H).

25

EJEMPLO 64

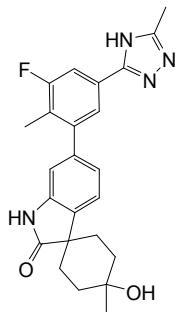
4-hidroxi-6'-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

- 5 Se obtuvo como un sólido blanco (30%) a partir de 6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 23, isómero mayoritario) y 3-metil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol (preparación 49) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía de fase inversa (Sílice C-18 de Waters®, agua/acetonitrilo/metanol como eluyentes [ácido fórmico al 0,1% v/v tamponado] 0% hasta 50%).

LRMS (m/z): 389 (M+1)⁺.

- 10 RMN de ¹H δ (CD₃OD): 1,78 (m, 2H), 1,97 (s ancho, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,99 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,83 (m, 2H).

EJEMPLO 65

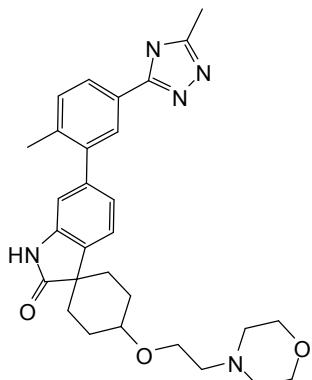
6'-(3-fluoro-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

- 15 Se obtuvo como un sólido blanco (41%) a partir de 4-hidroxi-4-metil-6'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 25) y 3-(3-fluoro-5-yodo-4-metilfenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol (preparación 50d) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/metanol 98:2).

LRMS (m/z): 421 (M+1)⁺.

- 20 RMN de ¹H δ (CD₃OD): 1,38 (s, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,91 (s ancho, 5H), 2,21 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,48 (s ancho, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,00 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J=10,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H).

EJEMPLO 66

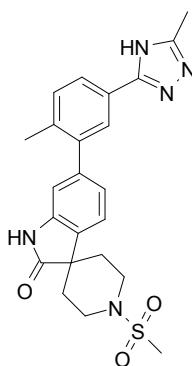
6'-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2- morfolinoetoxi) espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

5 Se obtuvo como un sólido blanco (29%) a partir de 6'-bromo-4-(2-morfolinoetoxi)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 27) y 3-metil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol (preparación 49) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 97:3).

LRMS (m/z): 502 (M+1)⁺

10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,23 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,35-3,59 (m, 13H), 6,80 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,37-7,47 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 10,34 (s, NH)

EJEMPLO 67

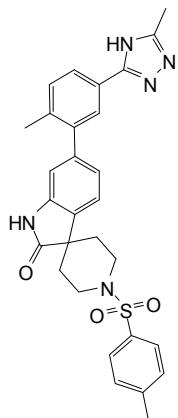
6-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-(metilsulfonil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2'-ona

15 Se obtuvo como un sólido blanco (43%) a partir de 6-bromo-1'-(metilsulfonil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2'-ona (preparación 12) y 3-metil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol (preparación 49) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 96:4).

LRMS (m/z): 452 (M+1)⁺

20 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,91 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,01 (d, J=7,69 Hz, 1H), 7,40 (d, J=7,97 Hz, 1H), 7,57 (d, J=7,69 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,87 (d, J=7,97 Hz, 1H), 10,57 (s, NH)

EJEMPLO 68

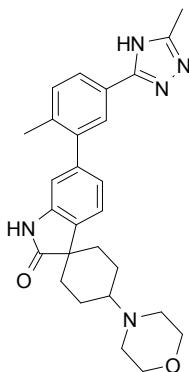
6-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-tosilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona

- 5 Se obtuvo como un sólido naranja (69%) a partir de 6-bromo-1'-tosilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona (preparación 13) y 3-metil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol (preparación 49) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 96:4).

LRMS (m/z): 426 (M-1)⁻.

- 10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,81 (d, J=14,6 Hz, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,18 (m, 3H), 3,46 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,94 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,70 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,84 (d, J=7,9 Hz, J'=1,8 Hz, 1H), 10,43 (s, 1H).

EJEMPLO 69

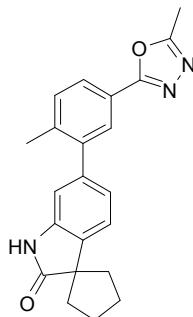
6'-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-morfolinoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

- 15 Se obtuvo como un sólido blanco (29%) a partir de 6'-bromo-4-morfolin-4-ylespiro[ciclohexano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (preparación 26, isómero mayoritario) y 3-metil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol (preparación 49) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 97:3).

LRMS (m/z): 458 (M+1)⁺

- 20 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,85-2,65 (m, 12H), 2,87 (s, 3H), 2,92 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,88 (d, 2H), 10,38 (s, NH)

EJEMPLO 70

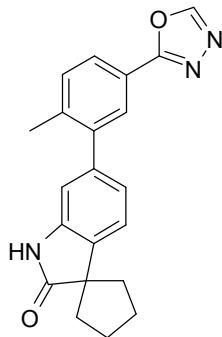
6'-(2-Metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona

5 Se calentaron hasta 150°C en un tubo cerrado una mezcla agitada de 4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzohidrazida (preparación 53, 0,05 g, 0,16 mmol) y ortoacetato de trimetilo (0,04 ml, 0,19 mmol) en ácido acético (1 ml). Después de 3 horas, la mezcla se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 1:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,02 g, 35%) como un sólido blanco.

10 LRMS (m/z): 360(M+1)⁺.

RMN de 1H δ (DMSO-d₆): 1,80 (m, 4H), 1,93 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 10,35 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 71

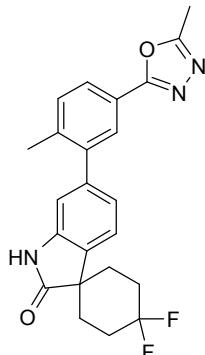
6'-(2-Metil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona

15 Se calentaron hasta 150°C en un tubo cerrado una mezcla agitada de 4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzohidrazida (preparación 53, 0,16 g, 0,24 mmol) y ortoformiato de trimetilo (0,24 ml, 1,44 mmol) en ácido acético (3 ml). Después de 3 horas, la mezcla se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a vacío. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 1:1) proporcionó el compuesto del epígrafe (0,05 g, 60%) como un sólido blanco.

20 LRMS (m/z): 346 (M+1)⁺.

RMN de 1H δ (CDCl₃): 1,92-2,16 (m, 6H), 2,18-2,30 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 6,87 (s, 1H), 6,99 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 2H), 7,43 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,97 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H).

EJEMPLO 72

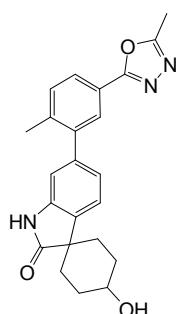
4,4-Difluoro-6'-(2-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)espiro-[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

5 Se obtuvo como un sólido blanco (88%) a partir de 6'-bromo-4,4-difluoroespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 21) y ácido 2-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilbórico (preparación 55) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano a diclorometano/metanol 9:1).

10 LRMS (m/z): 410 ($M+1$)⁺.

10 RMN de 1H δ (CDCl₃): 1,58 (s, 2H), 1,99-2,23 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 6,88 (s, 1H), 7,02 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H) 7,87-7,89 (m, 1H), 7,92 (d, J=9,0 Hz, 1H).

EJEMPLO 73

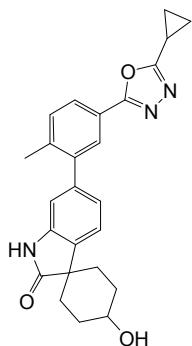
4-hidroxi-6'-(2-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

15 Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (99%) a partir de 6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 23, isómero mayoritario) y ácido 2-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilbórico (preparación 55) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/metanol 98:2).

20 LRMS (m/z): 390 ($M+1$)⁺.

20 RMN de 1H δ (CDCl₃): 1,77 (m, 3H), 2,05 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,61 (s, H), 3,95 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,99 (dd, J=7,7 Hz, J'=1,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,91 (m, 2H), 8,64 (s, 1H).

EJEMPLO 74

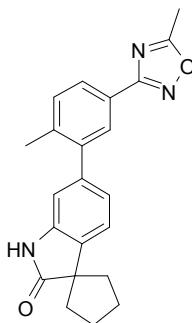
6'-(5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilfenil)-4-hidroxiespiro [ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

- 5 Se obtuvo como un sólido amarillo pálido (63%) a partir de 6'-bromo-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 23, isómero mayoritario) y ácido 5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilfenilbórico (preparación 56) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo 100%).

LRMS (m/z): 416 ($M+1$)⁺.

- 10 RMN de 1H δ ($CDCl_3$): 1,19 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 2,05 (m, 5H), 2,20 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 6,86 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J=7,5$ Hz, $J'=1,2$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,52 (s ancho, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,89 (dd, $J=8,0$ Hz, $J'=1,5$ Hz, 1H).

EJEMPLO 75

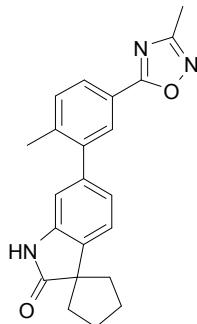
6'-(2-Metil-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona

- 15 Se calentó en un tubo cerrado a 130°C durante 1 hora una mezcla de (*E*)-*N*'-hidroxi-4-metil-3-(2'-oxo)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzimidamida (preparación 54, 31 mg, 0,09 mmol) y anhídrido acético (0,03 ml, 0,28 mmol). El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 8:2 hasta acetato de etilo proporcionando el compuesto del epígrafe (0,01 g, 32%) como un sólido blanco.

20 LRMS (m/z): 360 ($M+1$)⁺.

RMN de 1H δ ($DMSO-d_6$): 1,25-1,32 (m, 4H), 1,95-2,05 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,99 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=12,0$ Hz, 1H), 7,79 (s, $J=12,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 10,38 (s, 1H).

EJEMPLO 76

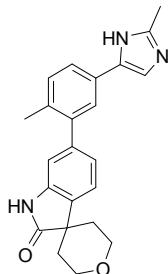
6'-(2-Metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona

5 Se obtuvo como un sólido blanco (33%) a partir de 6'-bromo espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona (preparación 2) y 3-metil-5-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol (preparación 57) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo 8:2 hasta acetato de etilo).

10 LRMS (m/z): 360 ($M+1$)⁺.

10 RMN de 1H δ (DMSO- d_6): 2,15 (m, 4H), 2,01 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 10,34 (s ancho, 1H).

EJEMPLO 77

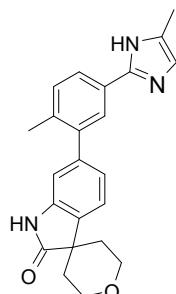
6-[2-Metil-5-(2-metil-1*H*-imidazol-5-il)fenil]-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indol-3,4'-piran]-2(1*H*)-ona

15 Se obtuvo como un sólido pardusco (26%) a partir de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indol-3,4'-piran]-2(1*H*)-ona (preparación 9) y 5-(3-bromo-4-metilfenil)-2-metil-1*H*-imidazol (preparación 58) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 98:2 hasta 95:5).

20 LRMS (m/z): 374 ($M+1$)⁺.

20 RMN de 1H δ (DMSO- d_6): 1,68-1,85 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,79-3,91 (m, 2H), 4,00-4,12 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,95 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,57 (d, $J=9,0$ Hz, 2H).

EJEMPLO 78

6-(2-metil-5-(5-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro-[indolin-3,4'-piran]-2-ona

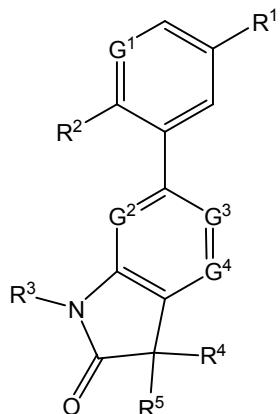
5 Se obtuvo como un sólido verde pálido (16%) a partir de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indol-3,4'-piran]-2(1*H*)-ona (preparación 9) y 2-(3-yodo-4-metilfenil)-5-metil-1*H*-imidazol (preparación 59) siguiendo el procedimiento experimental que se describe en la preparación 38 seguido por purificación por cromatografía ultrarrápida (dclorometano/metanol 96:4 hasta 95:5).

LRMS (m/z): 374 (M+1)⁺.

10 RMN de ¹H δ (DMSO-d₆): 1,71-1,85 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,82-3,91 (m, 2H), 4,04-4,12 (m, 2H), 6,79 (s ancho, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,99 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,79 (d, J=6,0 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H), 12,16 (s ancho, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

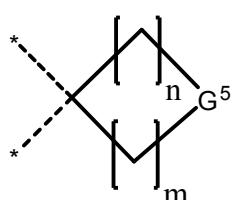
en la que

- 5 • R^1 representa un anillo heteroaromático de 5 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, pudiendo estar dicho anillo heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de grupos alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y $-(CH_2)_p$ -cicloalquilo C_{3-6} , estando los grupos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados de átomos de flúor, grupos $-OR$ y $-NRR'$ en los que cada uno de R y R' se selecciona independientemente de átomo de hidrógeno, alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y grupos C_{3-6} cicloalquilo,
- 10 10 p representa un número entero de 0 a 3

15 o R^1 representa un grupo de fórmula $-CO-NHR^6$, en la que R^6 representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C_{3-6} , un grupo cicloalquil C_{3-6} -alquieno C_{1-2} o un grupo heteroaromático de 5 a 6 miembros que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el grupo heteroaromático opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y cicloalquilo C_{3-6} .

- 20 • R^2 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno, átomos de cloro y grupos metilo.
- R^3 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno
- cada uno de R^4 y R^5 representa independientemente un grupo alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxi,

o, R^4 y R^5 forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cíclico de fórmula



25 en la que cada uno de n y m representa independientemente un número entero de 1 a 2 y G^5 se selecciona de $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(R^7R^8)-$ y $-N(LR^9)-$, seleccionándose R^7 del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-4} , grupos morfolina y morfolino-etoxi,

R^8 se selecciona del grupo consistente en átomos de hidrógeno y halógeno y grupo alquilo C_{1-4} ,

L representa un enlace directo, $-SO_2-$, $-CO-$, $-(CO)O-$, $-(CO)NH-$, $-(SO_2)NH-$, y

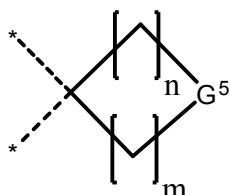
5 R⁹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, grupo -(CH₂)_q-cicloalquilo C₃₋₆, un grupo arilo C_{5-C₁₀} o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, S y O, estando los grupos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados de átomos de halógeno, grupos -OR" y -NR"R", y estando los grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos seleccionados de grupos C₁₋₄ alquilo lineal o ramificado, átomos de halógeno, grupos -OR" y -NR"R" en los que cada uno de R" y R"" se selecciona independientemente de átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₄ y grupos cicloalquilo C₃₋₆, o R" y R"" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros saturado que opcionalmente contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S, y q representa un número entero de 0 a 3

- 10 5 • G¹ se selecciona de un átomo de nitrógeno o un grupo -CH= o -CF=
- G² se selecciona de un átomo de nitrógeno o un grupo -CH= o -CF=
- G³ se selecciona de un átomo de nitrógeno o un grupo -CH=, -CCl= o -CF=, y
- G⁴ se selecciona de un átomo de nitrógeno o un grupo -CH= o -CF=

15 10 y sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

- (a) R¹ se selecciona de grupos triazolilo, oxadiazolilo e imidazolilo, los cuales pueden estar todos opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃₋₆ y -CF₃,
- 20 15 o R¹ representa un grupo de fórmula -CO-NHR⁶, en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C₃₋₆, un grupo cicloalquil C₃₋₆-alquieno C₁₋₂, un grupo isoxazolilo, triazolilo o un grupo piridilo, y/o
- (b) R² se selecciona del grupo consistente en un átomo de cloro y un grupo metilo, y/o
- (c) R³ se selecciona del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo metilo, y/o
- 25 20 (d) cada uno de R⁴ y R⁵ representa independientemente un grupo metilo o un grupo 2-hidroxietilo o R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de carbono al que está unido un grupo cíclico de fórmula



30 25 en la que cada uno de n y m representa independientemente un número entero de 1 a 2 y G⁵ se selecciona de -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(R⁷R⁸) - y -N(LR⁹)-, seleccionándose R⁷ del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, grupos morfolina y morfolino-etoxi, R⁸ se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo,

L se selecciona del grupo consistente en un enlace directo, -SO₂-, -CO-, -(CO)O- y -C(O)NH-

35 30 R⁹ representa un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C₃₋₆, un grupo fenilo o piridilo, estando los grupos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de un átomo de cloro, grupos piperazina y morfolina y estando los grupos fenilo y piridilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de un átomo de cloro, grupos metilo, piperazina y morfolina, y/o

40 35 (e) G⁵ se selecciona de -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(R⁷R⁸) - y -N(LR⁹)-, seleccionándose R⁷ del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, grupos morfolina y morfolino-etoxi, R⁸ se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo, L se selecciona del grupo consistente en un enlace directo, -SO₂-, -CO-, -(CO)O- y -C(O)NH-, R⁹ representa un grupo metilo, terc-butilo, ciclopropilo, fenilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un átomo de cloro, un grupo piperazina o un grupo morfolina, y/o

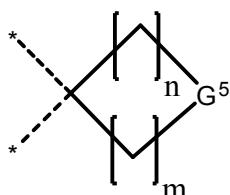
(f) G¹ se selecciona de los grupos -CH= y -CF=, y/o

(g) G² se selecciona de un átomo de nitrógeno y un grupo -CH=, y/o

(h) G³ se selecciona de los grupos consistentes en un átomo de nitrógeno, grupos -CH= y -CCl=, y/o

(i) G⁴ se selecciona de un átomo de nitrógeno o un grupo -CH=.

3. Un compuesto según la reivindicación 2 (a), en el que R¹ representa un grupo triazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo metilo o R¹ representa un grupo de fórmula -CO-NHR⁶, en la que R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopripilmetilo, un grupo ciclobutilo o un grupo isoxazolilo.
- 5 4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ representa un grupo triazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo metilo o R¹ representa un grupo de fórmula -CO-NHR⁶, en la que R⁶ representa un grupo ciclopropilo o un grupo isoxazolilo.
- 5 5. Un compuesto según la reivindicación 2 (b), en el que R² representa un grupo metilo.
- 10 6. Un compuesto según la reivindicación 2 (c), en el que R³ representa un átomo de hidrógeno.
7. Un compuesto según la reivindicación 2 (d), en el que R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cíclico de fórmula

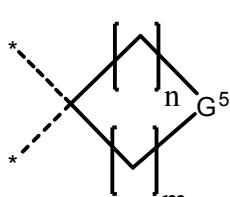


- 15 en la que cada uno de n y m representa independientemente un número entero de 1 a 2 y G⁵ se selecciona de -O-, -S-, -SO₂-, -SO₂R⁸- y -N(LR⁹)-, seleccionándose R⁷ del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, grupos morfolina y morfolino-etoxy, R⁸ se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo metilo,

L se selecciona del grupo consistente en un enlace directo, -SO₂-, -CO-, -(CO)O- y -C(O)NH-

- 20 R9 representa un grupo alquilo C1-4 lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C3-6, un grupo fenilo o piridilo, estando los grupos alquilo y cicloalquilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de un átomo de cloro, grupos piperazina y morfolina y estando los grupos fenilo y piridilo opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de un átomo de cloro, grupos metilo, piperazina y morfolina.

8. Un compuesto según la reivindicación 2 (e), en el que L se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo y -SO₂- y R⁹ representa un grupo metilo.
- 25 9. Un compuesto según la reivindicación 2 (h), en el que G³ se selecciona de los grupos que consisten en un átomo de nitrógeno y un grupo -CH=.
- 30 10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R¹ representa un grupo triazolilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo metilo o R¹ representa un grupo de fórmula -CO-NHR⁶, en la que R⁶ representa un grupo ciclopropilo o un grupo isoxazolilo, R² representa un grupo metilo, R³ representa un átomo de hidrógeno, R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cíclico de fórmula



- 35 en la que cada uno de n y m representa independientemente un número entero de 1 a 2 y G5 se selecciona de -O-, -S-, -C(R7R8)- y -N(LR9)-, seleccionándose R7 del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo morfolina y un grupo morfolino-etoxy, R8 se selecciona de un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un grupo metilo, L se selecciona del grupo consistente en un enlace directo o -SO₂-, y R9 representa un grupo metilo, G1 se selecciona de los grupos -CH= y -CF=, G2, G3 y G4 se seleccionan independientemente de un átomo de nitrógeno o un grupo -CH=.

11. Un compuesto según la reivindicación 1 que es uno de:

N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxoespriociclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida

- N-Ciclopropil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclobutano-1,3'-indol]-6'-il)benzamida
 N-Isopropil-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
 N-4-Dimetil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
 5 4-Metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
 3-(3,3-Dimetil-2-oxoindolin-6-il)-4-metilbenzamida
 N-Ciclobutil-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
 N-(Ciclopropilmetil)-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
 N-terc-Butil-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
 10 4-Metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)-N-(piridin-2 il)benzamida
 N-(Isoxazol-3-il)-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
 4-Metil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)-N-(1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida
 4-Cloro-N-ciclopropil-3-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
 N-Ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
 15 N-Ciclopropil-6-metil-5-(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)nicotinamida
 N-Ciclopropil-3-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-4-metilbenzamida
 N-(Ciclopropilmetil)-3-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-6-il)-4-metilbenzamida
 3-(3,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-N-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-6-il)benzamida
 20 N-Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-6-il)benzamida
 N-Isoxazol-3-il-4-metil-3-(2-oxo-1,2,2',3',5',6'-hexahidroespiro[indol-3,4'-piran]-6-il)benzamida
 3-(3,3-bis(2-Hidroxietil)-2-oxoindolin-6-il)-N-ciclopropil-4-metilbenzamida
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(2-oxo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-tiopiran]-6-il)benzamida
 25 N-Ciclopropil-3-(2-oxo-1,2,2',3',5',6'-hexahidroespiro[indol-3,4'-tiopiran-1-óxido]-6-il)-4-metilbenzamida
 N-Ciclopropil-3-(1',1'-dioxido-2-oxo-1,2,2',3',5',6'-hexahidroespiro[indol-3,4'-tiopiran]-6-il)-4-metilbenzamida
 N-(Ciclopropilmetil)-3-(1',1'-dioxido-2-oxo-1,2,2',3',5',6'-hexahidroespiro[indol-3,4'-tiopiran]-6-il)-5-fluoro-4-
 metilbenzamida
 N-Ciclopropil-4-metil-3-(1'-metil-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il)benzamida
 30 6-(5-(Ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo
 N-ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(1'-(metilsulfonil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-6-il)benzamida
 N-Ciclopropil-3-(4,4-difluoro-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida
 3-(4,4-Difluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-indol]-6'-il)-N-isoxazol-3-il-4-metilbenzamida
 N-ciclopropil-3-(4-hidroxi-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida (Isómero mayoritario)
 35 N-ciclopropil-3-(4-hidroxi-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida (Isómero minoritario)
 N-ciclopropil-3-(4-hidroxi-4-metil-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida (Isómero
 mayoritario) (Isómero

	<i>N</i> -ciclopropil-3-(4-hidroxi-4-metil-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida (Isómero minoritario)
	<i>N</i> -(ciclopropilmethyl)-3-(4-hidroxi-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)-4-metilbenzamida
	<i>N</i> -ciclopropil-4-metil-3-(4-(2-morfolinoetoxi)-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida
5	<i>N</i> -ciclopropil-4-metil-3-(4-morfolino-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida (Isómero mayoritario)
	<i>N</i> -ciclopropil-4-metil-3-(4-morfolino-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida (Isómero minoritario)
	<i>N</i> -ciclopropil-3-fluoro-4-metil-5-(4-morfolino-2'-oxoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-6'-il)benzamida (Isómero mayoritario)
	<i>N</i> -Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[2,3-b]piridina]-6'-il)benzamida
10	3-(5'-Cloro-2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-6'-il)- <i>N</i> -ciclopropil-benzamida
	<i>N</i> -Ciclopropil-3-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-4-metilbenzamida
	<i>N</i> -Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo-[3,2-b]piridin]-6'-il)benzamida
	<i>N</i> -Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2,2',3,5,6-hexahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo-[3,2-b]piridin]-6'-il)benzamida
15	Hidrocloruro de <i>N</i> -ciclopropil-3-(4,4-difluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]-6'-il)-4-metilbenzamida
	<i>N</i> -ciclopropil-4-metil-3-(4-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]-6'-il)benzamida (Isómero mayoritario)
	<i>N</i> -ciclopropil-4-metil-3-(4-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-pirrolo[3,2-b]piridina]-6'-il)benzamida (Isómero minoritario)
20	<i>N</i> -Ciclopropil-4-metil-3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclopentano-1,3'-pirrolo[3,2-c]piridin]-6'-il)benzamida
	<i>N</i> -Ciclopropil-4-metil-3-(6'-oxo-6',7'-dihidroespiro[ciclopentano-1,5'-pirrolo[2,3-d]pirimidin]-2'-il)benzamida
	6'-(2-Metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona
	6'-(2-Metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclobutano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona
	6'-(2-Metil-5-(4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona
25	6'-(5-(5-Ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metilfenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona
	6'-(2-Metil-5-(5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona
	3,3-Dimetil-6-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)indolin-2-ona
	6-(2-Metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro [indolin-3,4'-piran]-2-ona
	1'-(4-Clorofenil)-6-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro [indolin-3,4'-piperidin]-2-ona
30	6-[3-Fluoro-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-2',3',5',6'-tetrahidro-espiro[indol-3,4'-piran]-2(1H)-ona
	Cloruro de hidrógeno de 6'-[2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-b]piridin]-2'(1'H)-ona
	4,4-Difluoro-6'-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
	4-Hidroxi-6'-(2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
35	6'-(3-Fluoro-2-metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-hidroxi-4-metilespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
	6'-(2-Metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-(2- morfolinoetoxi) espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
	6-(2-Metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-(metilsulfonil)espiro [indolin-3,4'-piperidin]-2-ona
	6-(2-Metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-1'-tosilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona
	6'-(2-Metil-5-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-4-morfolinoespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

6'-(2-Metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona
 6'-(2-Metil-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona
 4,4-Difluoro-6'-(2-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)espiro-[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
 4-Hidroxi-6'-(2-metil-5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)espiro [ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
 5 6'-(5-(5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-metilfenil)-4-hidroxiespiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona
 6'-(2-Metil-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona
 6'-(2-Metil-5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)espiro[ciclopentano-1,3'-indolin]-2'-ona
 6-[2-Metil-5-(2-metil-1*H*-imidazol-5-il)fenil]-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indol-3,4'-piran]-2(1*H*)-ona
 6-(2-Metil-5-(5-metil-1*H*-imidazol-2-il)fenil)-2',3',5',6'-tetrahidroespiro-[indolin-3,4'-piran]-2-ona.

10

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usar en el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de alivio por la inhibición de la proteína quinasa activada por mitógeno p38.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que el estado patológico o enfermedad es artritis reumatoide, lesión por isquemia-reperfusión, isquemia cerebral focal, síndrome agudo coronario, EPOC, enfermedad de Crohn, 15 síndrome del intestino irritable, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, espondilitis reumatoide, psoriasis, aterosclerosis, osteoartritis o mieloma múltiple.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un producto de combinación que comprende:

- 20 (i) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11; y
 (ii) otro compuesto seleccionado de (1) antagonistas de receptores muscarínicos M3, (2) agonistas β 2, (3) inhibidores de PDE4, (4) corticosteroides, (5) antagonistas de leucotrieno D4, (6) inhibidores de egfr-quinasa, (7) antagonistas del receptor de adenosina A2B, (8) agonistas del receptor NK1, (9) antagonistas de CRTh2, (10) inhibidores de syk quinasa, (11) antagonistas de CCR3, (12) antagonistas de VLA-4, (13) metotrexato, (14) inhibidores de JAK3, (15) inhibidores de DHODH y (16) 25 un DMARD (fármaco antirreumático modificador de enfermedad).