

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 044**

51 Int. Cl.:

C07D 209/34 (2006.01)

C07D 401/08 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/4406 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2010** **E 10790751 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014** **EP 2509946**

54 Título: **Espirol indol-ciclopropano indolinonas útiles como moduladores de AMPK**

30 Prioridad:

11.12.2009 WO PCT/CN2009/075500

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

30.05.2014

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

CHEN, LI;
FENG, LICHUN;
HE, YUN;
HUANG, MENGWEI y
YUN, HONGYING

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 464 044 T3

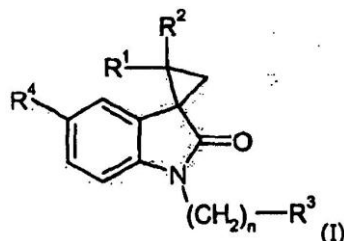
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Espirol indol-ciclopropano indolinonas útiles como moduladores de AMPK

5 La invención se refiere a compuestos que son activadores de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y que resultan útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades relacionadas con la regulación de AMPK, tales como la obesidad, la dislipemia, la hiperglucemia, y la diabetes de tipo 1 ó 2.

10 La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I):



en la que:

15 uno de entre R^1 y R^2 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo y el otro se selecciona de entre halofenilo, alcoxifenilo, alquilsulfonilfenilo, cianofenilo y trifluorometilfenilo;

o R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman cicloalquilo o tetrahidropiranilo;

20 R^3 es hidrógeno, piridinilo, piperidinilo, carboxipiridinilo, tetrahidropiranilo, alquilamino, morfolinilo, morfolinilalquilamino, alquilmorfolinilalquilamino, alquilsulfonilpiperidinilo, alquilpiperazinilo, alquilaminoalquilpiperazinilo, piridinilpiperazinilo, alquilaminopirrolidinilo, 1H-imidazolilo, carboxialquil-1H-imidazolilo, carboxi-1H-imidazolilo, cicloalquilsulfonilaminocarbonilpiridinilo o fenilo sustituido, en los que fenilo sustituido es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, halógeno, hidroxialquilamino, carboxi, alquilsulfonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, piridinilpiperazinilcarbonilo, alquilpiperazinilcarbonilo, alquilsulfonilpiperazinilcarbonilo, alquilpirrolidinilalquilaminocarbonilo, alquil-1H-pirazolilaminocarbonilo, oxo-oxazolidinilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-imidazolidinilo, morfolinilalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilpiperazinilcarbonilo, cicloalquil-1H-pirazolilaminocarbonilo y cicloalquilsulfonilaminocarbonilo;

30 R^4 es hidrógeno, halógeno, carboxi, ciano, trifluorometilo o alquilsulfonilo; y

35 n es 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que los compuestos en los que n es 0, R^3 es H y R^4 es Cl y uno de entre R^1/R^2 es hidrógeno y el otro de entre R^1/R^2 es parafluorofenilo, ortobromofenilo o metatrifluorofenilo sean excluidos,

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de dichos nuevos compuestos y medicamentos que los contienen. Los compuestos de la invención presentan un efecto de activación de la proteína quinasa activada por AMP (adenosín-monofosfato), lo que resulta en un nivel reducido de glucosa en sangre. De esta manera, la invención se refiere además a la utilización de dichos compuestos en el tratamiento o profilaxis de enfermedades que se relacionan con la regulación del AMPK, tales como la obesidad, la dislipemia, la hiperglucemia y la diabetes de tipo 1 ó 2.

45 La obesidad y la diabetes de tipo 2, la hipertensión, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares son enfermedades que presentan graves alteraciones del metabolismo de la glucosa o de los lípidos que afectan severamente a la salud y calidad de vida de los individuos afectados. La creciente prevalencia de estas enfermedades hace que encontrar nuevas dianas farmacológicas para tratar estos síndromes sea una tarea urgente.

50 La proteína quinasa activada por AMP actúa como sensor y regulador de la energía celular. Resulta activada por un incremento de la proporción de AMP:ATP celular inducido por estrés metabólico, y por señales hormonales y de nutrientes. Tras la activación, la AMPK activa rutas catabólicas que generan ATP y desactiva rutas anabólicas que consumen ATP mediante una regulación aguda de la actividad de enzimas clave en el metabolismo y regulación

crónica de la expresión de factores de transcripción cruciales (Hardie D.G., *Nature reviews* 8:774-785, 2007b; Woods A. *et al.*, *Molecular and Cellular Biology* 20:6704-6711, 2000). Existe evidencia creciente de que los efectos reguladores de la AMPK sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos lo convierte en un diana farmacológica potencial en el tratamiento de la diabetes y el síndrome metabólico (Carling D., *Trends Biochem. Sci.* 29:18-24, 2004; Hardie D.G., *Annual review of pharmacology and toxicology* 47:185-210, 2007a; Kahn B.B. *et al.*, *Cell metabolism* 1:15-25, 2005; Long Y.C. *et al.*, *The Journal of clinical investigation* 116:1776-1783, 2006).

Al nivel fisiológico, este concepto resulta apoyado por dos adipocinas, la leptina y la adiponectina, las cuales ejercen excelentes efectos sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos (Friedman J.M. y Halaas J.L., *Nature* 395:763-770, 1998; Muoio D.M. *et al.*, *Diabetes* 46:1360-1363, 1997; Yamauchi T. *et al.*, *Nature medicine* 7:941-946, 2001). Algunos estudios recientes sugieren que la leptina y la adiponectina ejercen sus efectos antidiabéticos mediante la activación de la AMPK. La leptina estimula la oxidación de los ácidos grasos musculares mediante la activación de la AMPK directamente y mediante una ruta hipotalámica-adrenérgica (Minokoshi Y. *et al.*, *Nature* 415:339-343, 2002). La adiponectina estimula la incorporación de la glucosa y la oxidación de los ácidos grasos *in vitro* mediante la activación de la AMPK. Además, ejerce su efecto hipoglucémico al reducir la expresión de PEPCK y G6Pasa, mientras que la administración de adenovirus $\alpha 1$ dominante negativo revierte el efecto *in vivo* (Yamauchi T. *et al.*, *Nature Medicine* 8:1288-1295, 2002).

Al nivel farmacológico, el concepto de AMPK como diana potencial para tratar el síndrome metabólico se ha visto apoyado por el descubrimiento de dos clases principales de fármacos antidiabéticos actuales: las tiazolidindionas (rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona) y las biguanidas (metformina y fenformina), que activan la AMPK en células en cultivo e *in vivo*. La rosiglitazona se considera tradicionalmente un agonista de PPAR γ y ejerce sus efectos antidiabéticos a través de la diferenciación de los adipocitos (Sempke R.K. *et al.*, *The Journal of clinical investigation* 116:581-589, 2006). Algunos resultados recientes indican que la AMPK podría participar en los efectos antidiabéticos de la rosiglitazona (Brunmair B. *et al.*, *The Journal of Biological Chemistry* 277:25226-25232, 2002; Kadowaki T. *et al.*, *The Journal of Clinical Investigation* 116:1784-1792, 2006). En el caso de la metformina, un agente antidiabético actual sin un mecanismo de acción definido, algunos estudios recientes demuestran que podría activar la AMPK *in vitro* e *in vivo* mediante la inhibición del complejo I (El-Mir M.Y. *et al.*, *The Journal of Biological Chemistry* 275:223-228, 2000; Owen M.R. *et al.*, *The Biochemical Journal* 348, Pt 3:607-614, 2000; Zhou G. *et al.*, *The Journal of Clinical Investigation* 108:1167-1174, 2001), y el efecto hipoglucémico podría resultar bloqueado por completo por la inactivación de su LKB1 quinasa anterior, confirmando el papel clave de la AMPK en la mediación del efecto antidiabético de la metformina (Shaw R.J. *et al.*, *Science (New York) N.Y.* 310:1642-1646, 2005).

Más recientemente, Cool y colaboradores han identificado un activador directo de AMPK pequeño, A-769662, que ejerce efectos antidiabéticos *in vivo* (Cool B. *et al.*, *Cell Metabolism* 3:403-416, 2006). El laboratorio de Jia Li ha identificado un activador de AMPK pequeño, PT1, que activa las formas inactivas de AMPK $\alpha 2_{398}$ y $\alpha 1_{394}$ con actividad micromolar y ejerce algunos efectos celulares (Pang T. *et al.*, *The Journal of Biological Chemistry* 283:16051-16060, 2008).

Puede encontrarse información adicional de los antecedentes en los documentos n° WO 2006/023107, WO 2005/018568, WO 2004/037247; Moriconi *et al.*, *J. Org. Chem.* 29:3577-3584, 1964; Jiang *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 16:2109-2112, 2006; Jiang *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 16:2105-2108, 2006; Moldavi *et al.*, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 329:541-549, 1996; documento n° WO 2007/008664 y Forest *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 35:163-172, 1992.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son potentes activadores de la AMPK. Por lo tanto, los compuestos de la invención resultan útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades que se relacionan con la regulación de la AMPK, tales como la obesidad, la dislipemia, la hiperglucemia y la diabetes de tipo 1 ó 2 y el cáncer.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo", solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene 1 a 8, preferentemente 1 a 6, más preferentemente 1 a 4, átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, *terc*-butilo y similares. Los grupos "alquilo" preferentes son metilo, etilo, isopropilo y *terc*-butilo.

El término "alcoxi", solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O-, en el que el "alquilo" es tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, i-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi y similares. Los grupos alcoxi preferentes son metoxi y etoxi, y más preferentemente metoxi.

El término "cicloalquilo", solo o en combinación, se refiere a un anillo de carbonos saturado que contiene 3 a 7 átomos de carbono, preferentemente 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los grupos cicloalquilo preferentes son ciclopropilo y ciclopentilo, resultando particularmente preferente ciclopropilo.

El término "halógeno" o "halo", solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. El halógeno preferentemente es flúor, cloro o bromo.

5 El término "halofenilo" se refiere a fenilo sustituido con halógeno.

El término "carboxi", solo o en combinación, se refiere al grupo $-\text{COOH}$: --

10 El término "carbonilo", solo o en combinación, se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})-$.

El término "amino", solo o en combinación, se refiere a amino primario ($-\text{NH}_2-$), secundario ($-\text{NH}-$) o terciario ($-\text{N}-$).

El término "hidroxi", solo o en combinación, se refiere al grupo $-\text{OH}$.

15 El término "sulfonilo", solo o en combinación, se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})_2-$.

Los compuestos según la presente invención pueden existir en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido convencionales o sales de adición de base que conservan la eficacia y propiedades biológicas de los compuestos de fórmula (I) y se forman a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos no tóxicos adecuados. Entre las sales de adición de ácido se incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellos derivados de ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Entre las sales de adición de base se incluyen las derivadas de amonio, potasio, sodio e hidróxidos de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico para formar una sal es una técnica bien conocida por los químicos farmacéuticos para obtener mejores estabilidad física y química, higroscopicidad, fluidez y solubilidad de los compuestos. Se describe en, por ejemplo, Bastin R.J. *et al.*, Organic Process Research & Development 4:427-435, 2000; o en Ansel H. *et al.*, en: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6a ed., 1995, páginas 196 y 1456-1457. Resultan preferentes las sales sódicas de los compuestos de fórmula (I).

La expresión "ésteres farmacéuticamente aceptables" se refiere a que los compuestos de fórmula general (I) pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de convertirse nuevamente en el compuesto parental *in vivo*. Entre los ejemplos de dichos compuestos se incluyen los derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometilo y ésteres de pivaloiloimetilo. Además, cualesquiera equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos parentales de fórmula general (I) *in vivo*, se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Resultan preferentes los metil- y etil-ésteres de los compuestos de fórmula (I).

40 Resulta particularmente preferente un compuesto de fórmula (I), en la que:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, piridinilo, fenilo, halofenilo, alcoxfenilo, alquilsulfonilfenilo, cianofenilo y trifluorometilfenilo;

45 o R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman cicloalquilo o tetrahidropiranilo;

50 R^3 es piridinilo, carboxipiridinilo, tetrahidropiranilo, dialquilamino, morfolinilo, alquilsulfonilpiperidinilo, alquilpiperazinilo, dialquilaminoalquilpiperazinilo, dialquilaminopirrolidinilo, carboxialquil-1H-imidazolilo, carboxi-1H-imidazolilo o fenilo sustituido, en el que fenilo sustituido es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, halógeno, carboxi, alquilsulfonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morpholinilcarbonilo, piridinilpiperazinilcarbonilo, alquilpiperazinilcarbonilo, alquilsulfonilpiperazinilcarbonilo, alquilpirrolidinilalquilaminocarbonilo, alquil-1H-pirazolilaminocarbonilo, oxo-oxazolidinilo, oxo-pirrolidinil y oxo-imi-dazolidinilo;

R^4 es hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o alquilsulfonilo; y

60 n es 0, 1, 2 ó 3,

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Resulta preferente un compuesto según la fórmula (I), en la que uno de entre R^1 y R^2 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo y el otro se selecciona de entre piridinilo, halofenilo, alquilsulfonilfenilo, cianofenilo y trifluorometilfenilo, o R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman cicloalquilo o tetrahidropirranilo.

5 Resulta adicionalmente preferente un compuesto de fórmula (I) en la que uno de entre R^1 y R^2 se selecciona de entre hidrógeno e isopropilo y el otro se selecciona de entre piridinilo, fluorofenilo, clorofenilo, cianofenilo, metilsulfonilfenilo y trifluorometilfenilo.

10 Resulta preferente un compuesto según la fórmula (I), en la que R^3 es piridinilo, carboxipiridinilo, tetrahidropirranilo, dialquilamino, morfolinilo, alquilsulfonilpiperidinilo, alquilpiperazinilo, dialquilaminoalquilpiperazinilo, dialquilaminopirrolidinilo, carboxialquil-1H-imidazolilo, carboxi-1H-imidazolilo o fenilo sustituido, en el que fenilo sustituido es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, halógeno, carboxi, alquilsulfonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morpholinilcarbonilo, piridinilpiperazinilcarbonilo, alquilpiperazinilcarbonilo, alquilsulfonilpiperazinilcarbonilo, alquilpirrolidinilalquilaminocarbonilo, alquil-1H-pirazolilaminocarbonilo, oxo-oxazolidinilo, oxo-pirrolidinilo y oxo-imidazolidinilo.

20 También resulta preferente un compuesto de fórmula (I), en la que R^3 es carboxipiridinilo, carboxialquil-1H-imidazolilo, carboxifenilo o fenilo sustituido con carboxi y oxo-oxazolidinilo.

Un compuesto de fórmula (I), en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo o alquilsulfonilo también resulta preferente.

25 Un compuesto de fórmula (I), en la que R^4 es hidrógeno, halógeno, carboxi, ciano, trifluorometilo o alquilsulfonilo también resulta preferente.

En particular, resulta preferente un compuesto de fórmula (I), en la que R^4 es hidrógeno o halógeno.

30 En particular, resulta preferente un compuesto de fórmula (I), en la que R^4 es hidrógeno, halógeno o carboxi.

Además, resulta preferente un compuesto de fórmula (I), en la que R^4 es hidrógeno, flúor o cloro.

Un compuesto de fórmula (I) en el que n es 0 ó 1 resulta preferente.

35 Resulta particularmente preferente un compuesto de fórmula (I) seleccionado de entre:

40 ácido (1R, 2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-3-((2-(3-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-3-((2-(3-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-((2-(4-(metilsulfonil)fenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 45 ácido (1S, 2S)-((2-(4-(metilsulfonil)fenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-3-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-3-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-2-cloro-5-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-2-cloro-5-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 50 ácido (1S, 2R)-3-((2-(4-(metilsulfonil)fenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-3-((2-(4-(metilsulfonil)fenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-3-((2-(2-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-3-((2-(2-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2S)-3-((2-(2-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 55 ácido (1R, 2R)-3-((2-(2-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-3-((2-(3-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-3-((2-(3-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2S)-3-((2-(3-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-3-((2-(3-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 60 ácido (1S, 2S)-3-((2'-oxo-2-(2-(trifluorometil)fenil)-spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-3-((2'-oxo-2-(2-(trifluorometil)fenil)-spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-((5'-cloro-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-((5'-cloro-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;

[illegible]

- ácido (+)-3-((2-(4-cianofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2R)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S, 2S)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (-)-3-(((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*cis*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 5 ácido (+)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*cis*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (-)-3-(((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (+)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 10 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(piperidín-1-carbonil)bencil)spiro [ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(piperidín-1-carbonil)bencil)spiro [ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-isopropilbenzamida;
 (1S, 2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-isopropilbenzamida;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(piperazín-1-carbonil)bencil)spiro [ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 15 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(piperazín-1-carbonil)bencil)spiro [ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(morfolín-4-carbonil)bencil)spiro [ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(morfolín-4-carbonil)bencil)spiro [ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-(piridín-4-il)piperazín-1-carbonil)bencil) spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-
 ona;
 20 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-(piridín-4-il)piperazín-1-carbonil)bencil) spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-
 ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-isopropilpiperazín-1-carbonil)bencil)spiro [ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-
 ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-isopropilpiperazín-1-carbonil)bencil)spiro [ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-
 25 ona;
 3-((((1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(2-((S)-1-metilpirrolidín-
 2-il)etil)benzamida
 3-((((1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(2-((S)-1-metilpirrolidín-
 2-il)etil)benzamida;
 30 (1R, 2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-
 il)benzamida;
 (1S, 2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-
 il)benzamida;
 (1S, 2R)-6-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)picolínico ;
 35 (1R, 2S)-6-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)picolínico ;
 (1S, 2R)-6-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano- 1,3'-indolín]-1'-il) metil)picolínico ;
 (1R, 2S)-6-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)picolínico ;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-((tetrahidro-2H-pyran-4-il)metil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-((tetrahidro-2H-pyran-4-il)metil)spiro [ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 40 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(dietilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(dietilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-morfolinoetil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-morfolinoetil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-((1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)metil)spiro [ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 45 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-((1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)metil)spiro [ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(4-isopropilpiperazín-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(4-isopropilpiperazín-1-il)etil)spiro [ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazín-1-il)etil) spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-
 2'-ona;
 50 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazín-1-il)etil) spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-
 2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-
 ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il) etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-
 55 ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il) etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-
 ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-
 ona;
 60 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(piridín-4-ilmetil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(piridín-4-ilmetil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(piridín-3-ilmetil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (2R, 1S)-2-(4-clorofenil)-1'-(piridín-3-ilmetil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;

- ácido (1S, 2R)-2-(4-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-1H-imidazol-1-il)acético;
 ácido (1R, 2S)-2-(4-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-1H-imidazol-1-il)acético;
 ácido (1S, 2R)-1-(2-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) etil)-1H-imidazol-4-carboxílico;
 ácido (1R, 2S)-1-(2-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) etil)-1H-imidazol-4-carboxílico;
 5 ácido (1S, 2S)-1-(2-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) etil)-1H-imidazol-4-carboxílico;
 ácido (1R, 2R)-1-(2-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) etil)-1H-imidazol-4-carboxílico;
 ácido (1S, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) benzoico;
 ácido (1R, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) benzoico;
 ácido (1S, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) benzoico;
 10 ácido (1R, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) benzoico;
 (1S, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(morfolín-4-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(morfolín-4-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-metilpiperazín-1-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-metilpiperazín-1-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 15 (1S, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-(metilsulfonil)piperazín-1-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-
 2'-ona;
 (1R, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-(metilsulfonil)piperazín-1-carbonil) fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-
 2'-ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(morfolín-4-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 20 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(morfolín-4-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-metilpiperazín-1-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-metilpiperazín-1-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-(metilsulfonil)piperazín-1-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-
 2'-ona;
 25 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-(metilsulfonil)piperazín-1-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-
 2'-ona;
 (1R, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 (1S, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 ácido (1S, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 30 ácido (1R, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 ácido (1S, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(metilsulfonil)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(metilsulfonil)benzoico;
 ácido (1S, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxopirrolidín-1-il)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxopirrolidín-1-il)benzoico;
 35 ácido (1R, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-
 il)benzoico;
 ácido (1S, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-
 il)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-
 il)benzoico;
 40 ácido (1S, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-
 il)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-
 il)benzoico;
 45 ácido (1S, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-
 il)benzoico;
 ácido (1S, 2S)-3-(2-(4-cianofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-
 il)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-3-(2-(4-cianofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-
 il)benzoico;
 50 ácido (1S, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxoimidazolidín-1-il)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxoimidazolidín-1-il)benzoico;
 ácido (R)-3-((5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (S)-3-((5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 55 ácido (R)-3-(5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 ácido (S)-3-(5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 ácido (R)-3-[(2-oxo-2",3",5",6"-tetrahidrodispiro[indole-3,1'-ciclopropano-2',4"-pyran]-1(2H)-il)metil]benzoico;
 ácido (S)-3-[(2-oxo-2",3",5",6"-tetrahidrodispiro[indole-3,1'-ciclopropano-2',4"-pyran]-1(2H)-il)metil]benzoico;
 ácido (R)-3-(2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il)-5-(2-oxo-2",3",5",6"-tetrahidrodispiro[indole-3,1'-ciclopropano-2',4"-pirán]-
 1(2H)-il)benzoico;
 60 ácido (S)-3-(2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il)-5-(2-oxo-2",3",5",6"-tetrahidrodispiro[indole-3,1'-ciclopropano-2',4"-pirán]-
 1(2H)-il)benzoico;
 ácido (1S, 2S)-2-cloro-5-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1-il)metil)benzoico;

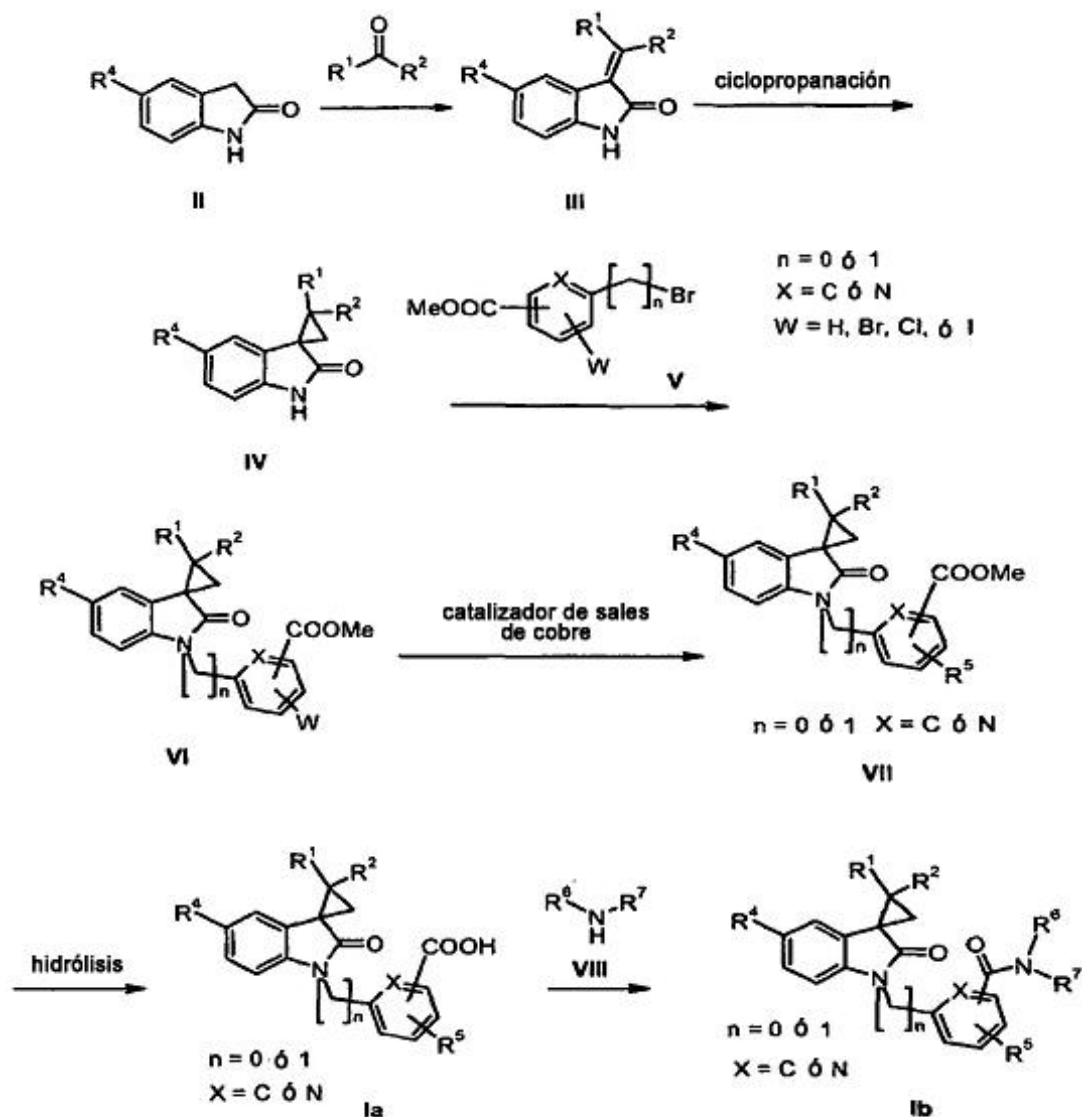
- ácido (1R, 2R)-2-cloro-5-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-4-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 5 ácido (1R, 2S)-4-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro(ciclopropano-1,3'-indolín)-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-2-cloro-5-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-2-cloro-5-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-3-((2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-3-((2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 10 ácido (1R, 2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-metilbenzamida;
 (1S, 2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)etil)-N-metilbenzamida;
 (1S, 2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N,N-dimetilbenzamida;
 (1R, 2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro(ciclopropano-1,3'-indolín)-1'-il) metil)-N,N-dimetilbenzamida;
 (1R, 2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(3-morfolinopropil)benzamida;
 15 (1S, 2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(3-morfolinopropil)benzamida;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 20 (1R, 2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(2-morfolinoetil)benzamida;
 (1S, 2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(2-morfolinoetil)benzamida;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-(metilsulfonil)piperazín-1-carbonil)bencil) spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-(metilsulfonil)piperazín-1-carbonil)bencil) spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 25 (1S, 2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
 (1R, 2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
 30 (1R, 2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
 (1R, 2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
 (1R, 2S)-6-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(ciclopropilsulfonil)picolinamida;
 35 (1S, 2R)-6-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(ciclopropilsulfonil)picolinamida;
 (1S, 2R)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(ciclopropilsulfonil)benzamida;
 (1R, 2S)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(ciclopropilsulfonil)benzamida;
 (1R, 2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 (1S, 2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 40 (1R, 2S)-3-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 (1S, 2R)-3-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 (1S, 2R)-N-(ciclopropilsulfonil)-3-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzamida;
 (1R, 2S)-N-(ciclopropilsulfonil)-3-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzamida;
 45 (1S, 2R)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzamida;
 (1R, 2S)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzamida;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(piperidín-4-ilmetil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(piperidín-4-ilmetil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(piperidín-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(piperidín-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 50 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(3-morfolinopropilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(3-morfolinopropilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(3-morfolinopropilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(3-morfolinopropilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(2-morfolinoetilamino)etil)spiro [ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 55 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(2-morfolinoetilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(4-(piridín-4-il)piperazín-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(4-(piridín-4-il)piperazín-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(2-(2,6-dimetilmorfolino)etilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 60 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(2-(2,6-dimetilmorfolino)etilamino)etil) spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S, 2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(1H-imidazol-4-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(1H-imidazol-4-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;

- (1S, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 (1R, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 ácido (1S,2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 5 ácido (1S, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 10 ácido (1S, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 (R)-metil-3-(2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoato;
 15 (S)-metil-3-(2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoato;
 ácido (R)-3-(5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-hidroxi-etilamino)benzoico;
 ácido (S)-3-(5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-hidroxi-etilamino)benzoico;
 (R)-metil-3-(2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il)-5-(2-oxo-2",3",5",6"-tetrahidrodispiro [indol-3,1'-ciclopropano-2',4"-pirán]-1(2H)-il)benzoato;
 20 (S)-metil-3-(2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il)-5-(2-oxo-2",3",5",6"-tetrahidrodispiro [indol-3,1'-ciclopropano-2',4"-pirán]-1(2H)-il)benzoato;
 ácido (1S, 2R)-1'-(3-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín] - 5'-carboxílico;
 ácido (1R, 2S)-1'-(3-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1R, 2R)-1'-(2-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 25 ácido (1S, 2S)-1'-(2-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1R, 2R)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1S, 2S)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1R, 2S)-2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1S, 2R)-2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 30 ácido (1R, 2R)-2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1S, 2S)-2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1S, 2R)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico; y
 ácido (1R, 2S)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro [ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico.
- 35 También resulta particularmente preferente un compuesto de fórmula (I) seleccionado de entre:
- (2S, 1R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-3-((2-(3-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 40 ácido (1R, 2S)-3-((2-(3-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-3-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-3-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-3-((2-(4-(metilsulfonil)fenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-3-((2-(4-(metilsulfonil)fenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 45 ácido (1S, 2R)-3-((2-(2-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-3-((2-(2-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2S)-3-((2-(2-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-3-((2-(2-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-3-((2-(3-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 50 ácido (1R, 2S)-3-((2-(3-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2S)-3-((2'-oxo-2-(2-(trifluorometil)fenil)-spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-3-((2'-oxo-2-(2-(trifluorometil)fenil)-spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-((5'-cloro-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-((5'-cloro-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 55 ácido (1S, 2S)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (+)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropán-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (-)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S, 2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 60 ácido (1R, 2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-6-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)picolínico;
 ácido (1R, 2S)-6-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropane-1,3'-indolín]-1'-il) metil)picolínico;
 ácido (1S, 2R)-6-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)picolínico;

- ácido (1R, 2S)-6-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)picolínico;
 ácido (1S, 2R)-2-(4-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-1H-imidazol-1-il)acético;
 ácido (1R, 2S)-2-(4-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-1H-imidazol-1-il)acético;
 ácido (1S, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) benzoico;
 5 ácido (1R, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) benzoico;
 ácido (1S, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[riociclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) benzoico;
 ácido (1R, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) benzoico;
 ácido (1S, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 10 ácido (1S, 2S)-2-cloro-5-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R, 2R)-2-cloro-5-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-4-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 15 ácido (1R, 2S)-4-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-2-cloro-5-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-2-cloro-5-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R, 2S)-3-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S, 2R)-3-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 20 (1R, 2S)-6-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(ciclopropilsulfonil)picolinamida;
 (1S, 2R)-6-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(ciclopropilsulfonil)picolinamida;
 (1S, 2R)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(ciclopropilsulfonil)benzamida;
 (1R, 2S)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(ciclopropilsulfonil)benzamida;
 (1R, 2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 25 (1S, 2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 (1R, 2S)-3-(2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 (1S, 2R)-3-(2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il) metil)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 (1S, 2R)-N-(ciclopropilsulfonil)-3-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzamida;
 (1R, 2S)-N-(ciclopropilsulfonil)-3-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzamida;
 30 (1S, 2R)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzamida;
 (1R, 2S)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzamida;
 ácido (1S, 2R)-1'-(3-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1R, 2S)-1'-(3-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1R, 2R)-1'-(2-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 35 ácido (1S, 2S)-1'-(2-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1R, 2R)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1S, 2S)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1R, 2S)-2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1S, 2R)-2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico; y
 40 ácido (1R, 2R)- y ácido (1S, 2S)-2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante cualesquiera medios convencionales. Los procedimientos adecuados para sintetizar dichos compuestos se proporcionan en los esquemas, posteriormente. En los esquemas siguientes, R⁵ es hidrógeno, halógeno, oxo-oxazolidinilo y oxo-imidazolidinilo. R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, aminoalquilo y aminocicloalquilo. R¹, R², R³, R⁴ y n son tal como se ha definido anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

45



Esquema 1

Los compuestos de fórmulas **Ia** e **Ib** pueden prepararse según el **Esquema 1**. El intermediario **III** se prepara mediante la reacción de condensación entre **II** y diferentes aldehídos o cetonas. La ciclopropanación de **III** proporciona el intermediario **IV**. La alquilación entre **IV** y el bromuro **V** proporciona el éster **VI**. El éster **VII** puede obtenerse mediante la introducción de R^5 en el intermediario **VI** con catalizadores de sales de cobre. La hidrólisis del metil-éster **VII** proporciona el ácido **Ia** correspondiente. La amida **Ib** puede prepararse mediante la reacción de acoplamiento entre el ácido **Ia** y la amina **VIII**.

La reacción de condensación entre **II** y los diferentes aldehídos se lleva a cabo en tolueno bajo reflujo o alcohol bajo reflujo durante la noche al utilizar una base tal como piperidina o pirrolidina como catalizador.

La ciclopropanación de **III** se lleva a cabo en solventes orgánicos, tales como DMSO, a 50°C durante varias horas mediante el tratamiento de yoduro de trimetilsulfoxonio con hidruro sódico, generando iluro de azufre *in situ*.

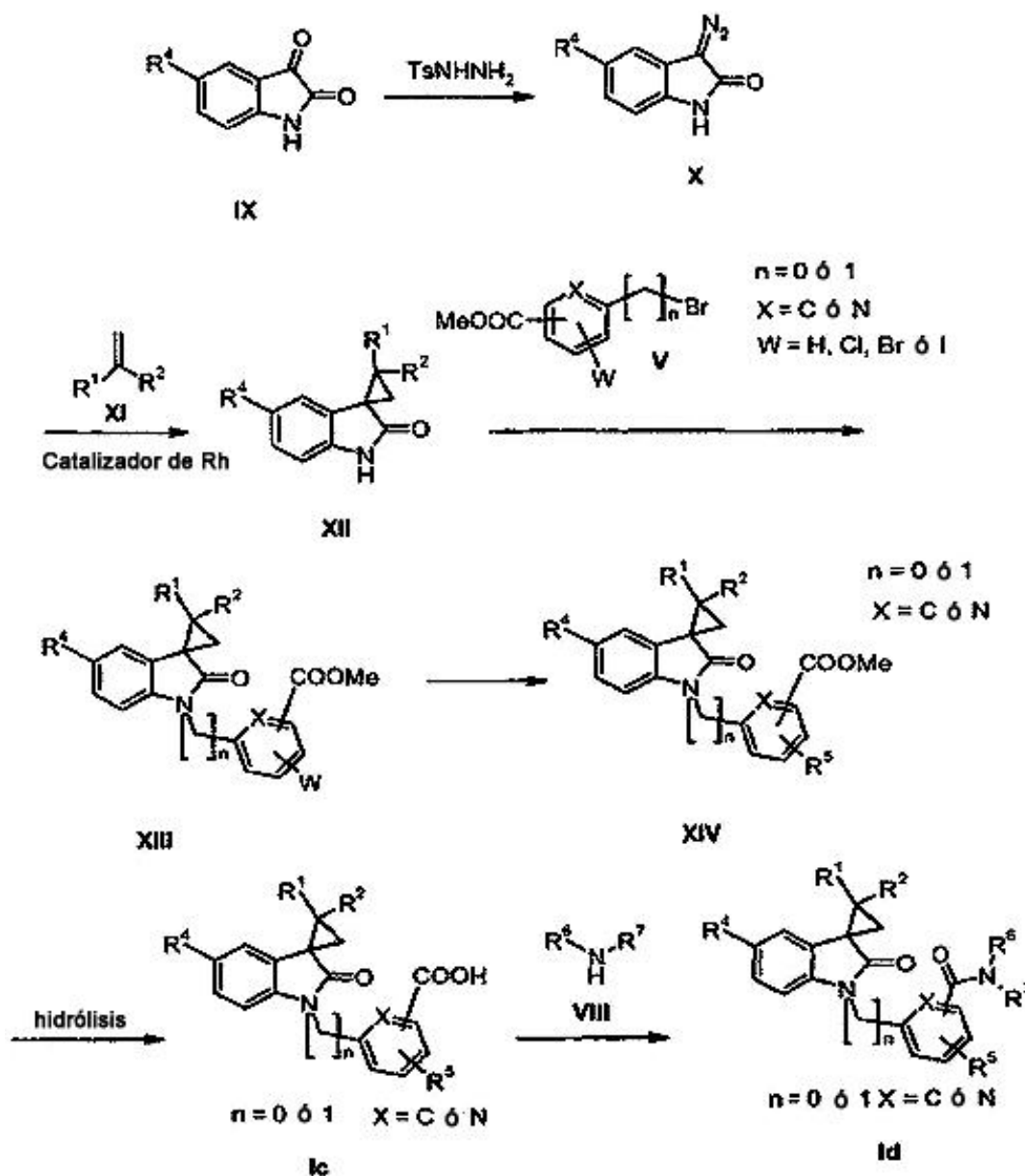
En la tercera etapa, descrita de manera general en el **Esquema 1**, en el caso de que $n=1$, la alquilación de **IV** y el bromuro **V** proporciona el metil-éster **VI** mediante la utilización de bases tales como NaH, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 en solventes orgánicos tales como THF, DMF a temperatura ambiente durante varias horas; en el caso de que $n=0$, el acoplamiento de **IV** con bromuro de arilo **V** puede llevarse a cabo en presencia de una fuente de cobre, tal como yoduro de cobre (I) (CuI), en combinación con un ligando, tal como 2,2'-bipiridina, prolina, N,N'-dimetil-glicina o etilenglicol, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, metóxido sódico, *tert*-butóxido sódico, *tert*-butóxido potásico, hidruro sódico ó 1,8-

diazabicyclo[5.4.0]un-dec-7-eno (DBU). La reacción puede llevarse a cabo en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, benceno, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona a una temperatura de entre 100°C y 180°C durante 15 a 60 minutos bajo irradiación de microondas. Alternativamente, las reacciones pueden llevarse a cabo a una temperatura calefactada, tal como 80°C, durante un tiempo de reacción más largo sin irradiación de microondas (Ley S. V. *et al.*, Angew. Chem. Int.Ed. 42:5400, 2003).

En la cuarta etapa, la introducción de R⁵ en el metil-éster **VI** puede llevarse a cabo en presencia de una fuente de cobre, tal como yoduro de cobre (I) (CuI), en combinación con un ligando tal como 2,2'-bipiridina, prolina, N,N'-dimetil-glicina o etilenglicol, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, metóxido sódico, *tert*-butóxido sódico, *tert*-butóxido potásico, hidruro sódico ó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La reacción puede llevarse a cabo en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, benceno, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona a una temperatura de entre 100°C y 180°C durante 15 a 60 minutos bajo irradiación de microondas. Alternativamente, las reacciones pueden llevarse a cabo a una temperatura calefactada, tal como 80°C, durante un tiempo de reacción más largo sin irradiación de microondas (Ley S. V. *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. 42:5400, 2003).

La hidrólisis de los metil-ésteres **VII** puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico en un solvente tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante varias horas, proporcionando los estereoisómeros de **Ia**.

La conversión de los ácidos **Ia** en las amidas **Ib** correspondientes con aminas adecuadas **VIII** puede llevarse a cabo fácilmente utilizando métodos bien conocidos. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como diciclohexil-carbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio (PyBop), hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de o-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o sal hidroccloruro de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (EDCI), en presencia o en ausencia de hidroxibenzotriazol (HOBT) o N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) en presencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas (Montalbetti C.A.G.N. *et al.*, Tetrahedron 61:10827, 2005).



Esquema 2

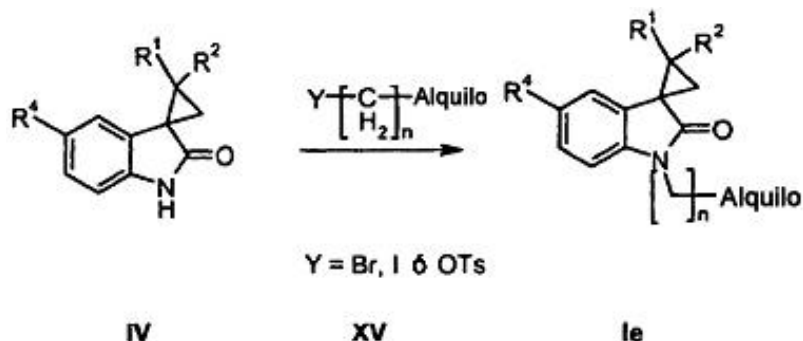
Los compuestos de fórmulas **Ic** e **Id** pueden prepararse según el Esquema 2. El compuesto diazo **X** puede obtenerse mediante tratamiento de isatin **IX** con hidrazida de p-toluenosulfonilo bajo condiciones básicas. La ciclopropanación del alqueno **XI** con compuesto diazo **X** con catalizador de Rh proporcionó el intermediario **XII**. La alquilación o arilación de **XII** con bromuro **V** proporcionó el metil-éster **XIII**. La introducción de R^5 en **XIII** mediante la utilización de sales de cobre como catalizador proporcionó el intermediario **XIV**.

La hidrólisis del metil-éster proporciona los ácidos **Ic** correspondientes. La hidrólisis puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un solvente tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante varias horas.

La conversión de los ácidos **Ic** en las amidas **Id** correspondientes con aminas **VIII** adecuadas puede llevarse a cabo fácilmente utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia. La reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como diciclohexil-carbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de *o*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) o sal

hidrocloruro de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (EDCI), en presencia o en ausencia de hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) en presencia de una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente tal como diclorometano o *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas (Montalbetti C.A.G.N. *et al.*, Tetrahedron 61:10827, 2005).

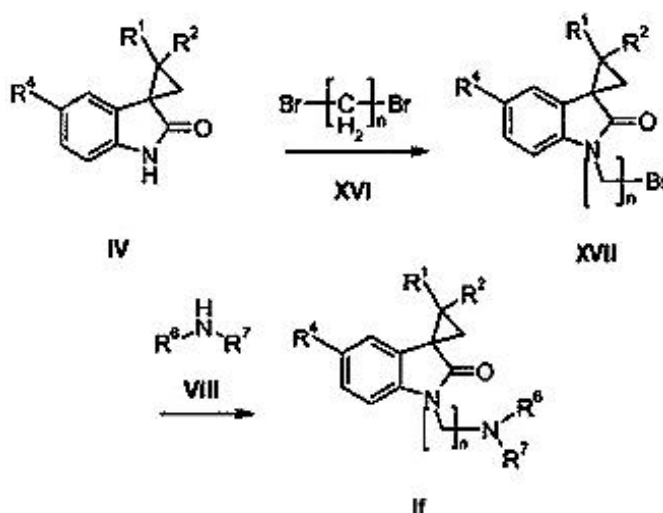
5



Esquema 3

Los compuestos de fórmula **Ie** pueden prepararse según el **Esquema 3**. La alquilación de **IV** con el haluro de alquilo **XV** mediante la utilización de una base tal como NaH, K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en un solvente orgánico, tal como THF o DMF, a temperatura ambiente durante varias horas proporciona la fórmula **Ie**.

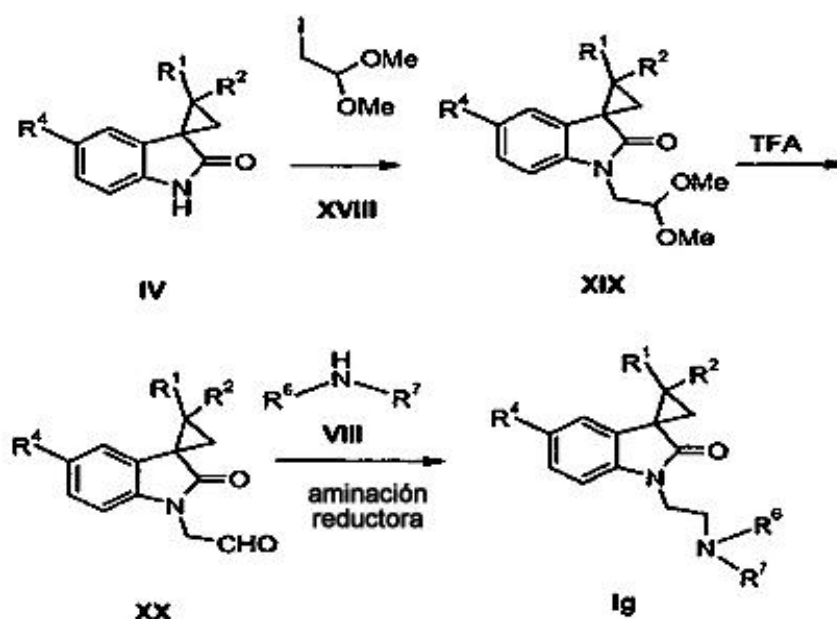
10



Esquema 4

Los compuestos de fórmula **If** pueden prepararse según el **Esquema 4**. La alquilación de **IV** con el bromuro **XVI** mediante la utilización de una base tal como NaH, K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en un solvente orgánico, tal como THF o DMF, a temperatura ambiente durante varias horas proporciona el bromuro **XVII**. El compuesto **If** puede obtenerse mediante el tratamiento de **XVII** con amina **VIII** bajo condiciones básicas, tal como NaH, K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en un solvente orgánico, tal como THF o DMF, a temperatura ambiente.

15



Esquema 5

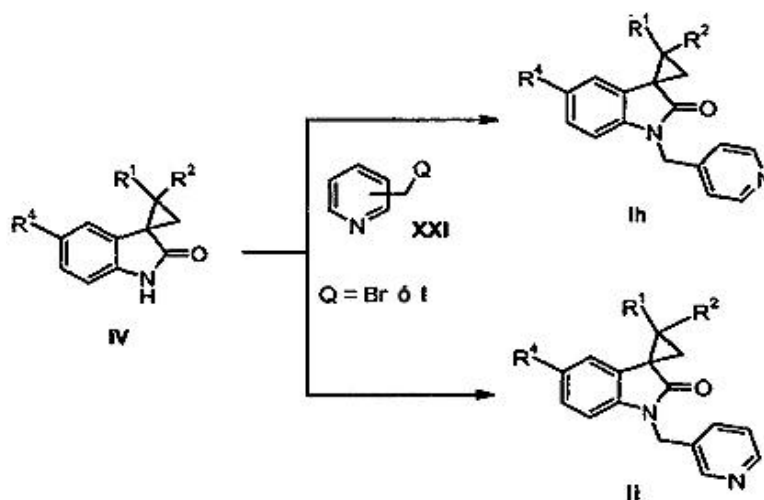
Los compuestos de fórmula **Ig** pueden prepararse según el **Esquema 5**.

- 5 La alquilación entre **IV** y **XVIII** proporcionó el intermediario **XIX**, que puede tratarse con TFA, proporcionando el aldehído **XX**. Las aminas **Ig** pueden prepararse mediante aminación reductora entre **XX** y diferentes aminas **VIII**.

En la primera etapa, descrita de manera general en el **Esquema 5**, la alquilación entre **IV** y el yoduro **XVIII** puede llevarse a cabo mediante la utilización de bases tales como NaH, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, en solventes orgánicos tales como THF, DMF, a temperatura ambiente durante varias horas.

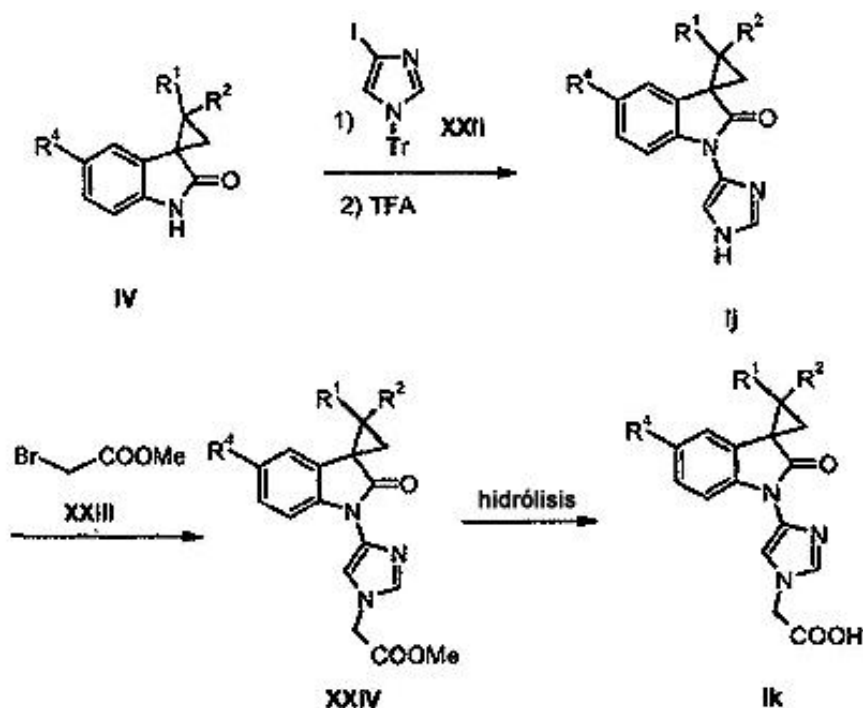
En la segunda etapa, descrita de manera general en el **Esquema 5**, la desprotección de **XIX** con TFA puede llevarse a cabo en un solvente, tal como DCM o THF, a temperatura ambiente durante varias horas.

- 15 La aminación reductora de **XX** con diferentes aminas **VIII** puede llevarse a cabo en solventes orgánicos, tales como DCM o THF, mediante la utilización de reactivos reductores, tales como NaBH₄ o NaBH(OAc)₃, a temperatura ambiente, proporcionando la fórmula **Ig**.



Esquema 6

Los compuestos de fórmulas **lh** e **li** pueden prepararse según el **Esquema 6**. Los compuestos de fórmulas **lh** e **li** pueden obtenerse mediante la alquilación de **IV** con **XXI** mediante la utilización de bases tales como NaH, K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en solventes orgánicos tales como THF o DMF, a temperatura ambiente durante varias horas.



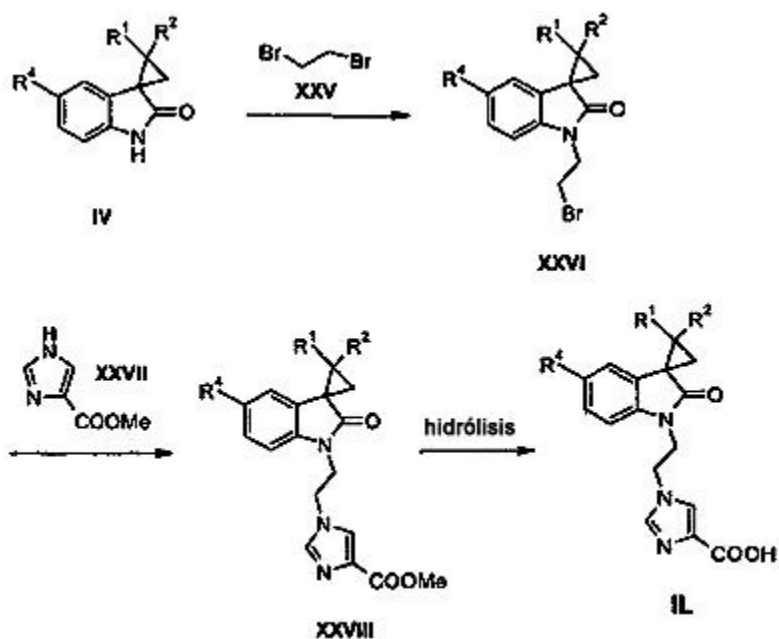
Esquema 7

Los compuestos de fórmulas **lj** e **lk** pueden prepararse según el **Esquema 7**. El acoplamiento entre **IV** y el imidazol **XXII** seguido de la desprotección en presencia de TFA proporciona **lj**. La posterior alquilación con **XXIII** proporciona la fórmula **XXIV**. Finalmente, la hidrólisis de los metil-ésteres **XXIV** proporciona los ácidos **lk** correspondientes.

En la primera etapa descrita de manera general en el **Esquema 7**, la reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo en presencia de una fuente de cobre, tal como yoduro de cobre (I) (CuI), en combinación con un ligando tal como 2,2'-bipiridina, prolina, N,N'-dimetil-glicina o etilenglicol, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, metóxido sódico, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, hidruro sódico ó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La reacción puede llevarse a cabo en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, benceno, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidinona a una temperatura de entre 100°C y 180°C durante 15 a 60 minutos bajo irradiación de microondas. Alternativamente, las reacciones pueden llevarse a cabo sin utilización de microondas, a una temperatura elevada, tal como 80°C, durante un tiempo de reacción más largo (Ley S.V. *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. 42:5400, 2003). La desprotección puede llevarse a cabo en un solvente orgánico, tal como DCM o THF con TFA a temperatura ambiente, proporcionando los estereoisómeros **lj**.

La alquilación de **lj** con bromuro **XXIII** se lleva a cabo mediante la utilización de bases tales como NaH, K₂CO₃ o Cs₂CO₃ en solventes orgánicos tales como THF o DMF a temperatura ambiente durante varias horas.

Finalmente, la hidrólisis del metil-éster proporciona los compuestos **lk**. La hidrólisis puede llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica acuosa, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un solvente tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante varias horas.



Esquema 8

Los compuestos de fórmula IL pueden prepararse según el Esquema 8. La alquilación entre IV y dibromuro de etileno XXV proporciona los bromuros XXVI. La reacción de sustitución nucleofílica entre el éster XXVII y el bromuro XXVI proporciona los metil-ésteres XXVIII. La hidrólisis de los metil-ésteres proporciona los ácidos IL correspondientes.

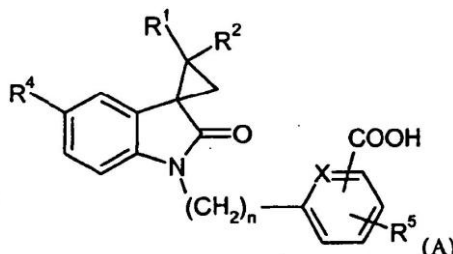
En la primera etapa, descrita de manera general en el Esquema 8, la condensación entre IV y dibromuro de etileno puede llevarse a cabo en solventes orgánicos (THF o DMF) mediante la utilización de bases tales como NaH, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, a temperatura ambiente durante varias horas.

En la segunda etapa, descrita de manera general en el Esquema 8, la sustitución de reacción de sustitución entre el imidazol XXVII y XXVI puede llevarse a cabo en solventes orgánicos tales como THF o DMF mediante la utilización de bases tales como NaH, K₂CO₃ o Cs₂CO₃, a temperatura ambiente durante varias horas.

Finalmente, la hidrólisis del metil-éster XXVIII puede proporcionar los compuestos IL. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de bases inorgánicas acuosas, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un solvente tal como metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante varias horas.

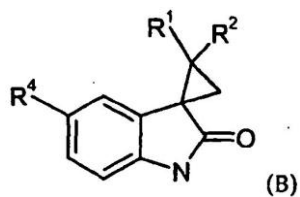
Una invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), que comprende una de las etapas siguientes:

a) la reacción de un compuesto de fórmula (A):



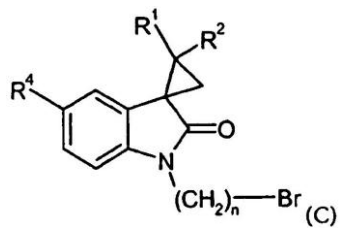
en presencia de R⁶R⁷NH y un agente de acoplamiento;

b) la reacción de un compuesto de fórmula (B):



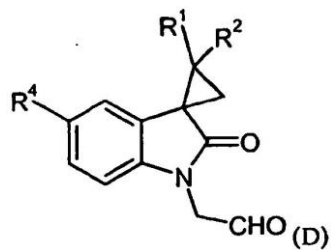
en presencia de $Y-CH_2-R$ y una base;
c) la reacción de un compuesto de fórmula (C):

5



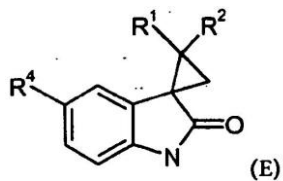
en presencia de R^6R^7NH y una base;
d) la reacción de un compuesto de fórmula (D):

10

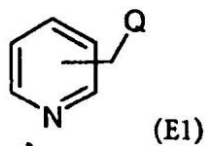


en presencia de R^6R^7NH y un agente reductor;
e) la reacción de un compuesto de fórmula (E):

15



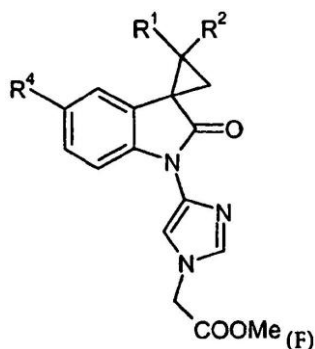
en presencia de un compuesto de fórmula (E1):



20

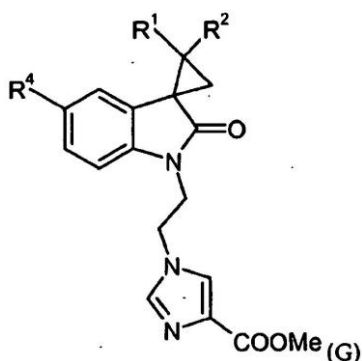
y en presencia de una base;
f) la reacción de un compuesto de fórmula (F):

25



en presencia de una base;
g) la reacción de un compuesto de fórmula (G):

5



en presencia de una base;

10 en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n se definen según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; en el que R^5 es hidrógeno, halógeno, oxo-oxazolidinilo u oxo-imidazolidinilo; en el que R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, aminoalquilo y aminocicloalquilo; en el que X es carbono o nitrógeno; en el que Y es Br, I, o OT; en el que Q es Br o I; y en el que R es alquilo.

15 En la etapa (a), el reactivo de acoplamiento es, por ejemplo diciclohexil-carbodiimida (DCC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio (PyBop), hexafluorofosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de *o*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) o sal hidrocloreto de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (EDCI). La etapa (a) puede llevarse a cabo en presencia o en ausencia de hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), en presencia de una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción de la etapa (a) puede llevarse a cabo en un solvente, tal como diclorometano o *N,N*-dimetilformamida. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente durante varias horas.

25 En la etapa (b), la base puede ser, por ejemplo, NaH, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 . La etapa (b) puede llevarse a cabo en un solvente orgánico, tal como THF o DMF. Esta reacción puede producirse a temperatura ambiente durante varias horas.

30 En la etapa (c), la base puede ser, por ejemplo, NaH, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 . La etapa (c) puede llevarse a cabo en un solvente orgánico, tal como THF o DMF. La reacción puede producirse a temperatura ambiente.

La reacción de la etapa (d) puede llevarse a cabo en un solvente orgánico, tal como DCM o THF. El agente reductor de la etapa (d) puede ser, por ejemplo, $NaBH_4$ o $NaBH(OAc)_3$. La reacción puede producirse a temperatura ambiente.

35 En la etapa (e), la base puede ser, por ejemplo, NaH, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 . El solvente puede ser un solvente orgánico, tal como THF o DMF. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente durante varias horas.

40 En la etapa (f), la base puede ser una base inorgánica, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico. El solvente de la etapa (f) puede ser, por ejemplo, metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano. La reacción puede producirse a temperatura ambiente durante varias horas.

En la etapa (g), la base puede ser una base inorgánica, tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico. El solvente de la etapa (g) puede ser, por ejemplo, metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano. La reacción puede producirse a temperatura ambiente durante varias horas.

La invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un portador terapéuticamente inerte.

La invención se refiere en particular a un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de obesidad, hiperglucemia, dislipemia, diabetes de tipo 1 ó 2, en particular diabetes de tipo 2.

Dichos medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo por vía rectal, por ejemplo en la forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones para inyección con una cantidad eficaz de un compuesto tal como se ha definido anteriormente.

La composición farmacéutica anteriormente indicada puede obtenerse mediante procesamiento de los compuestos según la presente invención con portadores inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. Puede utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sales del mismo, y similares, a título de ejemplo de dichos portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, sin embargo, ningún portador resulta habitualmente necesario en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Son portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Son portadores adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener, además, conservantes, solubilizadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosis depende de diversos factores, tales como el modo de administración, la especie, la edad y/o el estado individual de salud. La dosis que deben administrarse son de aproximadamente 5 a 400 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 10 a 100 mg/kg, y pueden administrarse de una vez o distribuirse en varias administraciones.

La invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes. A menos que se indique explícitamente lo contrario, todas las reacciones, condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos presentan los significados bien conocidos por el experto ordinario en la materia de la química orgánica.

Ejemplos

Material e instrumentación

Se purificaron los intermediarios y compuestos finales mediante cromatografía flash utilizando uno de los instrumentos siguientes: i) sistema Biotage SP1 y el módulo de cartucho Quad 12/25, ii) el aparato de cromatografía ISCO combi-flash. Gel de sílice Brand y tamaño de poro: i) KP-SIL 60 A, tamaño de partícula: 40-60 m μ m; ii) n $^{\circ}$ de registro CAS: gel de sílice: 63231-67-4, tamaño de partícula: gel de sílice de 47 a 60 micrómetros; iii) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd., poro: 200-300 ó 300-400.

Se purificaron intermediarios y compuestos finales mediante HPLC preparativa en una columna de fase inversa utilizando una columna X Bridge[™] Perp C₁₈ (5 mm, OBD[™] 30 x 100 mm) o una columna SunFire[™] Perp C₁₈ (5 mm, OBD[™] 30 x 100 mm).

Se obtuvieron los espectros de CL/EM utilizando una CL MicroMass Platform (Waters[™] Alliance 29795-ZQ2000). Las condiciones de CL/EM estándares eran las siguientes (tiempo de migración: 6 min.):

condiciones ácidas: A: ácido fórmico al 0,1% en H₂O; B: ácido fórmico al 0,1% en acronitrilo;

condiciones básicas: A: NH_3 al 0,01% en H_2O ; B: acetonitrilo;

condiciones neutras: A: H_2O ; B: acetonitrilo.

- 5 Espectros de masas (EM): generalmente sólo se informa de los iones que indican la masa parental, y a menos que se indique lo contrario, el ión másico indicado es el ión de masa positiva, $(\text{M}+\text{H})^+$.

Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo en un equipo Biotage Initiator Sixty.

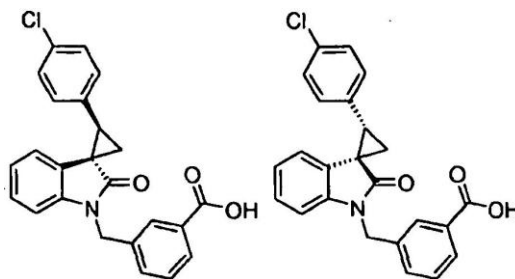
- 10 Los espectros de RMN se obtuvieron utilizando un equipo Bruke Avance 400MHz.

Todas las reacciones que incluían reactivos sensibles al aire se llevaron a cabo bajo una atmósfera de argón. Los reactivos se utilizaron sin modificación de proveedores comerciales, sin purificación posterior, a menos que se indique lo contrario.

15

Ejemplo 1

Ácido (1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



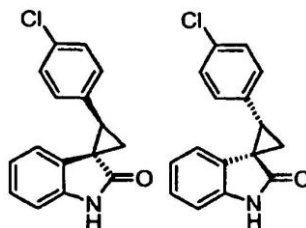
20

Síntesis de (Z)-3-(4-cloro-bencilidén)-1,3-dihidro-indol-2-ona

- 25 Se mezclaron oxindol (0,13 g, mmoles), 4-clorobenzaldehído (0,17 g, 1,2 mmoles) en alcohol; después se añadió pirrolidina (0,17 ml, 2 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas. Los precipitados formados se recogieron mediante filtración y se lavaron con alcohol dos veces, proporcionando el compuesto del título en forma de polvos amarillos (0,24 g, 92%). CL/EM m/e calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}$: 255, observado $(\text{M}+\text{H})^+$: 256,1.

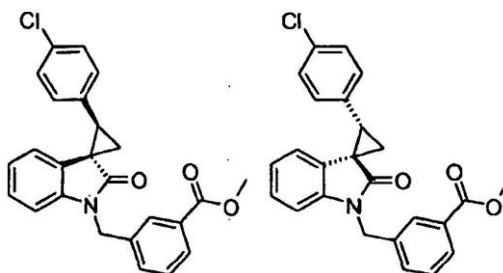
Sínteiss de (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona

30



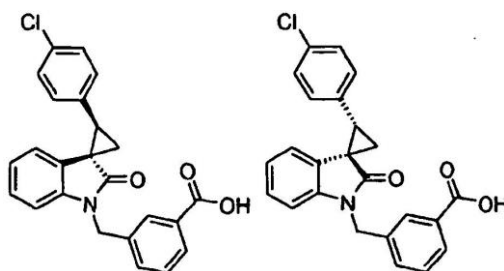
- 35 Se preparó una solución de metiluro de dimetilsulfoxonio bajo argón a partir de una dispersión en aceite mineral de NaH al 60% (88 mg, 2,2 mmoles), yoduro de trimetilsulfoxonio (484 mg, 2,2 mmoles) y DMSO (10 ml). Tras 20 min., se añadió gota a gota durante 20 min. una solución de (Z)-3-(4-clorobencilidén)-1,3-dihidro-indol-2-ona (510 mg, 2 mmoles) en THF (5 ml). Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente y otra hora a 50°C, la solución se vertió en agua helada (20 ml) y se extrajo con éter (3x20 ml). Los extractos etéreos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron y se evaporaron hasta formar un aceite, que se purificó mediante cromatografía de columna flash (gradiente de elución: 15% a 25% de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco (333 mg, 62%). CL/EM m/e calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}$: 269, observado $(\text{M}+\text{H})^+$: 270,5. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,95 (dd, $J=8,97, 4,67$ Hz, 1 H) 2,21 (dd, $J=7,83, 4,80$ Hz, 1 H) 3,04 (t, $J=8,46$ Hz, 1 H) 6,08 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 6,59 -6,71 (m, 1 H) 6,87 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 7,01 -7,10 (m, 1 H) 7,27 -7,33 (m, 2 H) 7,33 -7,40 (m, 2 H) 10,59 (s, 1 H).

- 45 Síntesis de (1R,2S)- y (1S,2R)-metil-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoato



Se mezclaron (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (2,1 mmoles), metil(3-bromometil)-benzoato (725 mg, 3,15 mmoles) y Cs_2CO_3 (1,369 g, 4,2 mmoles) en DMF anhidro y se agitaron a temperatura ambiente durante 14 h. Se comprobó la finalización de la reacción mediante monitorización con HPLC. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gradiente de elución: 15% a 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título en forma de polvos blancos (586 mg, 67%). CL/EM m/e calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$: 417; observado $(\text{M}+\text{H})^+$: 418,1; RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,12 (dd, $J=9,09$, 4,80 Hz, 1H) 2,38 (dd, $J=8,08$, 5,05 Hz, 1H) 3,22 (t, $J=8,59$ Hz, 1H) 3,85 (s, 3H) 5,11 (s, 2H) 6,16 (d, $J=7,33$ Hz, 1H) 6,72 (t, $J=7,58$ Hz, 1H) 6,94 (d, $J=7,83$ Hz, 1H) 7,07 (t, $J=7,71$ Hz, 1H) 7,30 -7,41 (m, 4H) 7,52 (t, $J=7,71$ Hz, 1H) 7,59 -7,66 (m, 1H) 7,88 (d, $J=7,58$ Hz, 1H) 7,92 (s, 1H).

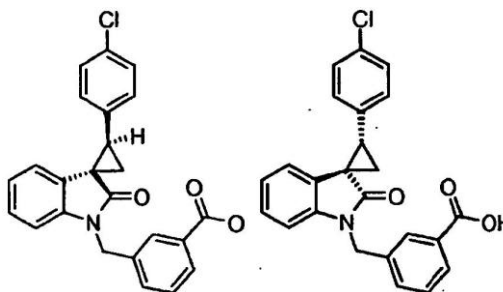
Síntesis de ácido (1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se disolvió (1R,2S)- y (1S,2R)-metil-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoato (48 mg) en 1 ml de metanol; a continuación, se añadieron 0,1 ml de agua, seguido de hidróxido de litio (10 mg). La mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 2 ml de DMF y se purificó mediante HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título en forma de polvos blancos (10 mg). CL/EM m/e calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$: 403; observado $(\text{M}+\text{H})^+$: 404,1; RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,12 (dd, $J=9,09$, 4,80 Hz, 1H) 2,40 (dd, $J=7,96$, 4,93 Hz, 1H) 3,19 -3,24 (m, 1H) 5,10 (s, 2H) 6,17 (d, $J=7,33$ Hz, 1H) 6,72 (t, $J=7,58$ Hz, 1H) 6,95 (d, $J=7,83$ Hz, 1H) 7,08 (t, $J=7,83$ Hz, 1H) 7,30 -7,41 (m, 4H) 7,50 (t, $J=7,71$ Hz, 1H) 7,60 (d, $J=7,58$ Hz, 1H) 7,82 -7,89 (m, 2H) 13,04 (s, 1H).

Ejemplo 2

Ácido (1R,2R)- y (1S,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

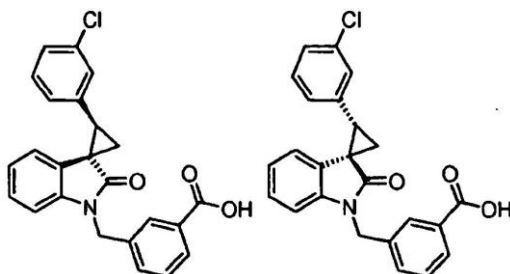


Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$: 403,1; observado $(\text{M}+\text{H})^+$: 404,2. RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,26 (dd, $J=8,97$, 4,67 Hz, 1H) 2,34 (dd, $J=8,34$, 4,80 Hz, 1H) 3,34 (t, $J=8,72$ Hz, 1H) 4,84 -5,01 (m, 2H)

6,95 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,04 (t, J=7,45 Hz, 1 H) 7,14 -7,23 (m, 2 H) 7,29 -7,37 (m, 4 H) 7,41 -7,52 (m, 2 H) 7,76 (s, 1 H) 7,83 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 13,05 (br. s., 1 H).

Ejemplo 3

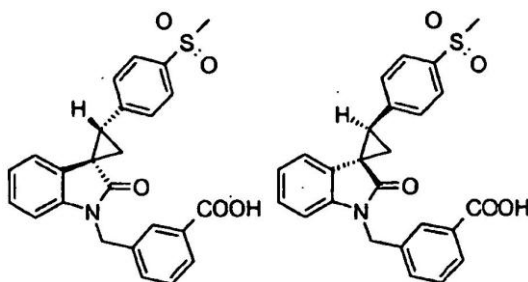
Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-3-((2-(3-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{18}ClNO_3$: 403,1; observado $(M+H)^+$: 404,1. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,10 (dd, J=9,22, 4,93 Hz, 1 H) 2,45 (dd, J=7,96, 4,93 Hz, 1 H) 3,19 -3,25 (m, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 6,17 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 6,71 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,08 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,30 -7,37 (m, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,50 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=7,83 Hz, 1H) 7,80 -7,99 (m, 2 H).

Ejemplo 4

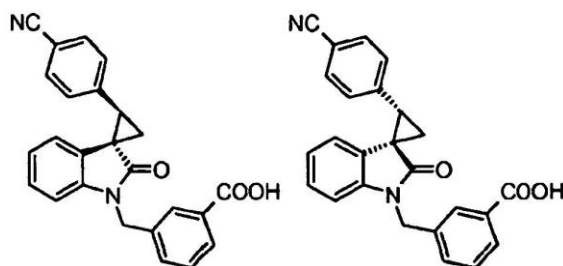
Ácido (1R,2R)- y (1S,2S)-((2-(4-metilsulfonil)fenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-metilsulfonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{21}ClNO_5S$: 447; observado $(M+H)^+$: 448,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,34 (dd, J=8,84, 4,80 Hz, 1 H) 2,42 (dd, J=8,34, 4,80 Hz, 1 H) 3,47 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 4,86 -5,02 (m, 2 H) 6,97 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,06 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,17 -7,27 (m, 2H) 7,43 -7,52 (m, 2 H) 7,60 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 7,80 -7,88 (m, 3 H).

Ejemplo 5

Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-3-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

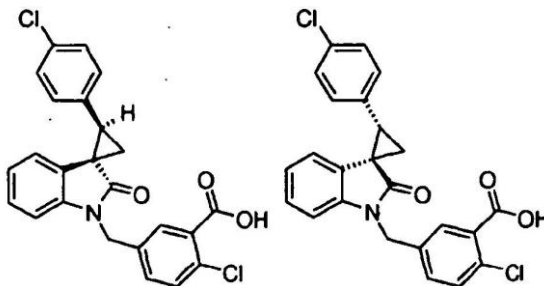


Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-cianofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en

el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{15}H_{18}N_2O_3$: 394; observado $(M+H)^+$: 395,1. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,16 (dd, $J=8,84$, 5,05 Hz, 1 H) 2,45 -2,50 (m, 1 H) 3,26 -3,33 (m, 1H) 5,10 (s, 1 H) 6,18 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 6,71 (t, $J=7,58$ Hz, 1 H) 6,95 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,08 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,47 -7,57 (m, 3 H) 7,60 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H) 7,83 -7,89 (m, 2 H) 13,04 (br. s., 1H).

Ejemplo 6

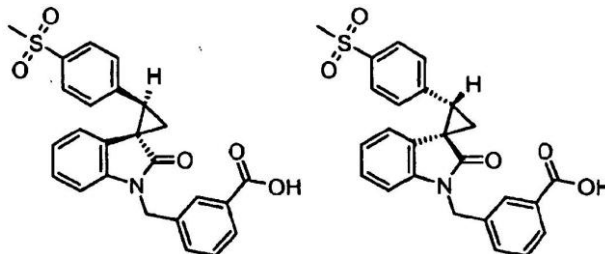
Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-2-cloro-5-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-éster de ácido (5-bromometil)-2-cloro-benzoico (disponible comercialmente), (1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{17}Cl_2NO_3$: 437; observado $(M+H)^+$: 438,3. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,07-2,15 (m, 1 H) 2,39 (dd, $J=7,83,5,05$ Hz, 1H) 3,20 (t, $J=8,72$ Hz, 1 H) 5,06 (s, 2 H) 6,16 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 6,73 (t, $J=7,58$ Hz, 1 H) 6,97 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,09 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,28 -7,40 (m, 4 H) 7,43 -7,57 (m, 2 H) 7,73 (s, 1 H).

Ejemplo 7

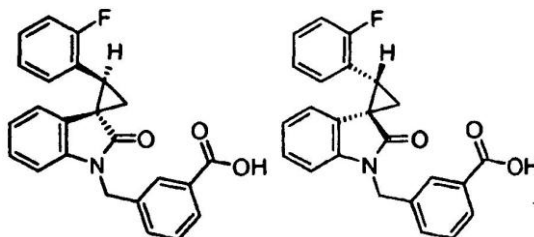
Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-((2-(4-metilsulfonil)fenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-metilsulfonil)fenilspiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{21}NO_5S$: 447; observado $(M+H)^+$: 448,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,18 (dd, $J=9,09$, 5,05 Hz, 1 H) 2,51 -2,55 (m, 1 H) 3,20 (s, 3H) 3,32 (t, $J=8,59$ Hz, 1 H) 5,06 -5,17 (m, 2 H) 6,22 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H) 6,71 (t, $J=7,45$ Hz, 1 H) 6,95 (d, $J=7,58$ Hz, 1H) 7,08 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,51 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=8,59$ Hz, 3 H) 7,84 -7,90 (m, 4H) 13,06 (br.s., 1 H).

Ejemplo 8

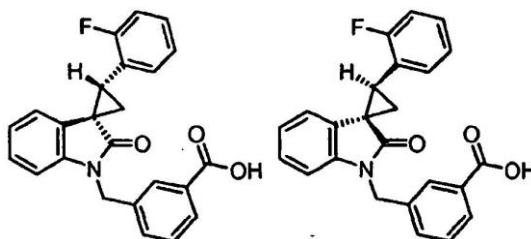
Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-3-((2-(2-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(2-fluorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{18}FNO_3$: 387; observado $(M+H)^+$: 388.2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,22 -2,34 (m, 2 H) 3,21 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 5,06 -5,28 (m, 2 H) 6,02(d,J=7,58 Hz,1 H) 6,62 -6,71 (m, 1 H) 6,88 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 6,91 -6,99 (m, 1 H) 7,01 -7,16(m, 1H) 7,25 (t, J=7,07 Hz, 1 H) 7,29-7,37 (m, 1 H) 7,46 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,50 -7,57 (m, 2 H) 7,96 (d, J=7,83Hz, 1H)8,05 (s, 1 H).

Ejemplo 9

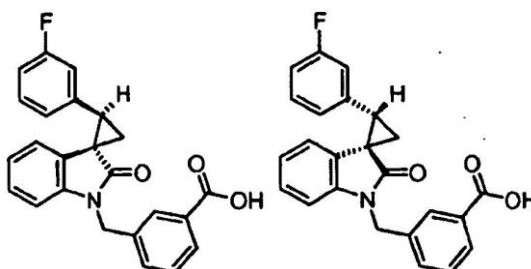
10 Ácido (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(2-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(2-fluorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{18}FNO_3$: 387; observado $(M+H)^+$: 388.1. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,29 (dd, J=8,97, 4,67 Hz, 1 H) 2,35 (dd, J=8,34, 4,80 Hz, 1 H) 3,22 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 4,89 -5,12 (m, 2 H) 6,92 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 6,99 -7,25 (m, 5 H) 7,23 -7,34(m, 1H) 7,38-7,51 (m, 3 H) 7,88 -8,02 (m, 2 H).

20 Ejemplo 10

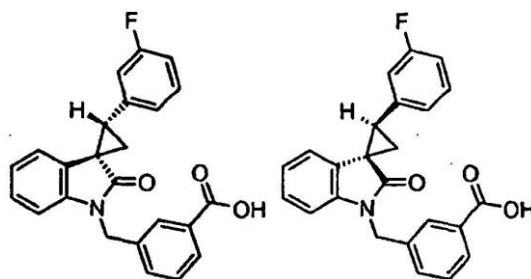
Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-3-((2-(3-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(3-fluorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{18}FNO_3$: 387; observado $(M+H)^+$: 388.1. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,07 -2,15 (m, 1 H) 2,45 (dd, J=8,08, 5,05 Hz, 1 H) 3,24 (t, J=8,46Hz, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 6,20 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,04 -7,18 (m, 3 H) 7,22(d, J=10,11Hz, 1 H) 7,31 -7,40 (m, 1 H) 7,50 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,81-7,91(m, 2H) 13,05(s,1H).

Ejemplo 11

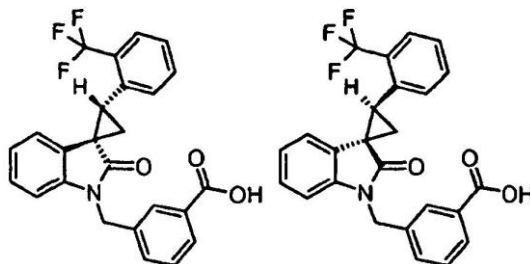
35 Ácido (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(3-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(3-fluorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{18}FNO_3$: 387; observado $(M+H)^+$: 388,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,27 (dd, J=8,84, 4,80 Hz, 1 H) 2,38 (dd, J=8,34, 4,80 Hz, 1 H) 3,36-3,41 (m, 1 H) 4,88 -4,99 (m, 2 H) 6,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,04 (t, J=7,83 Hz, 2 H) 7,12 -7,24 (m, 4H) 7,27 7,34 (m, 1 H) 7,41 -7,48 (m, 2 H) 7,78 (s, 1 H) 7,82 (d, J=6,57 Hz, 1 H).

Ejemplo 12

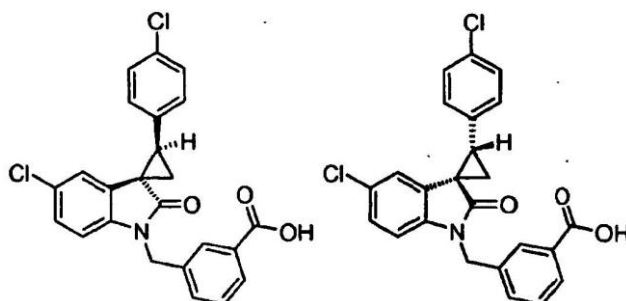
10 **Ácido (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2'-oxo-2-(2-(trifluorometil)fenil)-spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico**



15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(2-(trifluorometil)fenil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(3-fluorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{18}F_3NO_3$: 437; observado $(M+H)^+$: 438,1. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,16 (dd, J=9,09, 5,05 Hz, 1H) 2,57 (dd, J=7,58, 5,56 Hz, 1 H) 3,27 (t, J=8,21 Hz, 1 H) 4,91-5,26 (m, 2 H) 6,07 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 6,63 (t, J=7,20 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=7,83 Hz, 1H) 7,05 (t, J=7,33 Hz, 1 H) 7,44 -7,55 (m, 2 H) 7,60 (t, J=7,96 Hz, 2 H) 7,76 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,87 (t, J=8,84 Hz, 2 H) 7,96 (s, 1 H) 12,99 (br. s., 1 H).

Ejemplo 13

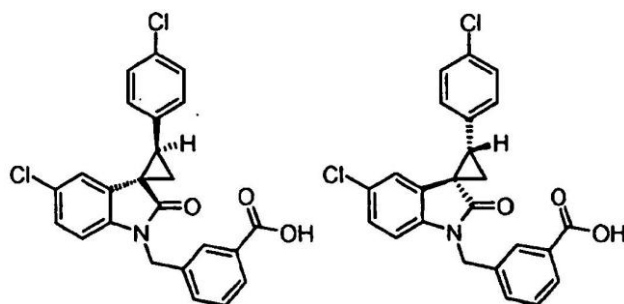
25 **Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-((5'-cloro-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico**



30 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-5'-cloro-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{17}Cl_2NO_3$: 437; observado $(M+H)^+$: 438,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,16 (dd, J=9,09, 5,05 Hz, 1H) 2,56 (dd, J=8,08, 5,05 Hz, 1 H) 3,26 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 6,19 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,14 (dd, J=8,34, 2,02 Hz, 1H) 7,39 (q, J=8,42 Hz, 4 H) 7,50 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,54 -7,61 (m, 1 H) 7,81 -7,89 (m, 2 H) 13,07 (s, 1 H).

Ejemplo 14

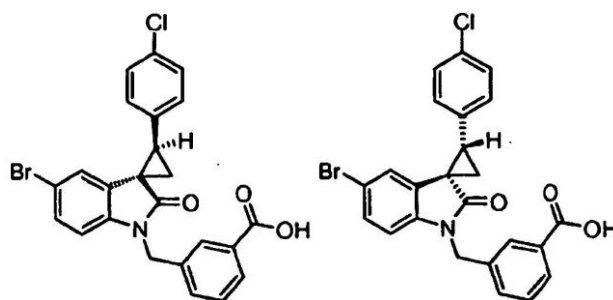
35 **Ácido (1R,2R)- y (1S,2S)-3-((5'-cloro-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico**



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-5'-cloro-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{17}Cl_2NO_3$: 437; observado (M+H)⁺: 438,1. RMN-¹H (400 MHz, MeODd₄) δppm 2,32 (dd, J=9,09, 5,05 Hz, 1 H) 2,44 (dd, J=8,59, 5,05 Hz, 1 H) 3,37 (t, J=8,97 Hz, 1 H) 4,82 - 5,10 (m, 4 H) 6,87 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,31 (s, 4 H) 7,39 - 7,49 (m, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,93 (d, J=7,07 Hz, 1 H).

Ejemplo 15

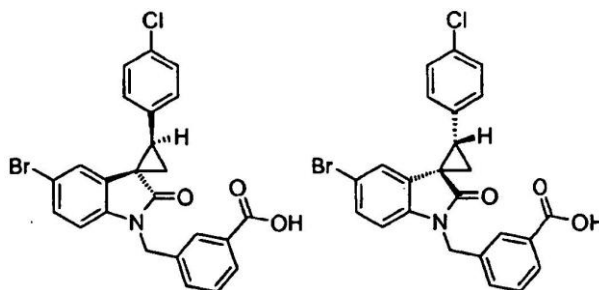
Ácido (1R,2R)- y (1S,2S)-3-((5'-bromo-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-5'-bromo-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{17}BrClNO_3$: 481; observado (M+H)⁺: 482,1. RMN-¹H (400 MHz, MeODd₄) δppm 2,25 - 2,37 (m, 2 H) 3,34 - 3,40 (m, 1 H) 5,05 - 5,21 (m, 2 H) 6,19 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 6,83 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,20 - 7,30 (m, 3 H) 7,32 - 7,40 (m, 2 H) 7,50 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,90 - 8,01 (m, 2 H).

Ejemplo 16

Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-3-((5'-bromo-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

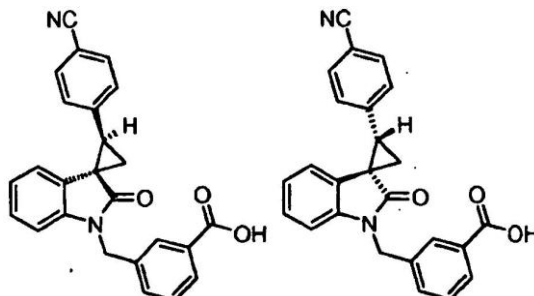


Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), y mezcla racémica de (1S,2R)- y (1R,2S)-5'-bromo-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparada tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{17}BrClNO_3$: 481; observado (M+H)⁺: 482,1. RMN-¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δppm 2,33 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 2,44 (dd, J=8,84, 5,05 Hz, 1 H)

3,38 (t, J=8,84 Hz, 1 H) 4,85 (s, 1 H) 5,05 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 6,81 -6,86 (m, 1 H) 7,31 (s, 4 H) 7,33 -7,38 (m, 2 H) 7,41 -7,49 (m, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,94 (d, J=7,07 Hz, 1 H).

Ejemplo 17

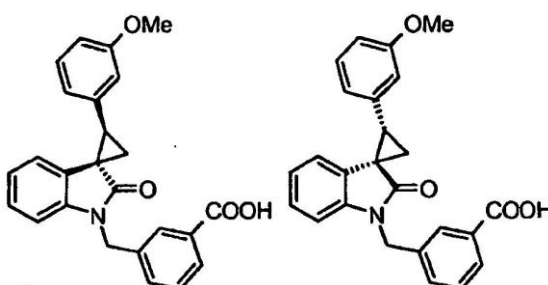
Ácido (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1S,2S)- y (1R,2R)-2-(4-cianofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{18}N_2O_3$: 394; observado $(M+H)^+$: 394.2. RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,23 (dd, J=8,84, 5,05 Hz, 1 H) 2,52 (dd, J=8,59, 5,31 Hz, 1H) 3,23 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 4,95 (d, J=61,89 Hz, 2 H) 6,82 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,00 -7,05 (m, 1 H) 7,10 (t, J=7,45 Hz, 1 H) 7,19 -7,26 (m, 1 H) 7,43 (s, 2 H) 7,49 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 7,65 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 7,96 (s, 1 H) 8,02 (d, J=7,33 Hz, 1 H).

Ejemplo 18

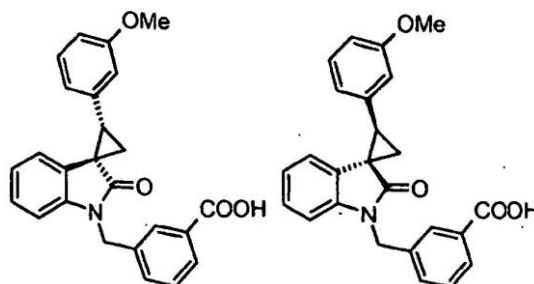
Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-3-((2-(3-metoxifenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(3-metoxifenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{21}NO_4$: 399; observado $(M+H)^+$: 400,1. RMN- 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,09 (q, J=4,46 Hz, 1H) 2,41 (dd, J=8,08, 4,80 Hz, 1 H) 3,20 (t, J=8,84 Hz, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 5,10 (s, 2 H) 6,22 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 6,70 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,81 -6,89 (m, 3H) 6,94 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,06 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,22 (t, J=8,08 Hz, 1 H) 7,50 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 13,04 (br. s., 1 H).

Ejemplo 19

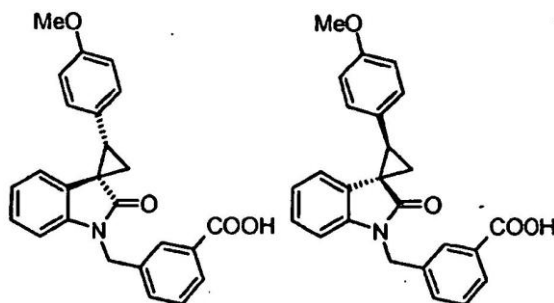
Ácido (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(3-metoxifenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(3-metoxifenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{21}NO_4$: 399; observado $(M+H)^+$: 400,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,24 (dd, J=9,09, 4,55 Hz, 1 H) 2,34 (dd, J=8,59, 4,55 Hz, 1 H) 3,31 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 4,88 -5,02 (m, 2 H) 6,76 -6,82 (m, 1 H) 6,85 -6,90 (m, 2 H) 6,95 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,04 (t, J=7,45 Hz, 1 H) 7,19 (t, J=7,96 Hz, 3 H) 7,39 -7,49 (m, 2 H) 7,77 -7,88 (m, 2 H) 13,02 (br.s., 1 H).

Ejemplo 20

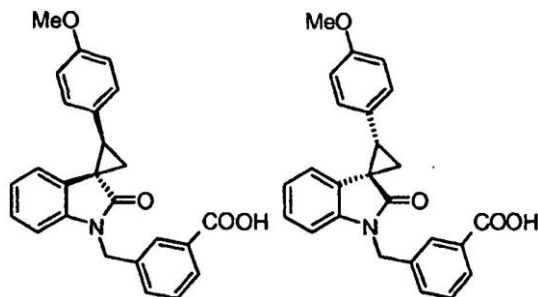
Ácido (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(4-metoxifenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-metoxifenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{21}NO_4$: 399; observado $(M+H)^+$: 400,1. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,23 (dd, J=8,84, 4,55 Hz, 1 H) 2,30 (dd, J=8,46, 4,67 Hz, 1 H) 3,26 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 4,85 -5,02 (m, 2 H) 6,84 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,03 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,14 -7,27 (m, 4 H) 7,42 -7,52 (m, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 7,82 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 13,02 (br. s., 1H).

Ejemplo 21

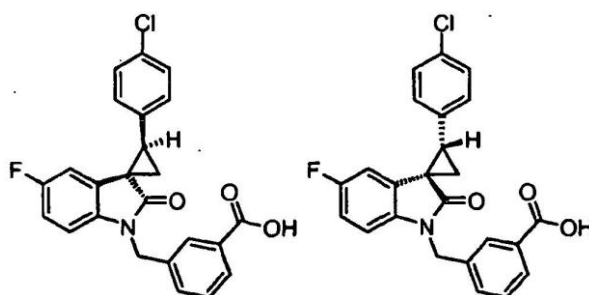
Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-3-((2-(4-metoxifenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-metoxifenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{21}NO_4$: 399; observado $(M+H)^+$: 400,1. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,05 -2,14 (m, 1 H) 2,33 (dd, J=7,96, 4,67 Hz, 1 H) 3,17 (t, J=8,46 Hz, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 5,10 (d, J=2,27 Hz, 2 H) 6,15 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 6,69 (t, J=7,20 Hz, 1 H) 6,87 (d, J=8,59 Hz, 1H) 6,93 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,05 (t, J=7,33 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,50 (t, J=7,58 Hz, 1H) 7,60 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,84 -7,90 (m, 2 H) 13,05 (br. s., 1 H).

Ejemplo 22

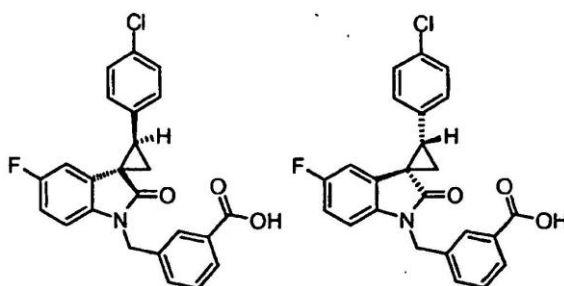
Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1S,2R)- y (1R,2S)-5'-cloro-2-(4-clorofenil)-5'-fluorospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{17}ClFNO_3$: 421; observado $(M+H)^+$: 422,1. RMN- 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,17 (dd, $J=9,09$, 4,80 Hz, 1 H) 2,45 -2,50 (m, 1 H) 3,26 (t, $J=8,59$ Hz, 1 H) 5,03 -5,17 (m, 2 H) 5,98 -6,05 (m, 1 H) 6,88 -6,97 (m, 2 H) 7,38 (q, $J=8,59$ Hz, 4 H) 7,47 -7,54 (m, 1 H) 7,55-7,63 (m, 1 H) 7,81-7,91 (m, 2 H) 13,05 (s, 1 H).

Ejemplo 23

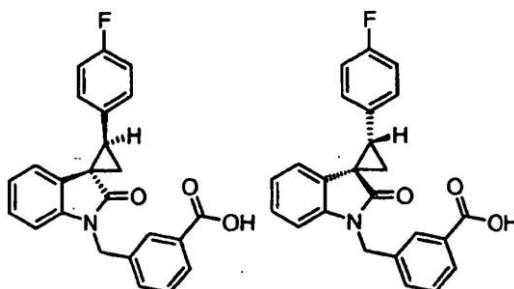
Ácido (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1S,2S)- y (1R,2R)-2-(4-clorofenil)-5'-fluorospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{17}ClFNO_3$: 421, observado $(M+H)^+$: 422,1. RMN- 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,28 -2,42 (m, 2 H) 3,41 (t, $J=8,84$ Hz, 1 H) 4,82 -5,02 (m, 2 H) 6,86 -6,96 (m, 1 H) 6,98 -7,07 (m, 1 H) 7,19 (dd, $J=8,59$, 2,53 Hz, 1 H) 7,34 (s, 4 H) 7,41 -7,53 (m, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 7,83 (d, $J=6,82$ Hz, 1 H) 13,04 (br. s., 1 H).

Ejemplo 24

Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-3-((-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

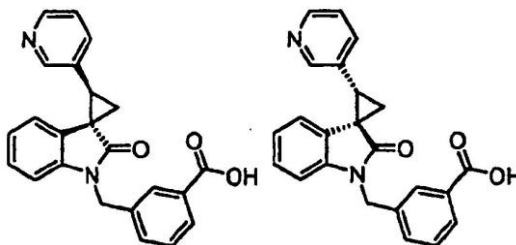


Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente) y mezcla racémica de (1S,2R)-2-(4-fluorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparado tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{18}FNO_3$: 421; observado $(M+H)^+$: 422,1. RMN- 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,12 (dd, $J=9,09$, 4,80 Hz, 1 H) 2,38 (dd, $J=7,83$, 5,05 Hz, 1 H) 3,21 (t, $J=8,59$ Hz, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 6,12 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 6,70 (t, $J=7,58$ Hz, 1 H) 6,94 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,07 (t, $J=7,71$ Hz, 1 H) 7,14

(t, J=8,72 Hz, 2 H) 7,35 (dd, J=8,34, 5,56 Hz, 2 H) 7,50 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,81 -7,90 (m, 2 H) 13,03 (br. s., 1 H).

Ejemplo 25 (de referencia)

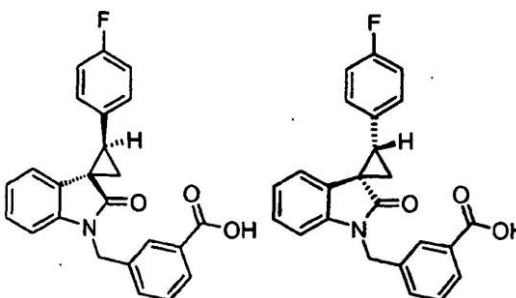
Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-3-((2'-oxo-2-(piridín-3-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1S,2R)- y (1R,2S)-2-(piridín-3-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{23}H_{18}N_2O_3$: 370; observado $(M+H)^+$: 371,1. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,18 (dd, J=8,59, 5,05 Hz, 1 H) 3,27 (t, J=8,59 Hz, 2 H) 5,11 (s., 2H) 6,14 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 6,71 (t, J=7,45 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,05 -7,15 (m, 1 H) 7,46 -7,57 (m, 2 H) 7,61 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,90 (br. s., 1 H) 7,86 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 8,57 (br. s., 1 H) 8,66 (br.s., 1 H).

Ejemplo 26

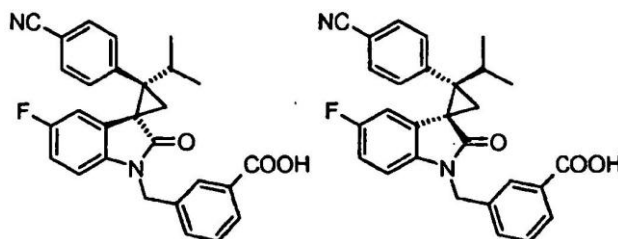
Ácido (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1S,2S)- y (1R,2R)-2-(4-fluorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{18}FNO_3$: 421; observado $(M+H)^+$: 422,1. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,26 (dd, J=8,97, 4,67 Hz, 1 H) 2,33 (dd, J=8,34, 4,80 Hz, 1 H) 3,14 -3,29 (m, 1 H) 4,83 -5,02 (m, 2 H) 6,95 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,04 (t, J=7,33 Hz, 1 H) 7,10 (t, J=8,72 Hz, 2 H) 7,15 -7,23 (m, 2 H) 7,35 (dd, J=8,21, 5,68 Hz, 2 H) 7,40 -7,53 (m, 2 H) 7,76 (s, 1H) 7,82 (d, J=7,33 Hz, 1H).

Ejemplo 27

Ácido (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((-2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Síntesis de 1-(4-yodofenil)-2-metil-propán-1-ona

Se añadió gota a gota (30 min.) una solución 2,0 M de cloruro de isopropilmagnesio (10 ml, 20 mmoles), bajo nitrógeno, en una solución bajo agitación de cloruro de 4-yodobenzoilo recién destilada (5,32 g, 20 mmoles) y $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0,35 g, 1 mmol) en 150 ml de THF seco a temperatura ambiente. Tras la adición, se continuó con la agitación durante 10 min. a la misma temperatura. La reacción se desactivó mediante vertido de la mezcla en ácido clorhídrico diluido y se extrajo con varias partes de éter. Los extractos de éter agrupados se lavaron con solución acuosa de NaHCO_3 y agua, y se secaron sobre Na_2SO_4 . La eliminación de los solventes orgánicos bajo vacío proporcionó el producto en forma de aceite incoloro. El producto en bruto se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Síntesis de 1-yodo-4-(2-metil-1-metilén-propil)-benceno

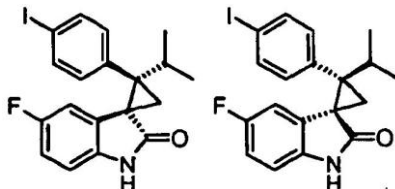
A una solución de 7,07 g (20 mmoles) de bromuro de metiltrifenilfosfonio en 50 ml de THF seco a 0°C se añadió t-BuLi (14,7 ml, 1,5 M en hexano) y la solución se volvió de color marrón. Tras 1 hora de agitación a 0°C, 1-(4-yodofenil)-2-metil-propán-1-ona en bruto de la última etapa en 20 ml de THF se añadió gota a gota y la solución se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. Tras enfriar a aprox. 20°C, se añadieron 52 ml de agua y la solución se extrajo con diclorometano (3x50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se eliminó el solvente, proporcionando el compuesto del título en bruto en forma de sólido blanco. El producto se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Síntesis de 3-diazo-5-fluoroindolín-2-ona

Se suspendió 5-fluoroisatin (64,3 mmoles) en MeOH (300 ml). La suspensión se calentó bajo reflujo, obteniendo una solución de color rojo profundo. A esta solución en caliente se añadió tosilhidrazina (64,8 mmoles) en una porción. Empezó a precipitar un producto amarillo a partir de la mezcla caliente. Se dejó que la reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente y se separó mediante filtración tosilhidrazona de color pálido. El producto se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

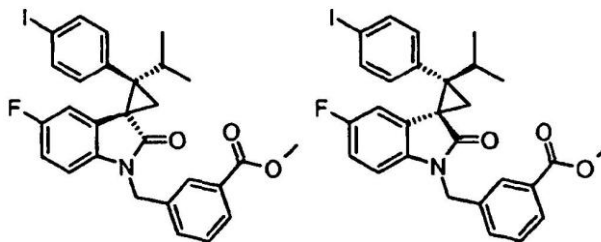
Se trató la tosilhidrazona (38,1 mmoles) con una solución de NaOH (76,1 mmoles) en agua (375 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas en un baño de agua a 50°C y después se dejó que se enfriase hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de hielo seco, precipitando el compuesto diazo. (5,94 g, 88%).

Síntesis de (1S,2S)- y (1R,2R)-5'-fluoro-2-(4-yodofenil)-2-isopropilspiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



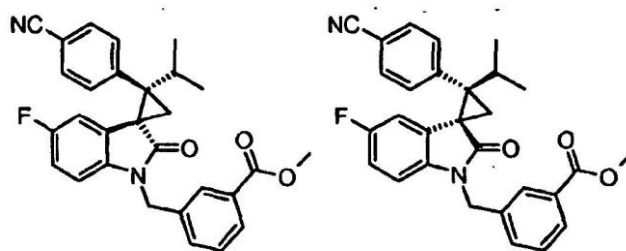
El dímero de 3-diazo-5-fluoroindolín-2-ona (0,177 g, 1 mmol) y $\text{Rh}(\text{OAc})_2$ (2,2 mg) se introdujo en un tubo de Schlenk bajo atmósfera de argón y después se disolvió en benceno seco (3 ml). La mezcla se calentó a 80°C durante 10 minutos. Se disolvió 1-yodo-4-(3-metilbut-1-en-2-il)benceno (0,544 g) en THF seco (2 ml) y se añadió a la mezcla en una porción. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (éter de petróleo: AcOEt =5:1), proporcionando el compuesto del título en forma de polvos blancos (0,446 g, 53%). CL/EM m/e calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FINO}$: 421; observado $(\text{M}+\text{H})^+$: 422,1.

Síntesis de (1S,2S)- y (1R,2R)-metil-3-((5'-fluoro-2-(4-yodofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoato



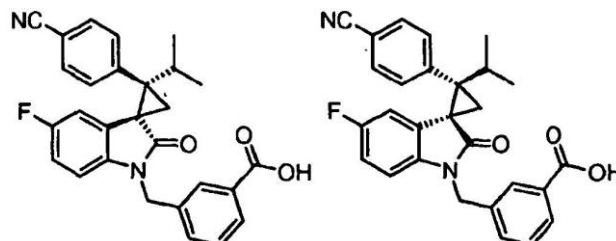
Se mezclaron (1S,2S)- y (1R,2R)-5'-fluoro-2-(4-yodofenil)-2-isopropilspiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (0,88 g, 2,1 mmoles), metil(3-bromometil)-benzoato (725 mg, 3,15 mmoles) y Cs_2CO_3 (1,37 g, 4,2 mmoles) en DMF anhidro y se agitaron a temperatura ambiente durante 14 h. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gradiente de elución: 15% a 25 % de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco (1,10 g, 92%). CL/EM m/e calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FINO}$: 569; observado $(\text{M}+\text{H})^+$: 570,1

Síntesis de (1S,2S)- y (1R,2R)-metil-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoato



Una solución de (1S,2S)- y (1R,2R)-metil-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoato (1,35 g, 2,4 mmoles), NaCN (240 mg, 4,9 mmoles), CuI (50 mg, 0,3 mmoles) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (140 mg, 0,12 mmoles) en tetrahidrofurano (9,0 ml) se agitó a 65°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de columna flash eluyendo con hexano/acetato de etilo (8: 1 a 4:1) proporcionó un aceite amarillo pálido (500 mg, rendimiento: 45,5%) CL/EM m/e calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_3$: 469; observado $(\text{M}+\text{H})^+$: 469,2

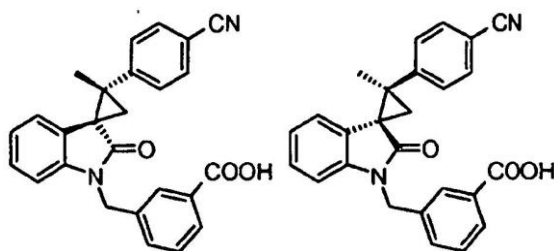
Síntesis de ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



A una solución de (1S,2S)- y (1R,2R)-metil-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoato (500 mg, 1,1 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidróxido sódico al 30% en agua (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a dicha temperatura durante 16 horas. La mezcla se neutralizó con solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. La purificación mediante el sistema automático flash de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, controlador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua) proporcionó el compuesto del título (270 mg, 59,5%) en forma de sólido blanco: CL/EM m/e calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_3$: 454; observado $(\text{M}+\text{H})^+$: 455,2. RMN- ^1H (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,94 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J = 7,96, 1,64$ Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J = 7,96, 1,39$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 7,58$ Hz, 1 H), 7,48 (q, $J = 7,83$ Hz, 2 H), 6,74 -6,86 (m, 3 H), 5,28 (d, $J = 15,92$ Hz, 1 H), 5,17 (dd, $J = 8,72, 2,40$ Hz, 1 H), 4,97 (d, $J = 16,17$ Hz, 1 H), 3,04 (dt, $J = 13,64, 6,82$ Hz, 1 H), 2,23 -2,28 (m, 1 H), 2,20 -2,23 (m, 1 H), 0,92 (d, $J = 7,07$ Hz, 3 H), 0,81 (d, $J = 6,82$ Hz, 3 H).

Ejemplo 28

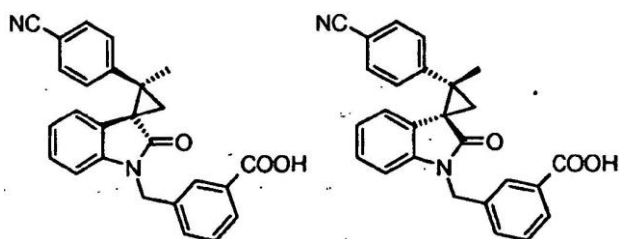
Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(4-cianofenil)-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 27, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1S,2S)- y (1R,2R)-4-(2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2-il)benzonitrilo preparados en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{16}H_{20}FN_2O_3$: 408; observado $(M+H)^+$: 409.1. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 7,96 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,67 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 7,53 -7,57 (m, 1 H) 7,48 (t, J=7,71 Hz, 3 H) 7,32 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,26 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,11 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 5,12 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 4,75 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 2,49 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 2,10 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 1,72 (s, 3 H).

Ejemplo 29

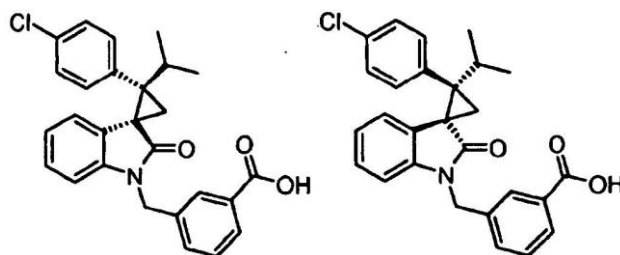
Ácidos (1S,2R)- y (1R,2S)-3-((2-(4-cianofenil)-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 27, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente) y mezcla racémica de (1S,2R)- y (1R,2S)-4-(2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2-il)benzonitrilo preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{26}H_{20}FN_2O_3$: 408; observado $(M+H)^+$: 409.1. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 7,91 -7,97 (m, 2 H) 7,57 (br. s., 4 H) 7,47 (t, J=7,33 Hz, 2 H) 7,04 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 6,86 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 6,61 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 5,61 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 5,18-5,26 (m, 1 H) 5,01-5,10 (m, 1 H) 2,37 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 2,19 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 1,88 (s, 3H).

Ejemplos 30 y 31

Ácidos (-)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico y (+)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se obtuvieron los compuestos del título mediante separación de los estereoisómeros de los ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico (Ejemplo 32) mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD), eluyendo con una mezcla de n-heptano/isopropanol al 5%.

Ácido (+)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

CL/EM m/e calculado para $C_{27}H_{24}ClNO_3$: 445; observado $(M+H)^+$: 446.7. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,01 (s, 1H) 7,96 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,46 -7,52 (m, 3 H) 7,05 -7,12 (m, 1 H) 7,10 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 6,64 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,53 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 5,50 -5,53 (m, 2 H) 5,31 (d, J=15,92 Hz, 1 H)

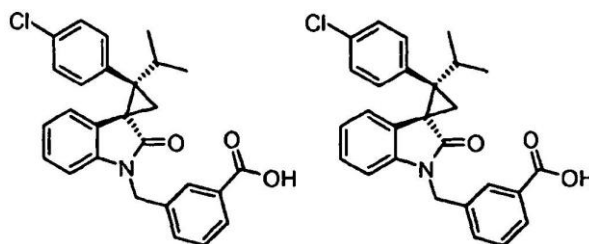
H) 5,00 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 3,01 (dt, J=13,83, 6,85 Hz, 1 H) 2,20 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 2,15 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 0,94 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 0,82 (d, J=6,82 Hz, 3 H). $[\alpha]_D^{25} = +114$ (c = 5 mg/ml, CH₂Cl₂).

Ácido (-)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

CL/EM m/e calculado para C₂₇H₂₄ClNO₃: 445; observado (M+H)⁺: 446.5. RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δppm 8,01 (s, 1H) 7,96 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,46 -7,52 (m, 3 H) 7,05 -7,12 (m, 1 H) 7,10 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 6,64 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,53 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 5,50 -5,53 (m, 2 H) 5,31 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 5,00 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 3,01 (dt, J=13,83, 6,85 Hz, 1 H) 2,20 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 2,15 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 0,94 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 0,82 (d, J=6,82 Hz, 3 H). $[\alpha]_D^{25} = -126,00$ (c = 5.2 mg/ml, CH₂Cl₂).

Ejemplo 32

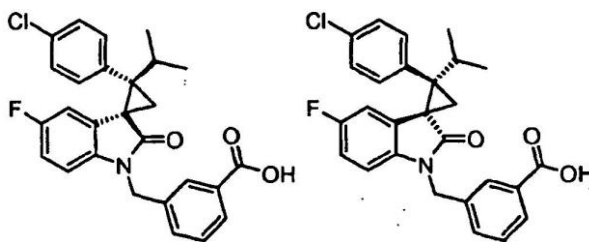
Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 27, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-clorofenil)-2-isopropilspiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para C₂₇H₂₄ClNO₃: 445; observado (M+H)⁺: 446.5. RMN-¹H (400 MHz, MeODd₄) δppm 8,01 (s, 1H) 7,96 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,46 -7,52 (m, 3 H) 7,05 -7,12 (m, 1 H) 7,10 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 6,64 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,53 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 5,50 -5,53 (m, 2 H) 5,31 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 5,00 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 3,01 (dt, J=13,83, 6,85 Hz, 1 H) 2,20 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 2,15 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 0,94 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 0,82 (d, J=6,82 Hz, 3 H).

Ejemplos 33 y 34

Ácidos (+)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico y (-)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



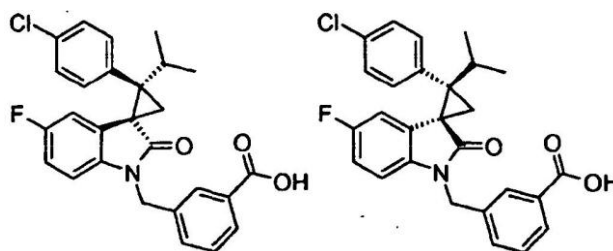
Se obtuvieron los compuestos del título mediante separación de los estereoisómeros de los ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico (Ejemplo 35) mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD), eluyendo con una mezcla de n-heptano/isopropanol al 5%.

Ácido (+)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

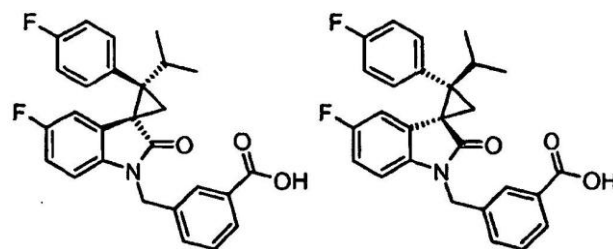
CL/EM m/e calculado para C₂₇H₂₃ClFNO₃: 463; observado (M+H)⁺: 464.2. RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δppm 8,01 (s, 1 H) 7,98 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,47 -7,54 (m, 1 H) 7,51 (t, J=7,07 Hz, 2 H) 7,18 (dd, J=8,34, 1,52 Hz, 1 H) 6,85 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 6,79 -6,88 (m, 1 H) 6,59 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 5,31 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 5,25 (dd, J=8,97, 2,15 Hz, 1 H) 5,00 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 3,02 (dt, J=13,64, 6,82 Hz, 1 H) 2,25 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 2,18 -2,23 (m, 1 H) 0,95 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 0,85 (d, J=6,57 Hz, 3 H). Polvos blancos EM(IEP) (M+H)⁺ 463,5; $[\alpha]_D^{25} = 109,52$ (c = 5 Dmg/ml, CH₂Cl₂).

Ácido (-)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

CL/EM m/e calculado para $C_{27}H_{23}ClFNO_3$: 463; observado $(M+H)^+$: 464.1. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,01 (s, 1 H) 7,98 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,47 -7,54 (m, 1 H) 7,51 (t, J=7,07 Hz, 2 H) 7,18 (dd, J=8,34, 1,52 Hz, 1 H) 6,85 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 6,79 -6,88 (m, 1 H) 6,59 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 5,31 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 5,25 (dd, J=8,97, 2,15 Hz, 1 H) 5,00 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 3,02 (dt, J=13,64, 6,82 Hz, 1 H) 2,25 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 2,18 -2,23 (m, 1 H) 0,95 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 0,85 (d, J=6,57 Hz, 3 H). Polvos blancos EM(IEP) $(M+H)^+$ 463,8; $[\alpha]^{25} = -133,26$ (c = 5 Dmg/ml, CH_2Cl_2).

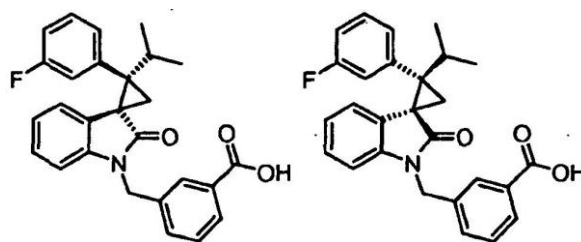
Ejemplo 35**Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico**

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 27, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropilspiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{27}H_{23}ClFNO_3$: 463; observado $(M+H)^+$: 464.2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 8,01 (s, 1 H) 7,98 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,47 -7,54 (m, 1 H) 7,51 (t, J=7,07 Hz, 2 H) 7,18 (dd, J=8,34, 1,52 Hz, 1 H) 6,85 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 6,79 -6,88 (m, 1 H) 6,59 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 5,31 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 5,25 (dd, J=8,97, 2,15 Hz, 1 H) 5,00 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 3,02 (dt, J=13,64, 6,82 Hz, 1 H) 2,25 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 2,18 -2,23 (m, 1 H) 0,95 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 0,85 (d, J=6,57 Hz, 3 H).

Ejemplo 36**Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((5'-fluoro-2-(4-fluorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico**

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 27, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), mezcla racémica de (1S,2S)- y (1R,2R)-2-(4-fluorofenil)-5'-fluoro-2-isopropilspiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparada tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{27}H_{23}F_2NO_3$: 447; observado $(M+H)^+$: 448.1. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 7,99 (s, 1 H) 7,95 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,46 -7,54 (m, 1 H) 7,22 (td, J=8,65, 2,65 Hz, 1 H) 6,77 -6,92 (m, 3 H) 6,60 (ddd, J=8,27, 5,62, 2,27 Hz, 1 H) 5,29 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 5,20 (dd, J=8,84, 2,27 Hz, 1 H) 4,98 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 2,99 (dt, J=13,64, 6,82 Hz, 1 H) 2,23 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 2,16 -2,21 (m, 1 H) 0,93 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 0,83 (d, J=6,82 Hz, 3 H).

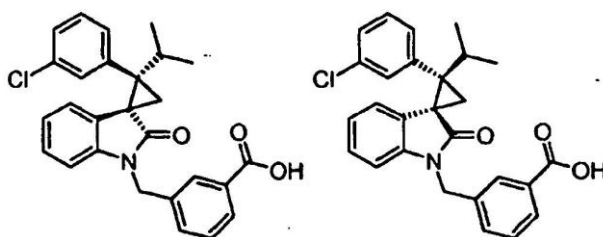
Ejemplo 37**Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(3-fluorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico**



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 27, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(3-fluorofenil)-2-isopropilspiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{27}H_{24}FNO_3$: 429; observado $(M+H)^+$: 430.1. RMN- 1H (400 MHz, MeODd₄) δ ppm 8,02 (s, 1H) 7,95 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,48 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,06 (dd, J=10,86, 7,58 Hz, 2 H) 7,11 (d, J=6,32 Hz, 1 H) 6,89 (t, J=8,08 Hz, 1 H) 6,56 -6,68 (m, 1 H) 6,38 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 5,50 (t, J=8,21 Hz, 1 H) 5,28 (dd, J=15,92, 10,36 Hz, 1 H) 5,01 (d, J=16,42 Hz, 2 H) 5,07 (s, 1 H) 3,01 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 2,19 (d, J=5,56 Hz, 1 H) 2,12 -2,26 (m, 1 H) 0,95 (dd, J=6,82, 3,28 Hz, 3 H) 0,85 (dd, J=6,82, 3,79 Hz, 3H).

Ejemplo 38

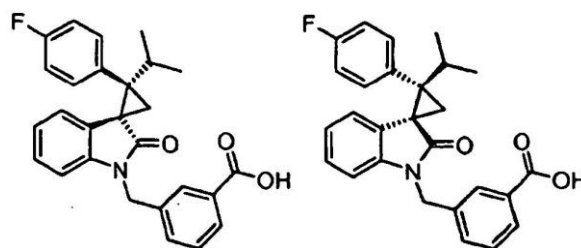
Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(3-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 27, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(3-clorofenil)-2-isopropilspiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{27}H_{24}ClNO_3$: 445; observado $(M+H)^+$: 446.1. RMN- 1H (400 MHz, MeODd₄) δ ppm 8,02 (d, J=9,85 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,40 -7,52 (m, 3 H) 7,32 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,03 -7,12 (m, J=7,01, 7,01, 7,01, 7,01 Hz, 2 H) 6,89 (dd, J=11,75, 7,96 Hz, 1 H) 6,62 (dt, J=10,61, 7,71 Hz, 1 H) 6,46 -6,51 (m, 1 H) 5,48 (dd, J=16,67, 7,58 Hz, 1 H) 5,27 (t, J=16,42 Hz, 1 H) 4,95 -5,08 (m, 1 H) 3,01 (dt, J=13,64, 6,82 Hz, 1 H) 2,19 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 2,15 (t, J=5,18 Hz, 1 H) 0,94 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 0,83 (dd, J=6,69, 2,91 Hz, 3 H).

Ejemplo 39

Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(4-fluorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

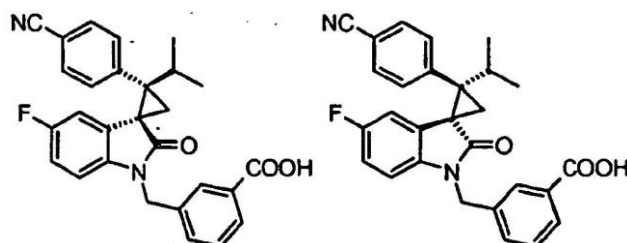


Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 27, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-fluorofenil)-2-isopropilspiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{27}H_{24}FNO_3$: 429; observado $(M+H)^+$: 430.1. RMN- 1H (400 MHz, MeODd₄) δ ppm 8,02 (s, 1 H) 7,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,49 (q, J=7,49 Hz, 2 H) 7,19 (td, J=8,72, 2,53 Hz, 1 H) 7,07 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 6,83 (td, J=8,72, 2,78 Hz, 1 H) 6,63 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,57 (ddd, J=8,21, 5,68, 2,02 Hz, 1 H) 5,49 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 5,30 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 5,01 (d,

J=16,17 Hz, 1 H) 3,00 (dt, J=13,64, 6,82 Hz, 1 H) 2,20 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 2,15 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 0,94 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 0,83 (d, J=6,82 Hz, 3 H).

Ejemplos 40 y 41

Ácidos (-)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico y (+)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se obtuvieron los compuestos del título mediante separación de los estereoisómeros de los ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico (Ejemplo 27) mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD), eluyendo con una mezcla de n-heptano/isopropanol al 5%.

Ácido (+)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

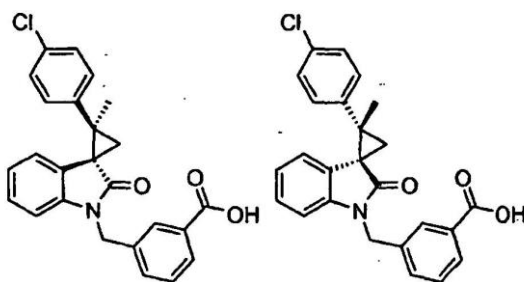
CL/EM m/e calculado para $C_{28}H_{23}FN_2O_3$: 454; observado $(M+H)^+$: 455.6. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,97 (s, 1 H) 7,94 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J=7,96, 1,64 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J=7,96, 1,39 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,48 (q, J=7,83 Hz, 2 H) 6,74 -6,86 (m, 3 H) 5,28 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 5,17 (dd, J=8,72, 2,40 Hz, 1 H) 4,97 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 3,04 (dt, J=13,64, 6,82 Hz, 1 H) 2,23 -2,28 (m, 1 H) 2,20 -2,23 (m, 1 H) 0,92 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 0,81 (d, J=6,82 Hz, 3 H). Polvos blancos. EM(IEP) $(M+H)^+$; $[\alpha]_D^{25}=166,88$ (c = 5 mg/ml, CH_2Cl_2).

Ácido (-)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

CL/EM m/e calculado para $C_{28}H_{23}FN_2O_3$: 454; observado $(M+H)^+$: 455.5. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,97 (s, 1 H) 7,94 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J=7,96, 1,64 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J=7,96, 1,39 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,48 (q, J=7,83 Hz, 2 H) 6,74 -6,86 (m, 3 H) 5,28 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 5,17 (dd, J=8,72, 2,40 Hz, 1 H) 4,97 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 3,04 (dt, J=13,64, 6,82 Hz, 1 H) 2,23 -2,28 (m, 1 H) 2,20 -2,23 (m, 1 H) 0,92 (d, J=7,07 Hz, 3 H) 0,81 (d, J=6,82 Hz, 3 H). $[\alpha]_D^{25}=-151,37$ (c = 5 mg/ml, CH_2Cl_2).

Ejemplo 42

Ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

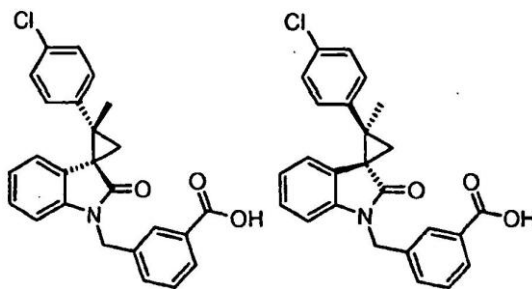


Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 27, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-2-metilspiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{20}ClNO_3$: 417; observado $(M+H)^+$: 418,1. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm: 1,86 (s, 3 H) 2,15 (d, J=5,05 Hz, 1H) 2,31 (d, J=5,05 Hz, 1H) 5,07 (d, 1 H) 5,22 (d, 1 H) 5,67 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,62 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,85 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,04 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,29 (s, 2 H) 7,48 (t, J=7,96 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,93 -7,98 (m, 2 H).

Ejemplos 43 y 44

Ácido (+)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

y ácido (-)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



5

Se obtuvieron los compuestos del título mediante separación de los estereoisómeros de los ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico (Ejemplo 42) mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD), eluyendo con una mezcla de n-heptano/isopropanol al 5%.

10 **Ácido (+)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico**

CL/EM m/e calculado para $C_{25}H_{20}ClNO_3$: 417; observado $(M+H)^+$: 418.6. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,86 (s, 3 H) 2,15 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 2,31 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 5,07 (d, 1 H) 5,23 (d, 1 H) 5,67 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 6,62 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,85 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,04 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,30 (br. s., 3 H) 7,48 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,90-8,01 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{25}=168,00$ (c = 4 mg/ml, MeOH).

15

Ácido (-)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

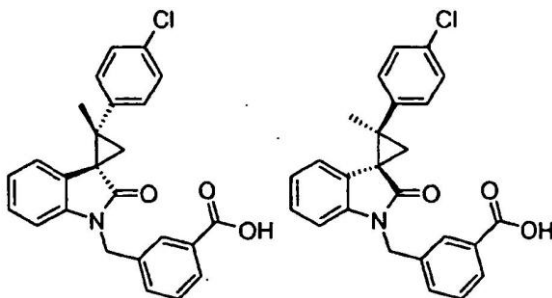
CL/EM m/e calculado para $C_{25}H_{20}ClNO_3$: 417; observado $(M+H)^+$: 418,5. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,83 (s, 3 H) 2,12 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 2,28 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 5,04 (d, 1 H) 5,19 (d, 1 H) 5,64 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,59 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 6,82 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,01 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,27 (br. s., 2 H) 7,45 (t, J=7,96 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,89-7,96 (m, 2 H) $[\alpha]_D^{25}=-158,42$ (c = 4 mg/mL, MeOH).

20

Ejemplo 45

25

Ácidos (1R,2R)- y (1S,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



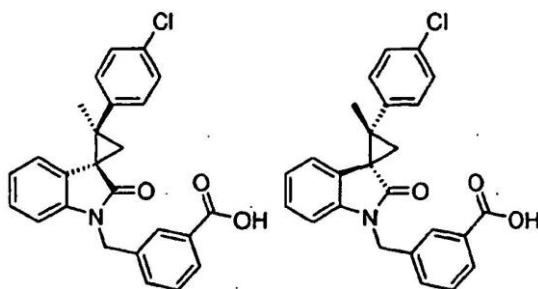
30 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 27, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-clorofenil)-2-metilspiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{20}ClNO_3$: 417; observado $(M+H)^+$: 418,1. RMN- 1H (400 MHz, MeOD $_4$) δ ppm 1,69 (s, 3 H) 2,05 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 2,45 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 4,75 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 5,12 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,09 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=7,58 Hz, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,27-7,31 (m, 3 H) 7,46 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,51-7,56 (m, 1 H) 7,89 (s, 1H) 7,95 (d, J=7,58 Hz, 1 H).

35

Ejemplos 46 y 47

Ácidos (+)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[(*cis*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico y (-)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[(*cis*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

40



Se obtuvieron los compuestos del título mediante separación de los estereoisómeros de los ácidos (1R,2R)- y (1S,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico (Ejemplo 45) mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD), eluyendo con una mezcla de n-heptano/isopropanol al 5%.

Ácido (+)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[(*cis*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

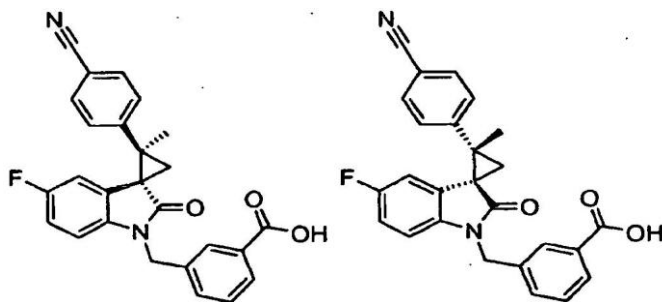
CL/EM m/e calculado para $C_{25}H_{20}ClNO_3$: 417; observado $(M+H)^+$: 418.5. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,70 (s, 3H) 2,06 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 2,46 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 4,77(d, J=15,92 Hz, 1 H) 5,13 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,10 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,25 (t, J=7,58 Hz, 3 H) 7,28 -7,33 (m, 3 H) 7,48 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,56 (d, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,96 (d, J=7,58Hz, 1 H). $[\alpha]_D^{25} = 257,43$ (c = 4 mg/ml, MeOH).

Ácido (-)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[(*cis*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

CL/EM m/e calculado para $C_{25}H_{20}ClNO_3$: 417; observado $(M+H)^+$: 418.4. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,70 (s, 3 H) 2,06 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 2,46 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 4,77(d, J=16,17 Hz, 1 H) 5,13 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,10 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,24 (t, J=7,45 Hz, 3 H) 7,28 -7,32 (m, 3 H) 7,48 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,55 (d, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,96 (d, J=7,58Hz, 1H). $[\alpha]_D^{25} = -260,784$ (c = 4 mg/ml, MeOH).

Ejemplo 48

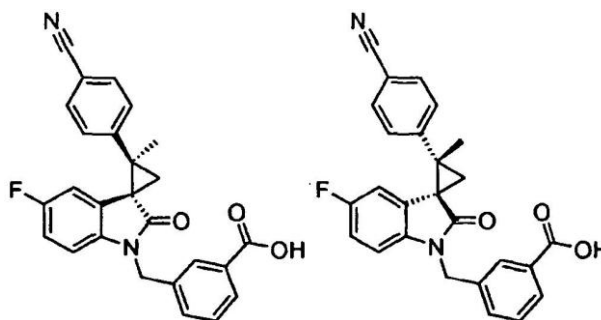
Ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 27, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-4-(5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2-il)benzonitrilo preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{26}H_{19}FN_2O_3$: 426; observado $(M+H)^+$: 427,1. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1,87 (s, 3 H) 2,2 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 2,40 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 5,04(d, 1 H) 5,21 (d, 1 H) 5,36 (dd, J=8,84, 2,27 Hz, 1 H) 6,73 -6,87 (m, 1 H) 6,80 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 7,48 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,59 (s, 2 H) 7,69 (br. s., 2 H) 7,94 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H).

Ejemplos 49 y 50

Ácidos (+)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico y (-)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se obtuvieron los compuestos del título mediante separación de los estereoisómeros de los ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico (Ejemplo 48) mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD), eluyendo con una mezcla de n-heptano/isopropanol al 5%.

Ácido (+)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

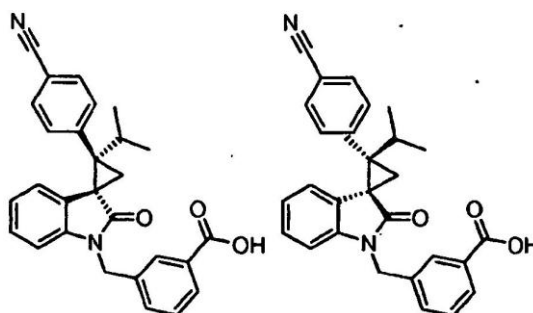
CL/EM m/e calculado para $C_{16}H_{19}FN_2O_3$: 426; observado $(M+H)^+$: 427.5. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,87 (s, 3 H) 2,21 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 2,41 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 5,04(d, 1 H) 5,21 (d,1 H) 5,36 (dd, J=8,84, 2,27 Hz, 1 H) 6,73 6,87 (m, 1 H) 6,80 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 7,48 (t,J=7,71 Hz, 2 H) 7,60 (d, J=7,83 Hz, 2 H) 7,69 (br. s., 2 H) 7,94 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H), $[\alpha]_D^{25} = 203,431$ (c = 4 mg/ml, MeOH).

Ácido (-)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

CL/EM m/e calculado para $C_{26}H_{19}FN_2O_3$: 426; observado $(M+H)^+$: 427.6. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,88 (s, 3 H) 2,22 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 2,41 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 5,05(d, 1 H) 5,21 (d,1 H) 5,36 (dd, J=8,84, 2,27 Hz, 1 H) 6,80 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 6,74 -6,85 (m, 1 H) 7,48 (t,J=7,71 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=7,58 Hz, 2 H) 7,71 (br. s., 2 H) 7,95 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H). Polvos blancos EM(IEP) $(M+H)^+$ 427,6; $[\alpha]_D^{25} = 209,00$ (c = 4 mg/ml, MeOH).

Ejemplo 51

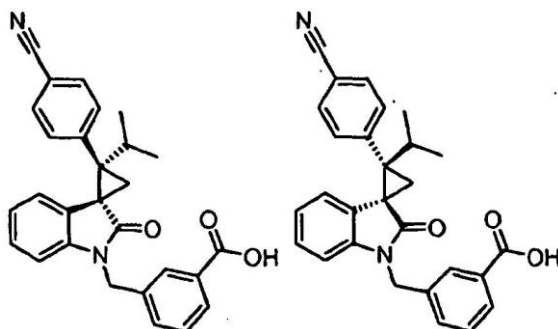
Ácido (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(4-cianofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 27, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-4-(2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2-il)benzonitrilo preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{28}H_{24}N_2O_3$: 436; observado $(M+H)^+$: 437,1. RMN- 1H (400 MHz, MeODd₄) δ ppm 0,81 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 0,92 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 2,18 (d, 1 H) 2,22(d, 1 H) 2,98 -3,09 (m, 1 H) 4,98 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 5,30 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 5,43 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,61 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,71 (dd, J=8,08, 1,52 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,06 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,48 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J=8,08, 1,77 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=7,83, 1,52 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=7,83Hz, 1 H) 7,83 (dd, J=7,96, 1,64 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H).

Ejemplos 52 y 53

Ácidos (+)-3-((2-(4-cianofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico y (-)-3-((2-(4-cianofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se obtuvieron los compuestos del título mediante separación de los estereoisómeros de los ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico (Ejemplo 51) mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD), eluyendo con una mezcla de n-heptano/isopropanol al 5%.

Ácido (+)-3-((2-(4-cianofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

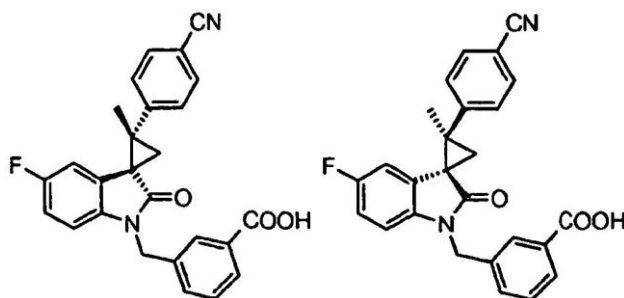
CL/EM m/e calculado para $C_{28}H_{24}N_2O_3$: 436; observado $(M+H)^+$: 437.7. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,80 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 0,92 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 2,17 (d, 1 H) 2,22 (d, 1 H) 2,97 -3,10 (m, J=6,88, 6,88, 6,88, 6,88 Hz, 1 H) 4,98 (d, J=16,17 Hz, 1 H) 5,30 (d, J=15,92 Hz, 1H) 5,43 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,61 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,71 (dd, J=8,08, 1,52 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=7,83 Hz, 1H) 7,06 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,48 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J=8,08, 1,77 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J=7,96, 1,64 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J=7,96, 1,64 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1H). $[\alpha]_D^{25}=180,88$ (c = 4 mg/ml, MeOH).

Ácido (-)-3-((2-(4-cianofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

CL/EM m/e calculado para $C_{28}H_{24}N_2O_3$: 436; observado $(M+H)^+$: 437.5. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,81 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 0,93 (d, J=6,82 Hz, 3 H) 2,18 (dd, 1H) 2,21-2,25 (m, 1H) 3,03 (d, J=6,82 Hz, 1H) 4,98 (d, J=15,92 Hz, 1H) 5,30 (d, J=16,17 Hz, 1H) 5,44 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,62 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,72 (dd, J=8,08, 1,52 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,07 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,48 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,45 (dd, J=8,08, 1,52 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J=18,57, 7,71 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J=7,96, 1,64 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H). $[\alpha]_D^{25}=-182,52$ (c = 4 mg/ml, MeOH).

Ejemplo 54

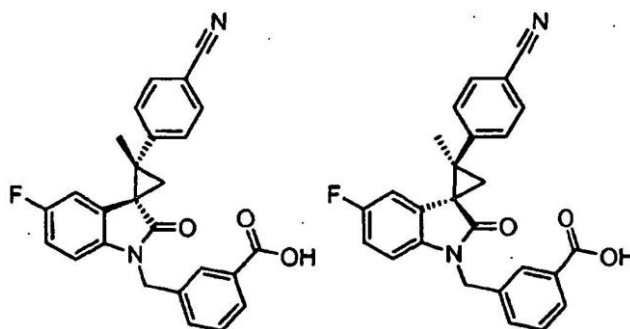
Ácidos (1R,2R)- y (1S,2S)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 27, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-4-(5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2-il)benzonitrilo preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{26}H_{19}FN_2O_3$: 426; observado $(M+H)^+$: 427,1. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 2,14 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 2,50 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 4,73 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 5,10 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=4,29 Hz, 1 H) 6,98 (dd, J=9,09, 2,53 Hz, 1 H) 7,16 (dd, J=8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,47 (t, J=7,71 Hz, 2 H) 7,46 (br. s., 1 H) 7,51 -7,56 (m, 1 H) 7,67 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,95 (d, J=7,83 Hz, 1 H).

Ejemplos 55 y 56

Ácidos (+)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*cis*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico y (-)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*cis*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se obtuvieron los compuestos del título mediante separación de los estereoisómeros de los ácidos (1R,2R)- y (1S,2S)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico (Ejemplo 54) mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD), eluyendo con una mezcla de n-heptano/isopropanol al 5%.

10 Ácido (+)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*cis*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

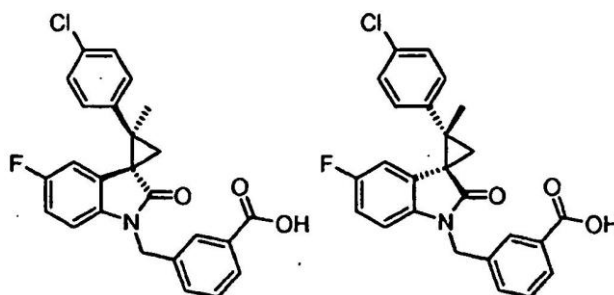
CL/EM m/e calculado para $C_{16}H_{19}FN_2O_3$: 426; observado $(M+H)^+$: 426.8. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,71 (s, 3H) 2,14 (d, J=5,05 Hz, 1H) 2,50 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 4,73(d, J=15,92 Hz, 1 H) 5,10 (d, J=15,66 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=4,29 Hz, 1 H) 6,98 (dd, J=9,09, 2,53 Hz, 1 H) 7,16 (dd, J=8,72, 2,40 Hz, 1 H) 7,47 (t, J=7,71 Hz, 3 H) 7,53 (br. s., 1 H) 7,67 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,95 (d, J=7,58 Hz, 1 H). $[\alpha]_D^{25}$ =313,53 (c = 4 mg/ml, MeOH).

Ácido (-)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*cis*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

CL/EM m/e calculado para $C_{26}H_{19}FN_2O_3$: 426; observado $(M+H)^+$: 426.5. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,71 (s, 3H) 2,14 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 2,50 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 4,73(d, J=15,92 Hz, 1 H) 5,10 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 6,98 (dd, J=9,09, 2,53 Hz, 1 H) 7,16 (dd, J=8,72, 2,40 Hz, 1 H) 7,47 (t, J=7,58 Hz, 3 H) 7,52 -7,59 (m, 1 H) 7,67 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,84(s, 1 H) 7,95 (d, J=7,83 Hz, 1 H) $[\alpha]_D^{25}$ = -286,00 (c = 4 mg/mL 00, MeOH).

25 Ejemplo 57

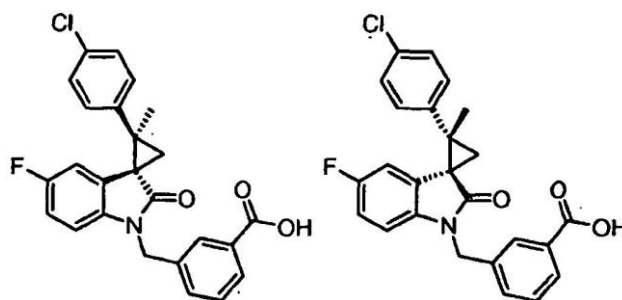
Ácidos (1R,2S)- y (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 27, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-metilspiro[ciclopropano-1,3'-indolín]2'-ona preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{19}ClFNO_3$: 435; observado $(M+H)^+$: 436.5. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,88 (s, 3 H) 2,20 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 2,37 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 5,02 -5,10 (m, 1 H) 5,18 -5,25 (m, 1 H) 5,41(dd, J=8,84, 2,27 Hz, 1 H) 6,72 -6,86 (m, 1 H) 6,80 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 7,30 (br. s., 2 H) 7,50 (t, J=7,71 Hz, 1H) 7,61 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,94 (br. s., 1 H).

Ejemplos 58 y 59

Ácidos (+)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico y (-)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se obtuvieron los compuestos del título mediante separación de los estereoisómeros de los ácidos (1R,2S)- y (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico (Ejemplo 57) mediante HPLC quiral preparativa (Chiralpak AD), eluyendo con una mezcla de n-heptano/isopropanol al 5%.

Ácido (+)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

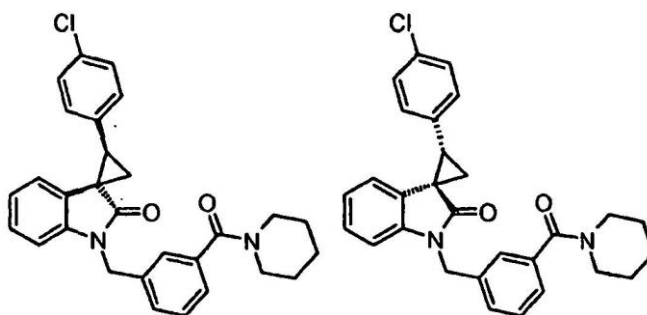
CL/EM m/e calculado para $C_{25}H_{19}ClFNO_3$: 435; observado $(M+H)^+$: 436.5. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,87 (s, 3 H) 2,19 (d, J=5,05 Hz, 1H) 2,36 (d, J=5,05 Hz, 1H) 5,01 -5,10 (m, 1 H) 5,17 -5,26 (m, 1H) 5,41 (dd, J=8,97, 2,15 Hz, 1H) 6,67 -6,86 (m, 3 H) 7,34 (br. s., 2 H) 7,49 (t, J=7,58 Hz, 2 H) 7,60 (d, J=7,83 Hz, 1H) 7,89 -7,99 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{25}=191,09$ (c = 4 mg/ml, MeOH).

Ácido (-)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(trans)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

CL/EM m/e calculado para $C_{25}H_{19}ClFNO_3$: 435; observado $(M+H)^+$: 436.7. RMN- 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,88 (s, 3 H) 2,20 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 2,37 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 5,06 (d, 1 H) 5,22 (d, 1 H) 5,41 (dd, J=8,84, 2,27 Hz, 1 H) 6,75 -6,85 (m, 1 H) 6,81 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 7,32 (br. s., 2 H) 7,50 (t, J=7,71 Hz, 2 H) 7,61 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,93 -7,99 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{25}=-186,14$ (c = 4 mg/ml, MeOH).

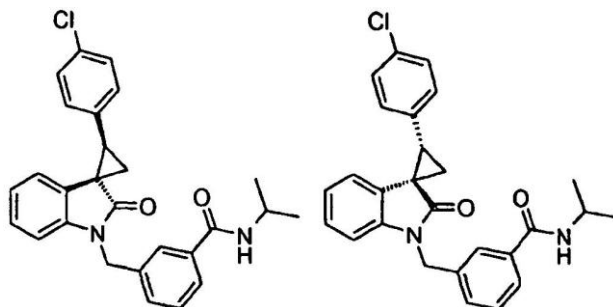
Ejemplo 60

(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(3-(piperidín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se disolvieron en DMF ácido 3-(((1S,2R)-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico y ácido 3-(((1R,2S)-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico (preparado según el Esquema 1) (60 mg, 0,15 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (44 mg, 0,225 mmoles, 1,5 mmoles), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC·HCl) (44 mg, 0,225 mmoles, 1,5 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol anhidro (HOBt) (31 mg, 0,225 mmoles) y piperidina (15 mg, 0,18 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se purificaron (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-Clorofenil)-1'-(3-(piperidín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona mediante HPLC preparativa en forma de un sólido blanco (42 mg, 60%). CL/EM m/e calculado para $C_{29}H_{27}ClN_2O_1$: 470; observado $(M+H)^+$: 471,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1,41 (br. s., 2 H) 1,67 (br. s., 4 H) 2,19 -2,30 (m, 2 H) 3,28 (br.s., 2 H) 3,30 (s, 1H) 3,69 (br. s., 2 H) 5,14 (s, 2 H) 6,11 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 6,74 (t, J=7,20 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,03 -7,15 (m, 1 H) 7,20 -7,28 (m, 2 H) 7,28 -7,38 (m, 4 H) 7,43 -7,57 (m, 2 H).

Ejemplo 61

(1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-isopropil-benzamida

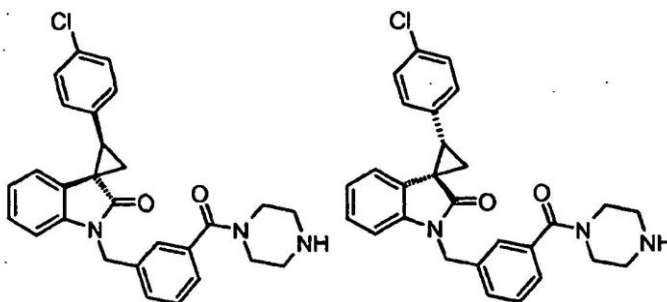
5

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de isopropilamina, (3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1-il)benzoico preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{27}H_{25}ClN_2O_2$: 444; observado $(M+H)^+$: 445,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1,23 (d, J=6,82 Hz, 6 H) 2,21 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 3,21 -3,28(m, 1 H) 4,07 -4,25 (m, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 6,05 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,69 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=7,83Hz, 1 H) 7,05 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,16 -7,25 (m, 2 H) 7,25 -7,34 (m, 2 H) 7,37 -7,52 (m, 2 H) 7,69 (d, J=7,58Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H).

10

Ejemplo 62

15

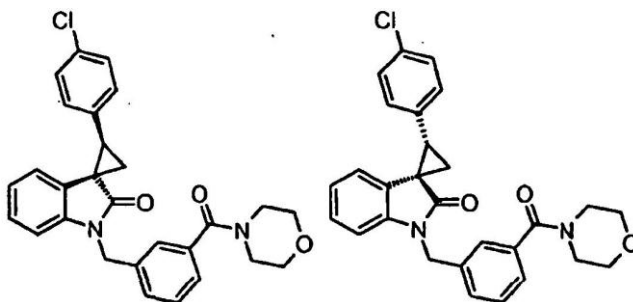
(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(3-(piperazín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de piperazina, (3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1-il)metil)benzoico preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{28}H_{26}ClN_3O_2$: 471; observado $(M+H)^+$: 472,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,17 -2,30 (m, 2 H) 3,51 (br. s., 8 H) 3,21 -3,35 (m, 1 H) 5,04 -5,23 (m, 2 H) 6,10 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,74 (t, J=7,45 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,05 -7,16 (m, 1 H) 7,23 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,29 -7,38 (m, 2 H) 7,40 -7,49 (m, 2 H) 7,49 -7,58 (m, 2 H).

25

Ejemplo 63

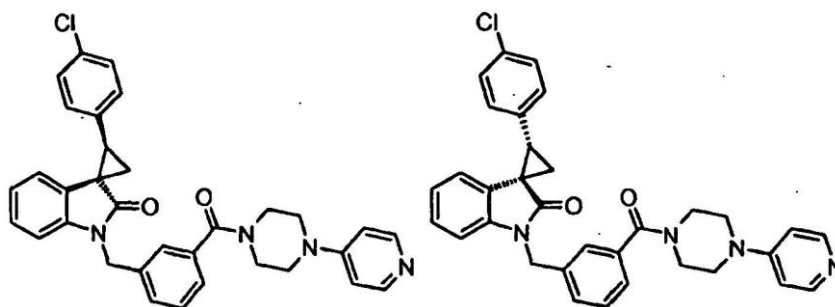
30

(1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-Clorofenil)-1'-(3-(morfolín-4-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de morfolina, (3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1-il)metil)benzoico preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{28}H_{25}ClN_2O_3$: 472; observado $(M+H)^+$: 473,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,15 -2,27 (m, 2 H) 3,18 -3,36 (m, 1 H) 3,47 (br. s., 4 H) 3,70 (br. s., 4 H) 5,11 (s, 2 H) 6,08 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,71 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,01 -7,12 (m, 1 H) 7,17 -7,26 (m, 2 H) 7,25 -7,40 (m, 4 H) 7,43 -7,56 (m, 2 H).

Ejemplo 64

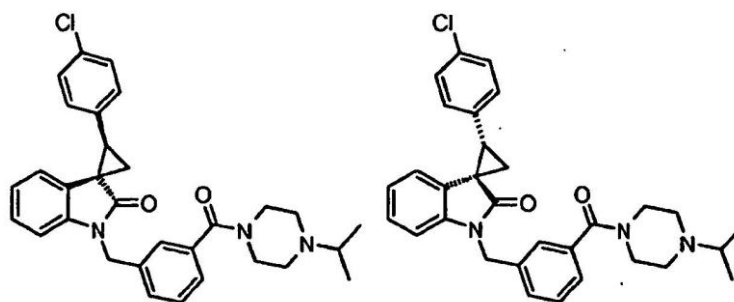
- 10 **(1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-Clorofenil)-1'-(3-(4-(piridín-4-il)piperazín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona**



- 15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de 1-(piridín-4-il)piperazina, (3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1-il)metil)benzoico preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{33}H_{29}ClN_4O_2$: 548; observado $(M+H)^+$: 549,1. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,20 -2,29 (m, 2 H) 3,26 -3,31 (m, 1H) 3,58 (br. s., 4 H) 3,88 (br. s., 4H) 5,08 -5,25 (m, 2 H) 6,14 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,77 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,12 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 7,21 -7,32 (m, 4 H) 7,41 (s, 1 H) 7,45 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,50 -7,61 (m, 2 H) 8,19 (d, J=7,58 Hz, 2 H).

Ejemplo 65

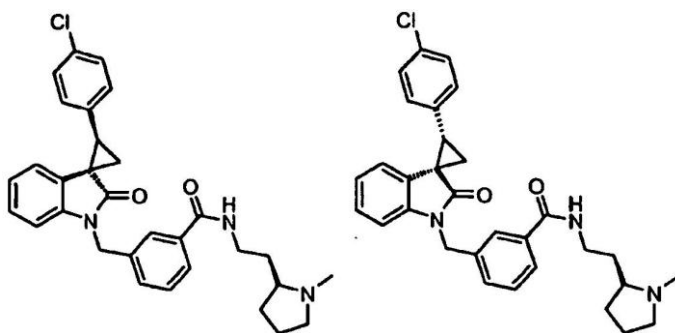
- 25 **(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(3-(4-isopropilpiperazín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona**



- 30 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de 1-isopropilpiperazina, (3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1-il)metil)benzoico preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{31}H_{32}ClN_3O_2$: 513; observado $(M+H)^+$: 514,2. RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,37 (d, J=6,32 Hz, 6 H) 2,04 (dd, J=7,71, 4,67 Hz, 1 H) 2,28 (dd, J=9,22, 4,67 Hz, 1 H) 2,86 (br. s., 2 H) 3,35 (t, J=8,46 Hz, 1 H) 3,61 (br. s., 6 H) 4,96 (d, J=15,92 Hz, 1H) 5,18 (d, J=16,17 Hz, 1H) 6,02 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 6,71 -6,82 (m, 2 H) 7,06 -7,19 (m, 3 H) 7,31 (s, 1 H) 7,33 -7,39 (m, 1 H) 7,39 -7,51 (m, 3 H).

Ejemplo 66

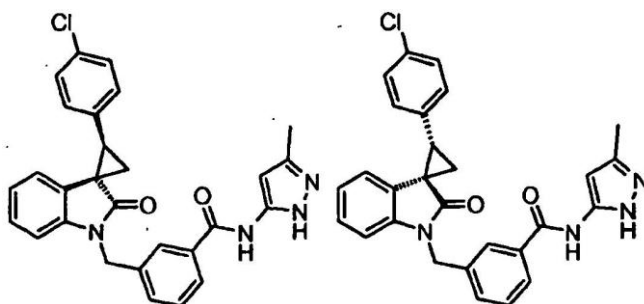
- 40 **3-(((1S,2R)-2-(4-Clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(2-(((S)-1-metilpirrolidín-2-il)etil)benzamida y 3-(((1R, 2S)-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(2-(((S)-1-metilpirrolidín-2-il)etil)benzamida**



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de (2S)-2-(3-aminopropil)-N-metilpirrolidina, (3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{31}H_{32}ClN_3O_2$: 513; observado $(M+H)^+$: 514,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1,76 -1,94 (m, 2 H) 2,00 -2,20 (m, 2 H) 2,24 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 2,26 -2,37 (m, 1 H) 2,42 -2,58 (m, 1 H) 2,94 (s, 3 H) 3,10 -3,22 (m, 1 H) 3,25 -3,31 (m, 1 H) 3,35 -3,43 (m, 1 H) 3,52 (t, J=6,69 Hz, 2 H) 3,63 -3,75 (m, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 6,09 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,73 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,09 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,21 -7,28 (m, 2 H) 7,28 -7,37 (m, 2 H) 7,45 -7,52 (m, 1 H) 7,52 -7,60 (m, 1 H) 7,76 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H).

Ejemplo 67

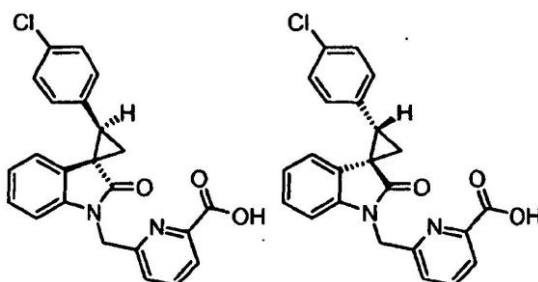
(1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de 3-metil-1H-pirazol-5-amina, (3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{28}H_{26}ClN_3O_2$: 482; observado $(M+H)^+$: 483,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,23 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 2,55 (s, 3 H) 3,26 -3,32 (m, 1 H) 5,08 -5,23 (m, 2 H) 5,85 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 6,08 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 6,73 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,94 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,07 -7,14 (m, 1 H) 7,19 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 7,30 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,48 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H).

Ejemplo 68

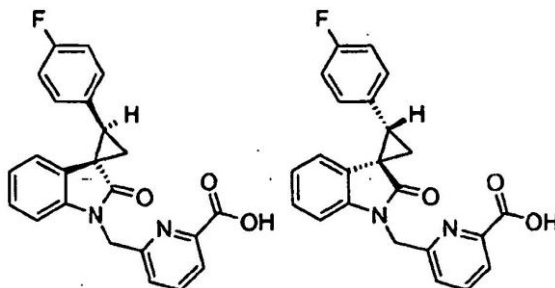
Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-6-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)picolínico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-éster de ácido 6-bromometilpiridín-2-carboxílico (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{13}H_{17}ClN_2O_3$: 404; observado $(M+H)^+$: 405,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,12 (dd, J=9,09, 4,80 Hz, 1 H) 2,39 (dd, J=8,08, 4,80 Hz, 1 H) 3,22 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 5,14 (s, 2 H) 6,15 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 6,73 (t, J=7,45 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=7,58 Hz, 1H) 7,00 -7,10 (m, 1 H) 7,26 (d, J=1,01 Hz, 1 H) 7,38 (s, 4 H) 7,84 -7,98 (m, 2 H).

Ejemplo 69

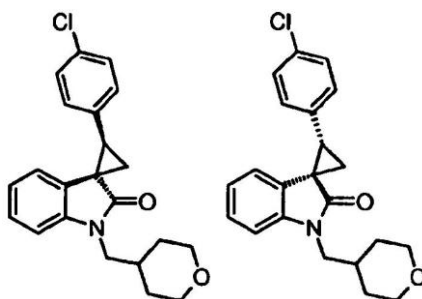
Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-6-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)picolínico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-éster de ácido 6-bromometilpiridín-2-carboxílico (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{23}H_{17}FN_2O_3$: 388; observado $(M+H)^+$: 389,1. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,06 -2,18 (m, 1 H) 2,32 -2,39 (m, 1 H) 3,13 -3,31 (m, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 6,13 (d, 1 H) 6,68 (t, 1 H) 6,88 (d, 1 H) 6,98 -7,08 (m, 1 H) 7,10 -7,18 (m, 2 H) 7,23 (d, 1 H) 7,33 -7,47 (m, 2 H) 7,79 -7,93 (m, 2 H).

Ejemplo 70

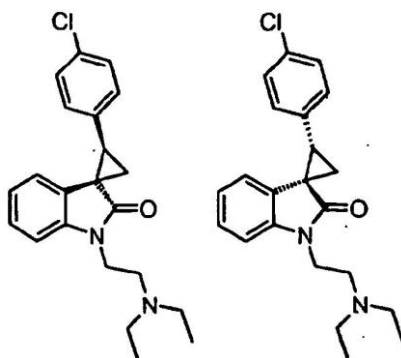
(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se añadió una solución racémica de (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona y (1R,2S)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (270 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.) a una solución bajo agitación de hidruro sódico (al 60%, 60 mg, 1,5 mmoles) en 5 ml de DMF bajo una atmósfera de argón a 0°C. Tras agitar durante 1 hora, se añadió 4-bromometil-tetrahidropirano (215 mg, 1,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó mediante HPLC, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (258 mg, 70%). CL/EM m/e calculado para $C_{22}H_{22}ClNO_2$: 367; observado $(M+H)^+$: 368,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1,39 -1,55 (m, 2 H) 1,65 (dd, J=13,14, 1,77 Hz, 2 H) 2,11 -2,25 (m, 3 H) 3,22 (t, J=8,46 Hz, 1 H) 3,37 -3,47 (m, 2 H) 3,79 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 3,94 -4,04 (m, 2 H) 6,09 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,76 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,17 -7,25 (m, 3 H) 7,33 (d, J=8,34 Hz, 2 H). EM calculado para $C_{22}H_{22}ClNO_2$: 367; observado: (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 368.

Ejemplo 71

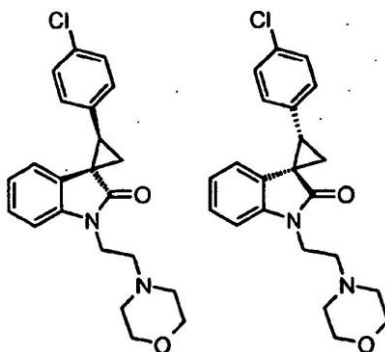
(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(2-(dietilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 70, partiendo de hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dietiletanamina (disponible comercialmente), (1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{22}H_{25}ClN_2O$: 368; observado $(M+H)^+$: 369,1. RMN- 1H (400 MHz, MeODd₄) δ ppm 1,41 (t, J=7,20 Hz, 6 H) 2,21 -2,31 (m, 2H) 3,32 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 3,39 -3,55 (m, 4 H) 3,60 (t, J=6,44 Hz, 2 H) 4,23 -4,42 (m, 2 H) 6,16 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,85 (t, J=7,45Hz, 1 H) 7,19 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,24 -7,32 (m, 3 H) 7,33 -7,40 (m, 2 H).

Ejemplo 72

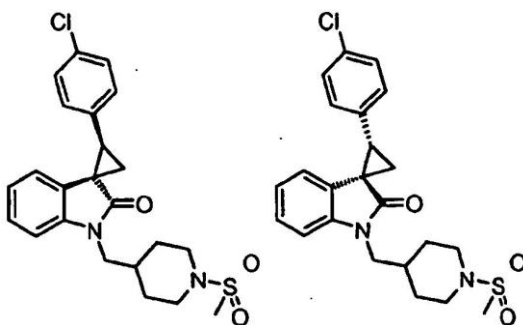
(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(2-morfolinoetil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 70, partiendo de hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina (disponible comercialmente), (1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-13'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{12}H_{23}ClN_2O_2$: 382; observado $(M+H)^+$: 383,1. RMN- 1H (400 MHz, MeODd₄) δ ppm 2,21 -2,29 (m, 2 H) 3,30 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 3,54 -3,69 (m, 2H) 3,97 (br. s., 8 H) 4,21-4,32 (m, 1 H) 4,36 -4,48 (m, 1 H) 6,15 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 6,83 (t, J=7,20 Hz, 1 H) 7,14 -7,21 (m, 1 H) 7,22 -7,30 (m, 3 H) 7,31 -7,39 (m, 2 H).

Ejemplo 73

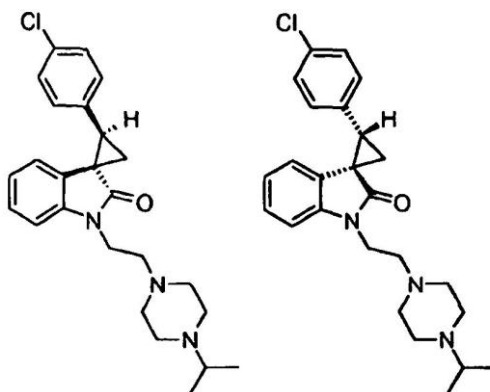
(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-((1-(metilsulfonil)piperidín-4-il)metil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



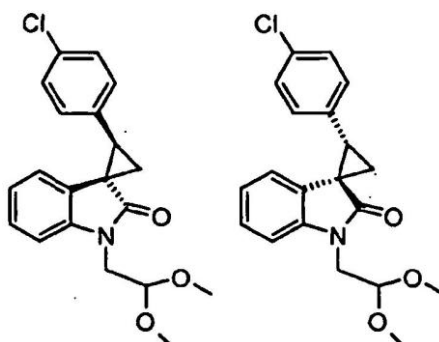
Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 70, partiendo de 4-clorometil-1-metanosulfonil-piperidina (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para (C₂₃H₂₅ClN₂O)₂: 444; observado (M+H)⁺: 445,1. RMN-¹H(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1,23 -1,41 (m, 2 H) 1,66 -1,78 (m, 2 H) 1,84 -1,98 (m, 1 H) 2,02 (dd, J=9,09, 4,80 Hz, 1 H) 2,30 (dd, J=7,71, 4,67 Hz, 1 H) 2,67 (t, J=11,75 Hz, 2 H) 2,83 (s, 3 H) 3,11 (t, J=8,46Hz, 1 H) 3,56 (d, J=12,13 Hz, 2 H) 3,71 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 6,12 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 6,66 -6,80 (m, 1 H) 7,10-7,20 (m, 2 H) 7,25 -7,34 (m, 2 H) 7,34 -7,43 (m, 2 H).

Ejemplo 74

(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(2-(4-isopropilpiperazín-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona

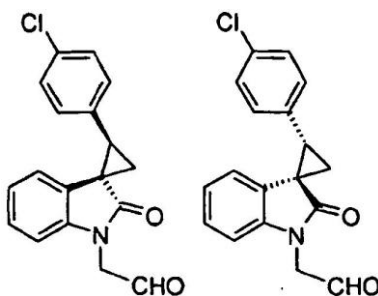


(1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-Clorofenil)-1'-(2,2-dimetoxietil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



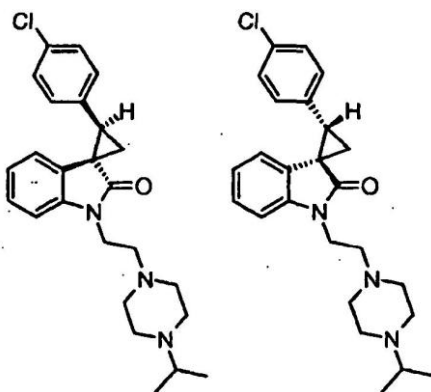
A una solución de (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (135 mg, 1 mmol) en DMF (1 ml) se añadió KHMDS (0,5 M en THF, 1,1 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante media hora antes de añadir dimetil-acetal de bromoacetaldehído (95 mg, 0,55 mmoles). La mezcla se calentó a 50°C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml), se secó y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna flash en gel de sílice, eluyendo con hexanos-EtOAc (6:1 y después 4:1) proporcionó el producto deseado en forma de aceite incoloro (268 mg, 75%). CL/EM m/e calculado para C₂₀H₂₀ClNO₃: 3570; observado (M+H)⁺: 358,7.

(1R,2S)- y (1S,2R)-2-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)acetaldehído



Una suspensión de (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2,2-dimetoxietil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (1 g) en agua (1 ml) se enfrió a 0°C y se trató con una mezcla de DCM y TFA (1:1, 6 ml) durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3 x 6 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre Na₂SO₄. Se evaporó el solvente bajo presión reducida. El producto en bruto se utilizó para la etapa siguiente directamente sin purificación adicional. CL/EM m/e calculado para C₁₈H₁₄ClNO₂: 311; observado (M+H)⁺: 312.3.

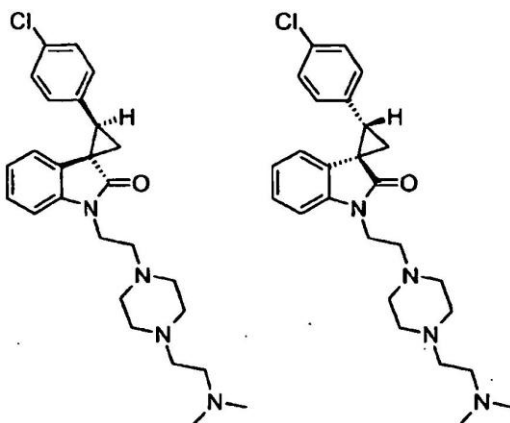
(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(2-(4-isopropilpiperazín-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Una mezcla de (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín-1'-il]acetaldehído (0,1 mmoles), (1-isopropil)piperazina (0,15 mmoles) y ácido acético (cantidad catalítica) en DCM (2 ml) se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió cuidadosamente NaBH(OAc)₃ (2 mmoles). La mezcla se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se disolvió en DMF. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el producto del título en forma de aceite incoloro (35 mg). CL/EM m/e calculado para C₂₅H₃₀ClN₃O: 423; observado (M+H)⁺: 424,1. RMN-¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δppm 1,37 (d, J=6,57 Hz, 6 H) 2,18 (dd, J=8,46, 5,94 Hz, 2 H) 2,46 -2,64 (m, 1H) 2,85 (d, J=3,54 Hz, 2 H) 3,22 (s, 2 H) 3,50 (d, J=6,57 Hz, 2 H) 3,90 -4,27 (m, 2 H) 6,09 (d, J=7,58 Hz, 1H) 6,76 (s, 1 H) 7,10 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,16 -7,25 (m, 3 H) 7,33 (d, J=8,59 Hz, 2 H).

Ejemplo 75

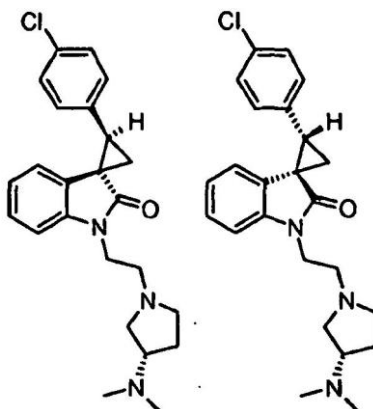
(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(2-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazín-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 74, partiendo de 1-(2-dimetilamino-etil)-piperazina, dimetil-acetal de bromoacetaldehído (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para C₂₆H₃₃ClN₄O: 452; observado (M+H)⁺: 453,1. RMN-¹H(400 MHz, MeOD-d₄) δppm 2,15 -2,33 (m, 3 H) 2,86 (t, J=5,81 Hz, 3 H) 2,96 (s, 6 H) 3,27 (t, J=8,59Hz, 3 H) 3,45 -3,76 (m, 3 H) 4,32 (d, J=48,76 Hz, 3 H) 6,12 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,81 (t, J=7,20 Hz, 1 H) 7,11-7,19 (m, 1 H) 7,20 -7,28 (m, 3 H) 7,30 -7,41 (m, 2 H).

Ejemplo 76

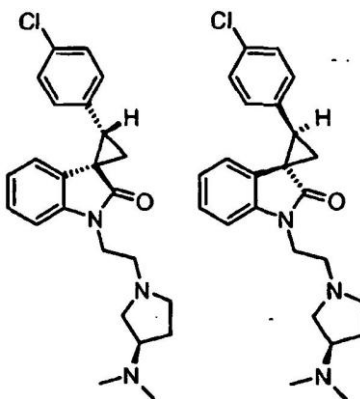
(1S,2R)-2-(4-Clorofenil)-1'-(2-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona y (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 74, partiendo de (3S)-(-)-3-(dimetilamino)pirrolidina, dimetil-acetal de bromoacetaldehído (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{29}ClN_3O$: 409; observado $(M+H)^+$: 410,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1,32 (s, 2 H) 2,09 -2,40 (m, 5 H) 2,50 -2,76 (m, 1 H) 2,96 (d, J=6,82 Hz, 6 H) 3,15 -3,32 (m, 3 H) 3,43 -3,55 (m, 1 H) 3,66 (br. s., 3 H) 3,75 -3,93 (m, 1 H) 4,00 -4,42 (m, 5 H) 6,09(d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,79 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,18 -7,26 (m, 3 H) 7,28 -7,40 (m, 2 H).

Ejemplo 77

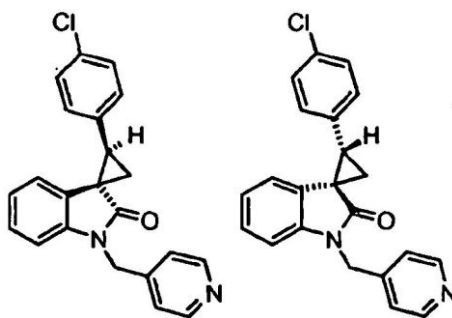
(1S,2R)-2-(4-Clorofenil)-1'-(2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona y (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidín-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 74 partiendo de (3R)-(+)-3-(dimetilamino)pirrolidina, dimetil-acetal de bromoacetaldehído (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{19}H_{27}ClN_2O_2$: 470; observado $(M+H)^+$: 471,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1,32 (s, 1 H) 2,04 -2,39 (m, 4 H) 2,47 -2,69 (m, 1 H) 2,95 (d, J=6,82 Hz, 6 H) 3,23 (s, 3 H) 3,58 (br. s., 4 H) 3,72 -3,93 (m, 1 H) 3,98 -4,50 (m, 4 H) 6,09 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 6,79 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,17 -7,25 (m, 3 H) 7,28 -7,39 (m, 2 H).

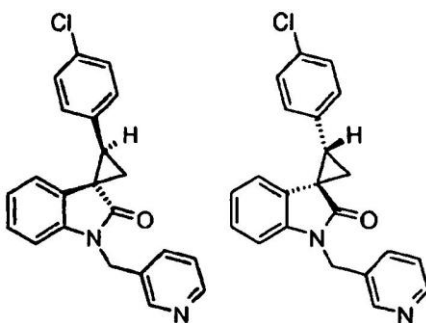
Ejemplo 78

(1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-Clorofenil)-1'-(piridín-4-ilmetil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se disolvieron (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (135 mg, 0,5 mmoles), 4-bromometil-piridina (98 mg, 0,6 mmoles) y Cs_2CO_3 (245 mg, 0,75 mmoles) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 2 ml de DMF. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título en forma de sólido amarillo (140 mg, 76%). CL/EM m/e calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$: 360; observado (M+H)⁺: 361,2. RMN-¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δppm 2,22 -2,37 (m, 2 H) 3,32 -3,40 (m, 1 H) 5,39 (s, 2 H) 6,15 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,74 -6,85 (m, 1 H) 6,92 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,10 -7,19 (m, 1 H) 7,24 -7,42 (m, 4 H) 7,93 (d, J=6,32 Hz, 2 H) 8,80 (d, J=6,06 Hz, 2 H). EM calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$: 360; obs.: (ESI⁺) [(M+H)⁺] 361,1.

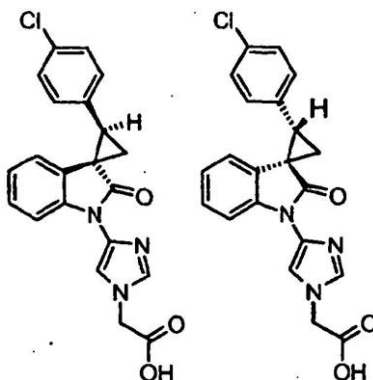
Ejemplo 79(1S,2R)- y (2R,1S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(piridín-3-ilmetil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



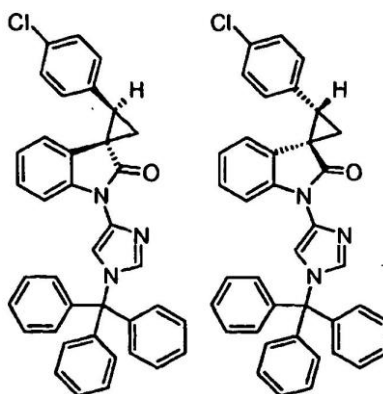
Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 78, partiendo de 3-bromometil-piridina (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$: 470; observado (M+H)⁺: 471,2. RMN-¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δppm 2,25 (dd, J=8,59, 1,77 Hz, 2 H) 3,31 (br. s., 1 H) 5,28 (d, J=3,03 Hz, 2 H) 6,12 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,71 -6,85 (m, 1 H) 7,03 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,12 -7,19 (m, 1 H) 7,21 -7,29 (m, 2 H) 7,30 -7,39 (m, 2 H) 7,86 -7,99 (m, 1 H) 8,40 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H).

Ejemplo 80

Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolinil]-1'-il)-1H-imidazol-1-il)acético

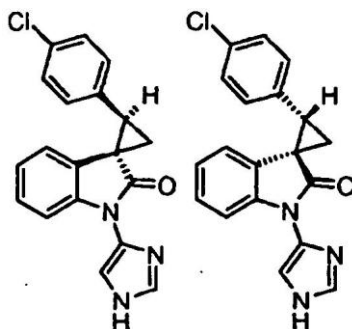


(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



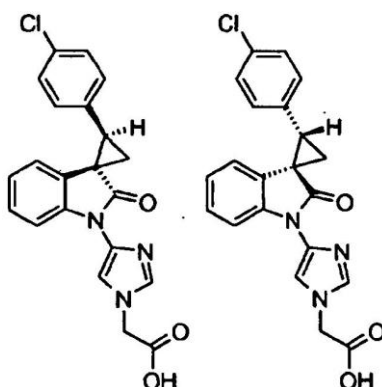
Se añadió 4-yodo-1-tritil-1H-imidazol (210 mg, 0,48 mmoles) a una suspensión racémica de (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (107 mg, 0,4 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se burbujeó un flujo constante de nitrógeno por la suspensión, calentándola simultáneamente a 40°C durante 15 minutos. Se añadió carbonato potásico (110 mg, 0,8 mmoles), yoduro de cobre (I) (12 mg, 15% molar) y N,N-dimetiletilendiamina (0,12 mmoles, 30% molar) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C y se mantuvo durante 21 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró, proporcionando el producto del título. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gradiente de elución: 5-10% de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando *trans*-2-(4-clorofenil)-1'-(1H-imidazol-4-tritil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona racémica (157 mg, 68%). CL/EM m/e calculado para C₃₈H₂₈ClN₃O: 577; observado (M+H)⁺: 578,2. EM calc. para C₃₈H₂₈ClN₃O: 578; obs. (ESr) [(M+H)⁺] 579,3.

(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(1H-imidazol-4-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



A una solución racémica de (1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)spiro[ciclopropano-13'-indolín]-2'-ona (115 mg, 0,2 mmoles) en DCM (2 ml) y agua (0,5 ml) se añadió TFA (0,1 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en solución acuosa sat. de NaHCO₃, se extrajo con DCM (3x10 ml), se secó y se concentró, proporcionando el producto del título. El residuo se disolvió en 2 ml de DMF. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título en forma de polvos blancos (60 mg, 89%). CL/EM m/e calculado para C₁₉H₁₄ClN₃O: 335; observado (M+H)⁺: 336,1. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 2,13 (dd, J=9,09,5,05 Hz, 1 H) 2,42 (dd, J=8,08, 4,80 Hz, 1 H) 3,23(t, J=8,72 Hz, 1 H) 6,20 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,81 (t, J=7,20 Hz, 1 H) 7,16 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,30 -7,45 (m, 5H) 7,66 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H). EM calc. para C₁₉H₁₄ClN₃O: 335; obs.: (ESI⁺) [(M+H)⁺] 336,3.

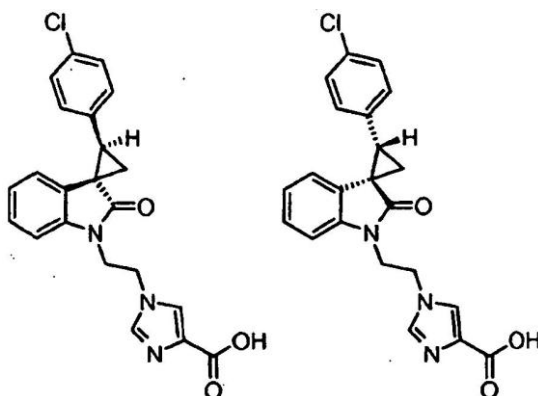
Síntesis de ácidos (1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-1H-imidazol-1-il)acético



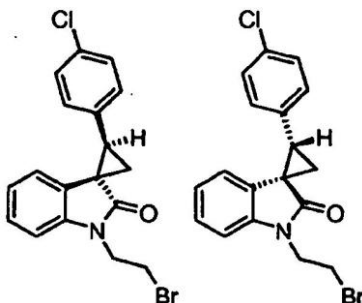
- 5 A una mezcla racémica de (1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-((1H-imidazol-4-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (0,4 mmoles, 134 mg), metil-bromoacetato (61,2 mg, 0,4 mmoles) y 5 mg de TEBA (0,008 mmoles) en 2 ml de DCM se añadió KOH al 50% (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A continuación, la mezcla se concentró bajo presión reducida y se acidificó a pH~4. El residuo se disolvió en 2 ml de DMF. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título en forma de polvos blancos (113 mg, 68%). CL/EM m/e calculado para $C_{21}H_{16}ClN_3O_3$: 393; observado $(M+H)^+$: 394,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,05 -2,16 (m, 1 H) 2,39 (dd, $J=7,96$, 4,93 Hz, 1 H) 3,20 (t, $J=8,72$ Hz, 1 H) 4,97 (s, 2 H) 6,18 (d, $J=7,07$ Hz, 1 H) 6,79 (t, $J=7,20$ Hz, 1 H) 7,06 -7,22 (m, 1 H) 7,38 (s, 4 H) 7,54(d, $J=1,01$ Hz, 1 H) 7,69 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,74 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H). EM calc. para $C_{21}H_{16}ClN_3O_3$: 393; obs.: (ESI^+) $[(M+H)^+]$ 394,3.

Ejemplo 81

- 15 Ácidos (1S,2R)- y (1R,2S)-1'-((2-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)etil)-1H-imidazol-4-carboxílico



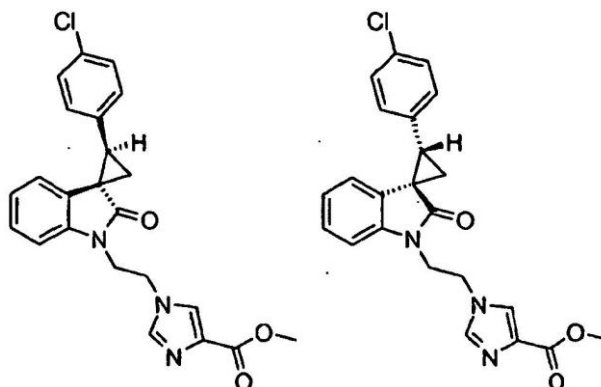
- 20 Síntesis de (1S,2R)- y (1R,2S)-1'-((2-bromoetil)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



- 25 A una solución de (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (173 mg, 0,64 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió KHMDS (0,5 M, 1,4 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante media hora antes de añadir dibromuro de etileno (300 mg, 1,6 mmoles). La mezcla se calentó a 50°C y se agitó a esta temperatura durante 14 horas. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml), se secó y se

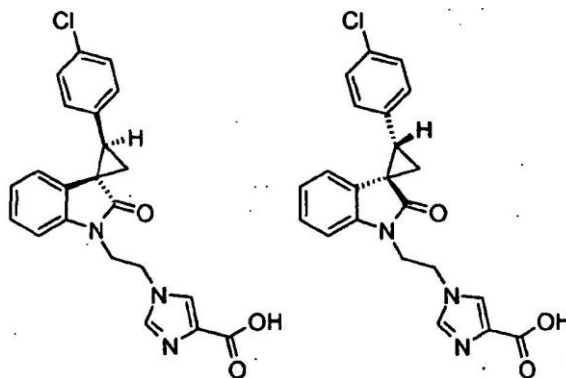
concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gradiente de elución: 5-10% de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco (98 mg, 41%). CL/EM m/e calculado para $C_{18}H_{15}BrClNO$: 375; observado $(M+H)^+$: 376.

5 **Síntesis de (1S,2R)- y (1R,2S)-metil-1-((2-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)etil)-1H-imidazol-4-carboxilato**



10 A una solución de metil-imidazol-4-carboxilato (100 mg, 0,2 mmoles) en 1 ml de DMF anhidro se añadió NaH (disp. al 60%) (8,8 mg, 0,22 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a dicha temperatura. A la mezcla se añadió una solución racémica de (1R,2S)- y (1S,2R)-1'-((2-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (75,2 mg, 0,2 mmoles) en 1 ml de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Se agruparon las capas orgánicas y se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco (30 mg, 35%). CL/EM m/e calculado para $C_{23}H_{10}ClN_3O_3$: 421; observado $(M+H)^+$: 422.3.

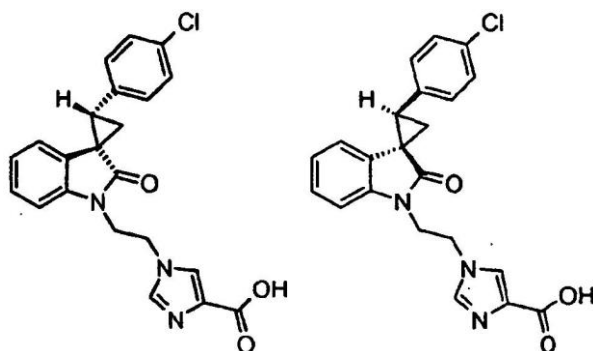
20 **Síntesis de ácidos (1S,2R)- y (1R,2S)-1-((2-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)etil)-1H-imidazol-4-carboxílico**



25 A una solución de metil-1-((2-(1S,2R)-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)etil)-1H-imidazol-4-carboxilato y metil-1-((2-(1R,2S)-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)etil)-1H-imidazol-4-carboxilato (0,07 mmoles) en metanol (2 ml) y agua (1 ml) se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (18 mg, 0,4 mmoles) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas hasta consumirse el material de partida. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se acidificó a $pH \sim 3$. El residuo se disolvió en 2 ml de DMF. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título en forma de polvos blancos (26 mg, 88 %). CL/EM m/e calculado para $C_{21}H_{18}ClN_3O_3$: 407; observado $(M+H)^+$: 408,8. $RMN-^1H$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,10 (dd, $J=28,17, 8,46$ Hz, 2 H) 3,10 (s, 1 H) 4,31 (s, 2 H) 4,86 (s, 2 H) 6,05 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 6,90 -7,45 (m, 6 H) 7,86 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H).

Ejemplo 82

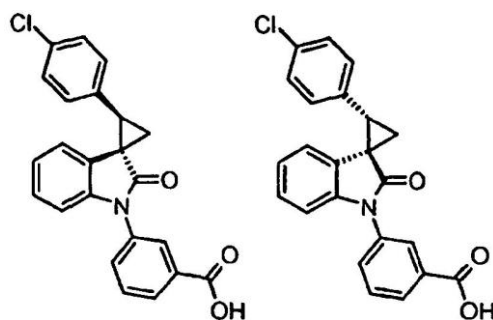
35 **Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-1-((2-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)etil)-1H-imidazol-4-carboxílico**



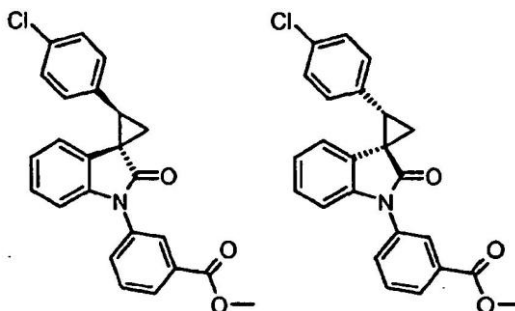
Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 81, partiendo de metilimidazol-4-carboxilato, dibromuro de etileno (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{22}H_{18}ClN_3O_3$: 407; observado $(M+H)^+$: 408,8. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,25 (dd, $J=8,59,1,77$ Hz, 2 H) 3,31 (br. s., 1 H) 5,28 (d, $J=3,03$ Hz, 2 H) 6,12 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 6,71 -6,85 (m, 1 H) 7,03 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 7,12 -7,19 (m, 1 H) 7,21 -7,29 (m, 2H) 7,30 -7,39 (m, 2 H) 7,86 -7,99 (m, 1 H) 8,40 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H) 8,74 (d, $J=5,31$ Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H).

Ejemplo 83

Ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)benzoico

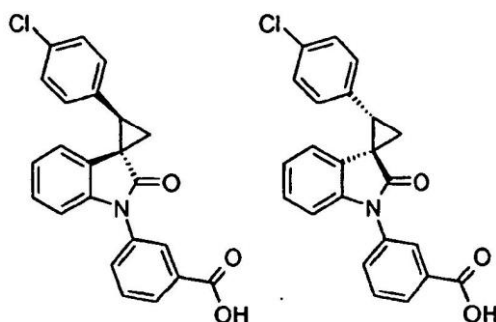


Síntesis de (1S,2R)- y (1R,2S)-metil-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)benzoato



Se cargó un tubo de Schlenk con CuI (9,6 mg, 0,05 mmoles, 5,0% molar), mezcla racémica de (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (270 mg, 1,0 mmol) y K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmoles), se evacuó y se rellenó con argón. Se añadieron N,N'-dimetiletilendiamina (11 ml, 0,10 mmoles, 10% molar), 3-yodobenzoato de etilo (278,8 mg, 1,01 mmoles) y acetonitrilo (1,5 ml) bajo argón. El tubo de Schlenk se selló con una válvula de Teflon y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 23 horas. Se comprobó la finalización de la reacción mediante HPLC. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gradiente de elución: 5-10% de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título en forma de polvos amarillos (290 mg, 72%). CL/EM m/e calculado para $C_{24}H_{18}ClNO_3$: 403; observado $(M+H)^+$: 404,1.

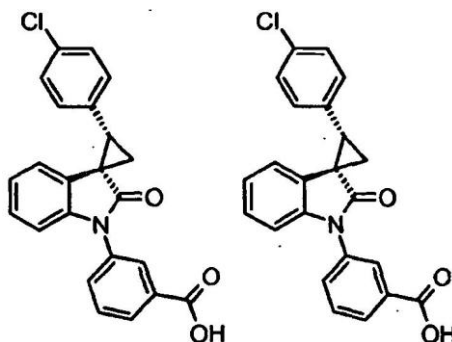
Síntesis de ácido (1S,2R)- y (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)benzoico



A una solución de metil-3-((1S,2R)-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1-il)benzoato y metil-3-((1R,2S)-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1-il)benzoato (50 mg) en 1 ml de metanol se añadió 0,1 ml de agua, seguido de hidróxido de litio (10 mg). La mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. Se comprobó la finalización de la reacción mediante HPLC. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 2 ml de DMF. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título en forma de polvos blancos. (11 mg) CL/EM m/e calc. para $C_{23}H_{16}ClNO_3$: 389; observado $(M+H)^+$: 390,1. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,14 (dd, J=9,09, 5,05 Hz, 1 H) 2,41 (dd, J=8,08, 5,05 Hz, 1 H) 3,25(t, J=859 Hz, 1 H) 6,19 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 6,77 -6,86 (m, 2 H) 7,12 5 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,36 -7,46 (m, 4 H) 7,72 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,76 -7,85 (m, 1 H) 8,01 -8,09 (m, 2 H).

Ejemplo 84

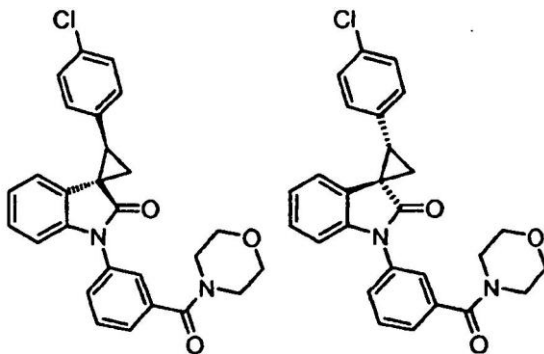
Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-(-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1-il)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 81, partiendo de metil-etil-3-yodobenzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{23}H_{16}ClNO_3$: 389; observado $(M+H)^+$: 390,1. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,31 -2,42 (m, 2 H) 3,42 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 6,88 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,15 (t, J=7,20 Hz, 1 H) 7,22 -7,28 (m, 1 H) 7,28 -7,36 (m, 3 H) 7,36 -7,41 (m, 2 H) 7,60 -7,70 (m, 2 H) 7,86 (s, 1 H) 7,93 -8,00 (m, 1 H) 13,24 (br. s, 1 H).

Ejemplo 85

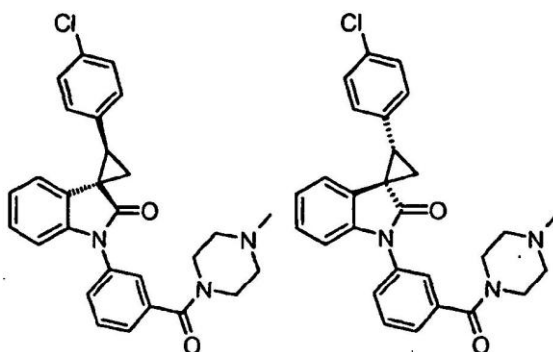
(1S,2S)- y (1R,2R)-2-(4-Clorofenil)-1'-(3-(morfolín-4-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Una mezcla de ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)benzoico (117 mg, 0,3 mmoles), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (145 mg, 0,45 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (154 ml, 0,9 mmoles) y morfolina (79 ml, 0,9 mmoles) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el producto deseado en forma de un sólido blanco (83 mg, 60%). CL/EM m/e calculado para $C_{27}H_{23}ClN_2O_3$: 458, observado $(M+H)^+$: 459,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,23 -2,31 (m, 2 H) 3,28 -3,32 (m, 1 H) 3,77 (br. s., 8 H) 6,16 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,81 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,11 -7,19 (m, 1 H) 7,26 -7,33 (m, 2 H) 7,33 -7,38 (m, 2 H) 7,56 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,60 -7,67 (m, 2 H) 7,68 -7,76 (m, 1 H).

Ejemplo 86

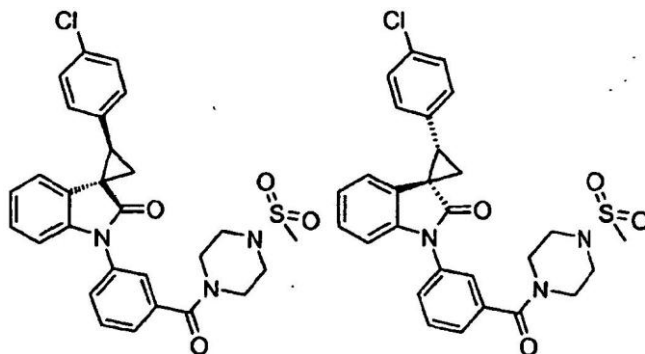
(1S,2S)- y (1R,2R)-2-(4-Clorofenil)-1'-(3-(4-metilpiperazín-1-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 85, partiendo de 1-metilpiperazina, metil-3-yodobenzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{28}H_{26}ClN_3O_2$: 471; observado $(M+H)^+$: 472,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,22 -2,35 (m, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 3,35 -3,39 (m, 1 H) 6,17 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,83 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,13 -7,21 (m, 1 H) 7,27 -7,33 (m, 2 H) 7,34 -7,40 (m, 2 H) 7,60 -7,65 (m, 1 H) 7,68 -7,80 (m, 3 H).

Ejemplo 87

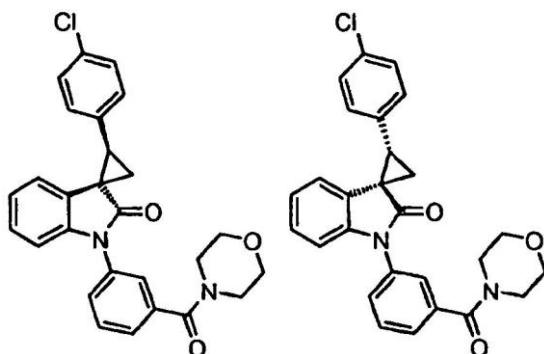
(1S,2S)- y (1R,2R)-2-(4-Clorofenil)-1'-(3-(4-metilsulfonyl)piperazín-1-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 85, partiendo de 1-metanosulfonyl-piperazina, metil-3-yodobenzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{28}H_{26}ClN_3O_4S$: 535; observado $(M+H)^+$: 536,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,22 -2,36 (m, 2 H) 2,90 (s, 3 H) 3,35 -3,39 (m, 1 H) 3,58 -4,01 (m, 8 H) 6,16 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,82 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,16 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,27 -7,40 (m, 4 H) 7,58 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,62 -7,79 (m, 3 H).

Ejemplo 88

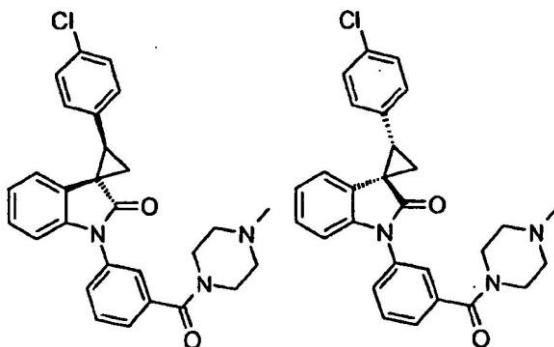
(1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-Clorofenil)-1'-(3-(morfolín-4-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 85, partiendo de morfolina, metil-3-yodobenzoato (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-13'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{27}H_{23}ClN_2O_3$: 458; observado $(M+H)^+$: 459,1. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm: 2,34 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 2,44 (dd, J=8,59, 5,05 Hz, 1 H) 3,35 -3,39 (m, 1 H) 3,67 (br. s., 8 H) 6,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,17 -7,26 (m, 2 H) 7,26 -7,36 (m, 5 H) 7,41 (s, 1 H) 7,46 -7,52 (m, 2 H) 7,64 (t, J=7,83 Hz, 1 H).

Ejemplo 89

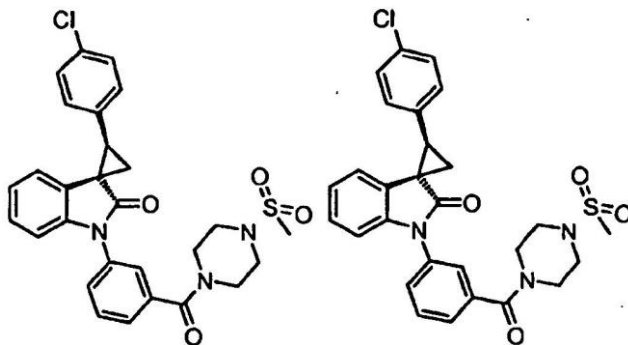
(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(3-(4-metilpiperazín-1-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 85, partiendo de 1-metilpiperazina, metil-3-yodobenzoato (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{28}H_{26}ClN_3O_2$: 471; observado $(M+H)^+$: 472,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,34 (dd, J=9,09, 5,05 Hz, 1 H) 2,43 (dd, J=8,59, 5,05 Hz, 1 H) 2,93 (s, 3 H) 3,17 (br. s., 4 H) 3,40 (t, J=8,84 Hz, 1 H) 3,62 (br. s., 4 H) 6,97 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,16 -7,25 (m, 2 H) 7,26 -7,38 (m, 5 H) 7,49 (s, 1 H) 7,55 (t, J=7,71 Hz, 2 H) 7,67 (t, J=7,83 Hz, 1 H).

Ejemplo 90

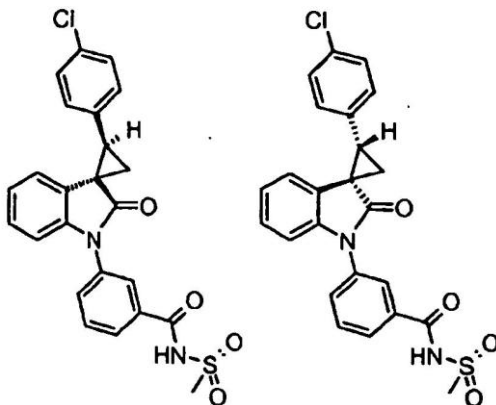
(1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-Clorofenil)-1'-(3-(4-(metilsulfonil)piperazín-1-carbonil)fenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 85, partiendo de 1-metanosulfonyl-piperazina, metil-3-yodobenzoato (disponible comercialmente), (1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{29}H_{19}ClN_3O_4S$: 535; observado $(M+H)^+$: 536,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,32 (dd, J=8,97, 4,93 Hz, 1 H) 2,43 (dd, J=8,72, 4,93 Hz, 1 H) 2,86 (s, 3 H) 3,20 (br. s., 4 H) 3,38 (t, J=8,84 Hz, 1 H) 3,71 (br. s., 4 H) 6,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,14 -7,24 (m, 2 H) 7,24 -7,36 (m, 5 H) 7,46 (s, 1 H) 7,47 -7,53 (m, 2 H) 7,64 (t, J=7,83 Hz, 1 H).

Ejemplo 91

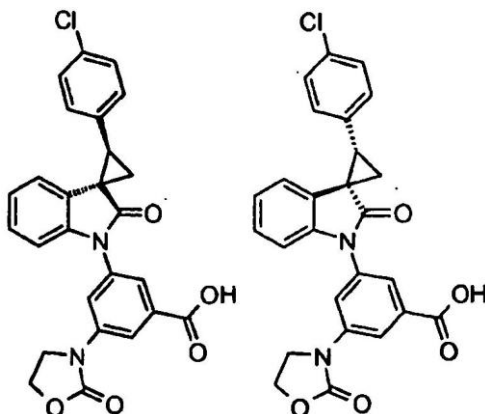
10 (1R,2R)- y (1S,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida



15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 85, partiendo de metanosulfonamida, metil-3-yodobenzoato (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{19}ClN_2O_4S$: 466; observado $(M+H)^+$: 467,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,31 -2,41 (m, 2 H) 3,37 (s, 3 H) 3,43 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 6,90 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,16 (t, J=7,33 Hz, 1 H) 7,25 (dd, J=7,83, 1,01 Hz, 1 H) 7,27 -7,35 (m, 3 H) 7,35 -7,43 (m, 2H) 7,62 -7,70 (m, 2 H) 7,94 -7,99 (m, 2 H) 12,24 (br. s., 1 H).

Ejemplo 92

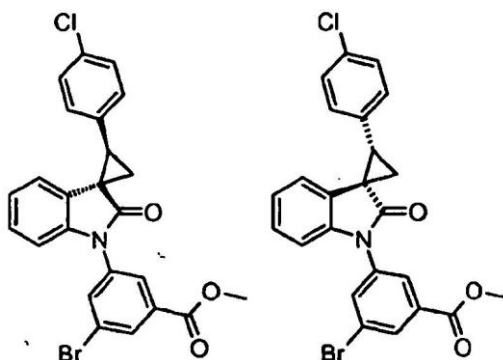
25 Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico



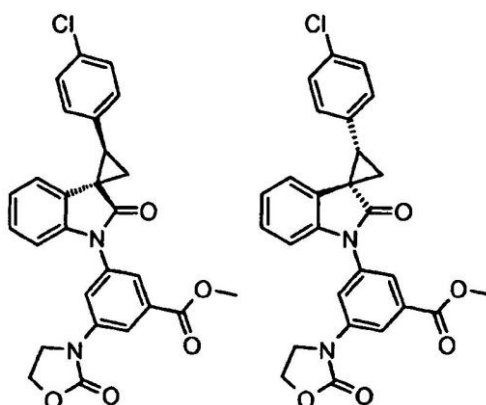
Síntesis de metil-éster de ácido 3-bromo-5-yodobenzoico

30 A una suspensión de ácido 3-bromo-5-yodobenzoico (6,5 g, 20 mmoles) en 25 ml de metanol se añadió $SOCl_2$ (1,14 ml, 40 mmoles) gota a gota a 0°C. A continuación, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a la temperatura ambiente durante 2 días. Los precipitados formados se recogieron mediante filtración, proporcionando el producto deseado en forma de sólido blanco (5,12 g, 75%). CL/EM m/e calculado para $C_8H_6BrIO_2$: 341; observado $(M+H)^+$: 342,2.

35

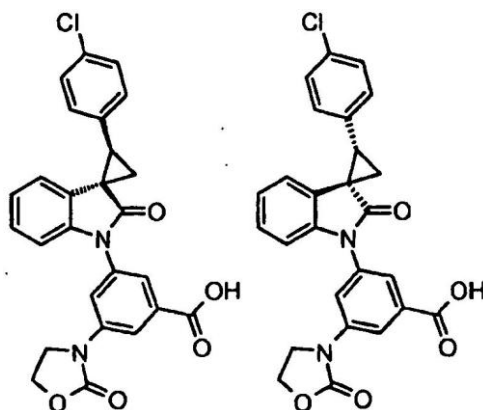
Síntesis de (1S,2S)- y (1R,2R)-metil-3-bromo-5-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)benzoato

Se cargó un tubo de Schlenk con CuI (214 mg, 1,124 mmoles, 20% mmolar), mezcla racémica de (1S,2S)- y (1R,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (1,50 g, 5,62 mmoles) y K₂CO₃ (2,30 g, 16,86 mmoles), se evacuó y se rellenó con argón. Se añadieron N,N'-dimetiletilendiamina (242 ml, 2,25 mmoles, 40% molar), metil-éster de ácido 3-bromo-5-yodobenzoico (2,30 g, 6,75 mmoles, 1,2 equiv.) y acetonitrilo (5 ml) bajo argón. El tubo de Schlenk se selló con una válvula de Teflon y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3 horas. Se comprobó la finalización de la reacción mediante HPLC. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gradiente de elución: 5% a 15 % de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título en forma de polvos blancos (1,3 g, 48%). CL/EM m/e calculado para C₂₄H₁₇BrClNO₃: 482; observado (M+H)⁺: 483.

Síntesis de mezcla racémica de metil-(1R,2R)- y (1S,2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoato

Una mezcla de (1S,2S)- y (1R,2R)-3-bromo-5-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)benzoato (120 mg, 0,25 mmoles), oxazolidín-2-ona (27 mg, 0,3 mmoles), CuI (10 mg, 20% mmolar), ácido dimetilamino-acético (11 mg, 40% mmolar) y K₂CO₃ (68 mg, 0,5 mmoles) en DMSO (5,0 ml) se agitó a 150°C bajo irradiación de microondas durante 1,5 horas. Se separó el precipitado mediante filtración y el filtrado se concentró, proporcionando el producto deseado en bruto (43 mg, 35%), que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

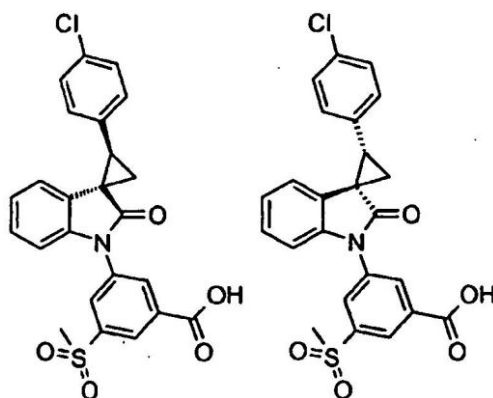
Síntesis de ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico



A una solución de (1S,2S)- y (1R,2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoato (43 mg, 0,088 mmoles) en MeOH (2 ml) y H₂O (0,2 ml) se añadió hidróxido de litio (18 mg, 0,44 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la CCF indicó que ya no se producía reacción. Se eliminó el metanol bajo presión reducida. Tras desactivar con HCl concentrado (3,0 N), la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron, proporcionando el producto en bruto. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el producto deseado en forma de sólido blanco (29 mg, 70%). CL/EM m/e calculado para C₂₆H₁₉ClN₂O₅: 474; observado (M+H)⁺: 475,1. RMN-¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δppm 2,22 -2,33 (m, 2 H) 3,35 -3,39 (m, 1 H) 4,22 (t, J=8,08 Hz, 2H) 4,56 (t, J=7,96 Hz, 2 H) 6,15 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 6,81 (t, J=7,20 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,15 (t, J=7,33 Hz, 1 H) 7,33 (q, J=8,51 Hz, 4 H) 7,91 (s, 1 H) 8,11 (t, J=2,02 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H).

Ejemplo 93

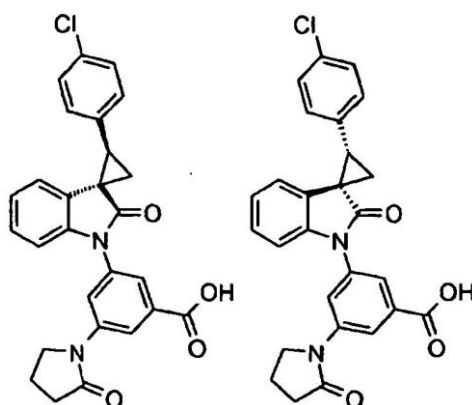
Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(metilsulfonil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 92, partiendo de sal sódica de ácido metanosulfínico, ácido 3-bromo-5-yodobenzoico (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para C₂₄H₁₈ClNO₅S: 467; observado (M+H)⁺: 468,1. RMN-¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δppm 2,27 -2,36 (m, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 3,38 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 6,18 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,85 (t, J=7,20 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,14 -7,23 (m, 1 H) 7,28 -7,40 (m, 4 H) 8,38 (t, J=1,89 Hz, 1 H) 8,49 (s, H) 8,62 (s, 1 H).

Ejemplo 94

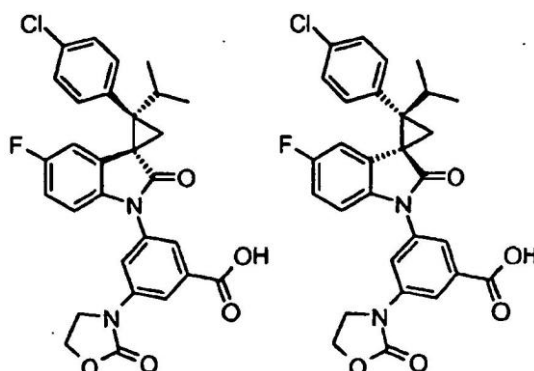
Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxopirrolidín-1-il)benzoico



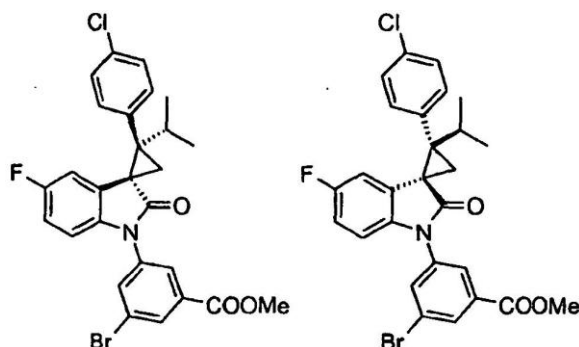
Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 92, partiendo de 2-pirrolidona, ácido 3-bromo-5-yodobenzoico (disponible comercialmente), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/E M m/e calc. para $C_{27}H_{21}ClN_2O_4$: 472; observado (M+H)⁺: 473.1, 2. RMN-¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δppm 2,18 -2,35 (m, 4 H) 2,67 (t, J=8,08 Hz, 2 H) 3,35 -3,39 (m, 1 H) 4,05 (t, J=7,07 Hz, 2 H) 6,16 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 6,82 (t, J=7,45 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,12 -7,20 (m, 1H) 7,34 (q, J=8,67 Hz, 4 H) 7,95 (s, 1 H) 8,20 (t, J=1.89 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H).

Ejemplo 95

Ácidos (1R,2R)- y (1S,2S)-3-(2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico



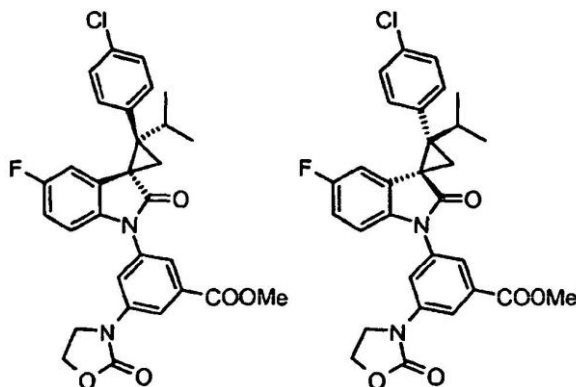
Síntesis de (1S,2S)- y (1R,2R)-metil-3-bromo-5-(2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)benzoato



Se introdujeron en un tubo de Schlenk bajo atmósfera de argón (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados según el Esquema 2 (0,33 g, 1 mmol) y metil-éster de ácido 3-bromo-5-yodobenzoico (0,409 g, 1,2 mmoles), CuI (20 mg), K₂CO₃ (0,276 g, 2 mmoles), y se disolvieron en acetonitrilo seco. La N,N'-dimetil-1,2-etanadiamina (21 ml) se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó a 80°C durante 14 horas. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash,

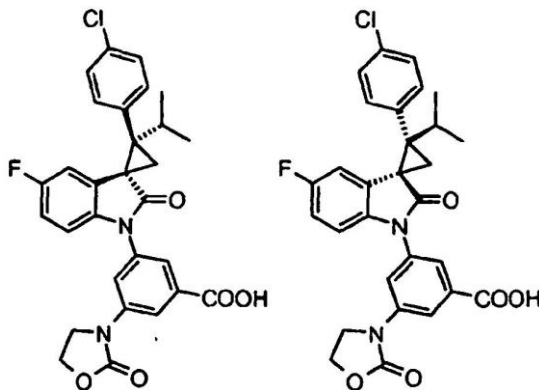
proporcionando el compuesto del título en forma de polvos blancos (0,444 g, 82%). CL/EM m/e calculado para $C_{27}H_{22}BrClFNO_3$: 541; observado $(M+H)^+$: 542.

Síntesis de (1R,2R)- y (1S,2S)-metil-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoato



Se introdujeron en un tubo de Schlenk bajo atmósfera de argón 3-bromo-5-((1S,2S)-2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)benzoato, 3-bromo-5-((1R,2R)-2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)benzoato (0,545 g, 1 mmol), 2-oxazolidona (0,105 g, 1,2 mmoles), CuI (20 mg) y K_2CO_3 (0,276 g, 2 mmoles) y se disolvieron en acetonitrilo seco. La N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (21 ml, 20% equiv.) se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó a 80°C durante 14 horas. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash, proporcionando el compuesto del título en forma de polvos blancos (0,40 g, 73%). CL/EM m/e calculado para $C_{30}H_{26}ClFN_2O_5$: 548; observado $(M+H)^+$: 549.5

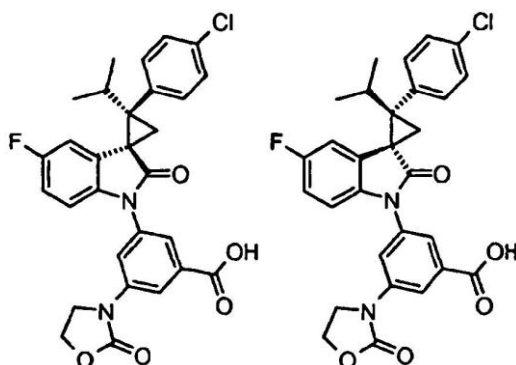
Síntesis de ácidos (1R,2R)- y (1S,2S)-3-(2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico



A una solución de (1R,2R)- y (1S,2S)-3-bromo-5-(2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-benzoato (27,4 mg) en metanol (2 ml) y agua (1 ml) se añadió LiOH·H₂O (18 mg, 0,4 mmoles) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas hasta consumirse el material de partida. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se acidificó a pH~3. Se recogieron los precipitados mediante filtración y se disolvieron en 2 ml de DMF. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco (15 mg). CL/EM m/e calculado para $C_{29}H_{24}ClFN_2O_5$: 534, observado $(M+H)^+$: 545.7. RMN-¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δppm 0,89 (dd, J=20,34, 6,69 Hz, 6 H) 2,21 -2,28 (m, 2 H) 2,89 -3,01 (m, 1H) 4,22 (t, J=8,08 Hz, 2 H) 4,55 (t, J=8,08 Hz, 2 H) 5,28 (dd, J=8,84, 2,27 Hz, 1 H) 6,65 (dd, J=8,34, 1,77Hz, 1 H) 6,80 -6,89 (m, 2 H) 7,19 (dd, J=8,34, 2,02 Hz, 1 H) 7,45 -7,54 (m, 2 H) 7,86 (s, 1 H) 8,09 (s, 1H) 8,22 (s, 1 H).

Ejemplo 96

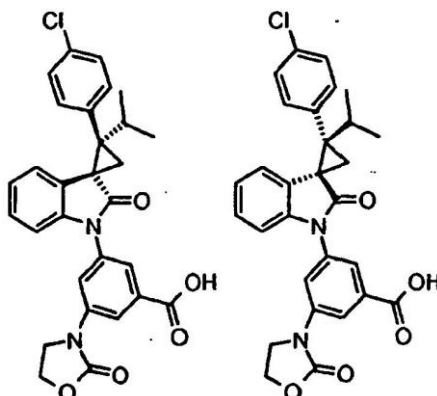
Ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-3-(2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 95, partiendo de 2-oxazolidona (disponible comercialmente), el metil-éster de ácido bromo-5-yodobenzoico preparado en el Ejemplo 92, (1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropilspiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{29}H_{24}ClFN_2O_5$: 534; observado $(M+H)^+$: 535,1. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,55 -0,61 (m, 3 H) 0,87 (s, 3 H) 2,11 -2,18 (m, 1 H) 2,28 -2,39 (m, 2 H) 4,07 -4,19 (m, 2 H) 4,42 -4,52 (m, 2 H) 6,84 -6,98 (m, 1 H) 7,07 -7,15 (m, 1 H) 7,23 (d, $J=834$ Hz, 1 H) 7,32 -7,42 (m, 1 H) 7,52 (d, $J=9,35$ Hz, 1 H) 7,64 (br. s., 1 H) 7,79 (br. s., 1 H) 8,11 (br. s., 1 H).

Ejemplo 97

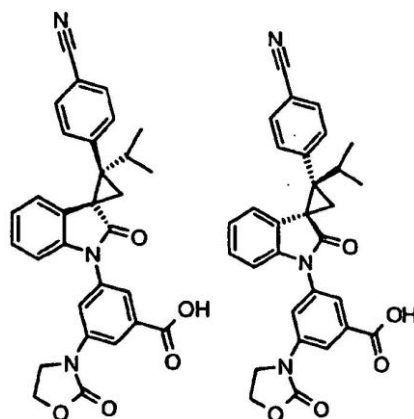
Ácidos (1R,2R)- y (1S,2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 95, partiendo de 2-oxazolidona (disponible comercialmente), el metil-éster de ácido bromo-5-yodobenzoico preparado en el Ejemplo 92, (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-clorofenil)-2-isopropil-spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{29}H_{25}ClN_2O_5$: 516; observado $(M+H)^+$: 516,1. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77 (d, 3 H) 0,85 (d, 3 H) 2,10 -2,16 (m, 1 H) 2,18 -2,25 (m, 1 H) 2,81 -2,97 (m, 1 H) 4,17 (t, 2 H) 4,50 (t, 2 H) 5,49 (d, 1 H) 6,64 (d, 1 H) 6,71 (t, 1 H) 6,86 (d, 1 H) 7,10 (t, 1 H) 7,22 (d, 1 H) 7,45 -7,62 (m, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H).

Ejemplo 98

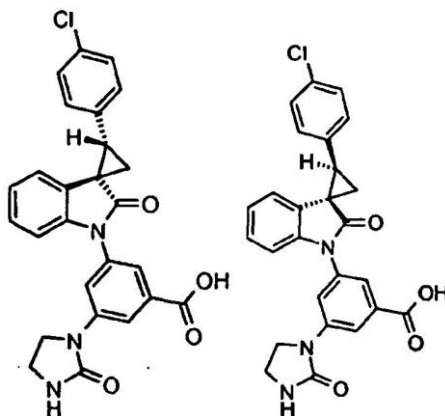
Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-(2-(4-cianofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 95, partiendo de 2-oxazolidona (disponible comercialmente), el metil-éster de ácido bromo-5-yodobenzoico preparado en el Ejemplo 92, (1R,2R)- y (1S,2S)-4-(2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]benzonitrilo preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{33}H_{25}IN_3O_5$: 507; observado $(M+H)^+$: 508,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,78 (d, 3 H) 0,86 (d, 3 H) 2,14 -2,21 (m, 1 H) 2,23 -2,33 (m, 1H) 2,85 -3,02 (m, 1 H) 4,10 -4,24 (m, 2 H) 4,50 (t, 2 H) 5,43 (d, 1 H) 6,68 (t, 1 H) 6,79 -6,89 (m, 2 H) 7,11 (t, 1 H) 7,61 (d, 2 H) 7,70 (d, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 7,94 -8,02 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 13,45 (s, 1 H).

Ejemplo 99

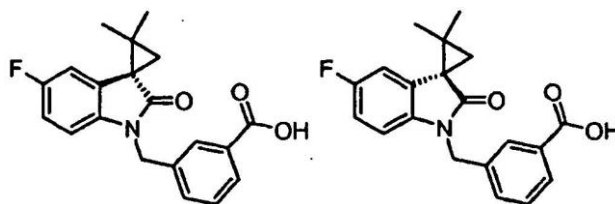
Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxoimidazolidín-1-il)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 92, partiendo de etilén-urea (disponible comercialmente), el metil-éster de ácido bromo-5-yodobenzoico preparado en el Ejemplo 92, (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-clorofenil)-2-isopropil-spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{26}H_{20}ClN_3O_4$: 473; observado $(M+H)^+$: 474,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,14 (dd, $J=9,22$, 4,93 Hz, 1 H) 2,41 (dd, $J=7,96$, 4,67 Hz, 1 H) 3,22 -3,28 (m, 1 H) 3,43 -3,49 (m, 1 H) 3,92 -3,98 (m, 1 H) 6,19 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 6,80 (t, $J=7,71$ Hz, 1 H) 6,85 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,12 (t, $J=8,34$ Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,42 (q, $J=8,59$ Hz, 3 H) 7,64 (s, 1 H) 7,99 (t, $J=2,02$ Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H).

Ejemplo 100

Ácidos (R)- y (S)-3-((5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Síntesis de 5-fluoro-3-(propán-2-ilidén)indolín-2-ona

Una mezcla de 5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,84 g, 20 mmoles), acetona (2,2 ml, 30 mmoles) y piperidina (0,8 ml, 8 mmoles) en metanol (100 ml) se calentó bajo reflujo durante 16 horas. A continuación, se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente. Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con metanol (20 ml) y se secó al vacío, proporcionando 5-fluoro-3-isopropilidén-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,6 g, 68%) en forma de unos polvos.

Síntesis de (R)- y (S)-5'-fluoro-2,2-dimetil-spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona

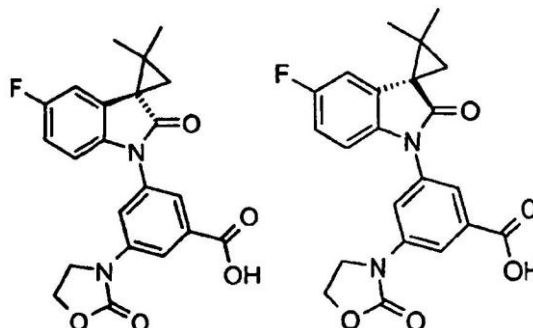
Una solución de NaH (al 60%) (0,6 g, 15 mmoles) y yoduro de trimetil-sulfoxonio (3,3 g, 15 mmoles) en dimetil-sulfóxido (30 ml) se agitó durante 30 minutos a 25°C. A continuación, se añadió gota a gota durante 20 minutos una solución de 5-fluoro-3-isopropilidén-1,3-dihidroindol-2-ona (2,6 g, 13,6 mmoles) en tetrahidrofurano seco (30 ml). Tras agitar durante 1 hora a 25°C y durante 1 hora a 50°C, la solución de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con éter (3x100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó a partir de éter, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco (2,39 g, 85%).

Síntesis de metil-(R)- y (S)-3-((5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoato

Se añadió metil-éster de ácido 3-bromometil-benzoico (610 mg, 2,68 mmoles) a una suspensión de carbonato de cesio (1,2 g, 3,66 mmoles) y (R)- y (S)-5'-fluoro-2,2-dimetilspiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (500 mg, 2,44 mmoles) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 25°C. A continuación, se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml), se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de polvos blancos (850 mg, 98%).

Síntesis de ácido 3-((5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

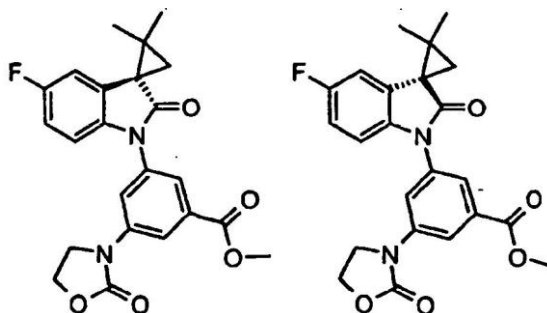
Una mezcla de (R)- y (S)-3-((5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoato (850 mg, 2,4 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) e hidróxido sódico al 30% en agua (5 ml) se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se neutralizó con solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. Purificación mediante el sistema automático flash de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, controlador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua) proporcionó el compuesto del título (410 mg, 50%) en forma de sólido blanco: CL/EM m/e calculado para $C_{20}H_{18}FNO_3$ (M+H)⁺: 340,37; observado: 340,2; CL/EM m/e calculado para $C_{20}H_{18}FNO_3$: 339; observado (M+H)⁺: 340,1. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 1,37 (s, 3 H) 1,48 (s, 3 H) 1,76 (d, J=4,29 Hz, 1 H) 1,88 (d, J=4,29Hz, 1 H) 5,04 (dd, 2 H) 6,91 -7,08 (m, 2 H) 7,17 (dd, J=9,35, 2,53 Hz, 1 H) 7,44 -7,57 (m, 2 H) 7,80-7,93(m,2H) 12,99(s,1 H).

Ejemplo 101**Ácidos (R)- y (S)-3-(5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico****Síntesis de metil-3-bromo-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoato**

Una suspensión de metil-éster de ácido 3-bromo-5-yodobenzoico (682 mg, 2 mmoles), oxazolidín-2-ona (191 mg, 2,2 mmoles), CuI (76 mg, 0,4 mmoles), carbonato potásico (545 mg, 4 mmoles) y N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina (86 µl,

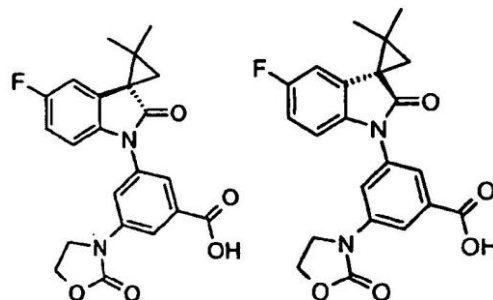
0,8 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) se agitó durante 16 horas a 90°C. Se separó el precipitado mediante filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando metil-éster de ácido 3-bromo-5-(2-oxo-oxazolidín-3-il)benzoico (480 mg, 80%), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

5 **Síntesis de (R)- y (S)-metil-3-(5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoato**



- 10 Una suspensión de (R)- y (S)-5'-fluoro-2,2-dimetil-spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (2 mmoles) (preparada tal como en el Ejemplo 100), metil-3-bromo-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoato (682 mg, 2 mmoles), CuI (76 mg, 0,4 mmoles), carbonato potásico (545 mg, 4 mmoles) y N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina (86 µl, 0,8 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) se agitó durante 16 horas a 90°C. Se separó el precipitado mediante filtración y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de polvos blancos (480 mg, 80%), que se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

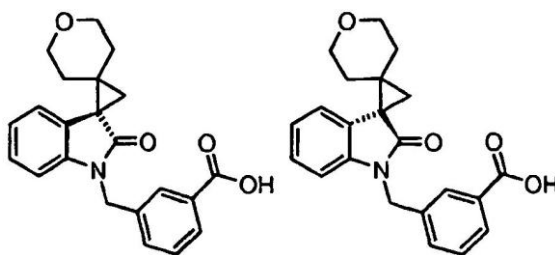
15 **Síntesis de ácidos (R)- y (S)-3-(5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico**



- 20 Una mezcla de (R)- y (S)-metil-3-(5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoato (850 mg, 2,4 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) e hidróxido sódico al 30% en agua (5 ml) se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se neutralizó con solución acuosa 2N de ácido clorhídrico, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. Purificación mediante el sistema automático flash de Waters (columna: Xterra 30 mm x 100 mm, controlador de muestras 2767, bomba 2525, detector: ZQ mass y UV 2487, sistema de solventes: acetonitrilo y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua) proporcionó el compuesto del título (410 mg, 50%) en forma de sólido blanco: CL/EM m/e calculado para C₂₀H₁₈FNO₃: 340; observado (M+H)⁺: 340. RMN-¹H (400 MHz, MeOD) δppm 1,50 (s, 3 H) 1,57 (s, 3 H) 1,86 (d, J=4,29 Hz, 1 H) 1,93 (d, J=4,55Hz, 1 H) 4,22 (t, J=7,96 Hz, 2 H) 4,56 (t, J=7,96 Hz, 2 H) 6,86 -6,94 (m, 1 H) 6,94 -7,02 (m, 1 H) 7,06 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,03 (br. s., 1 H) 8,25 (br. s., 1 H).

Ejemplo 102

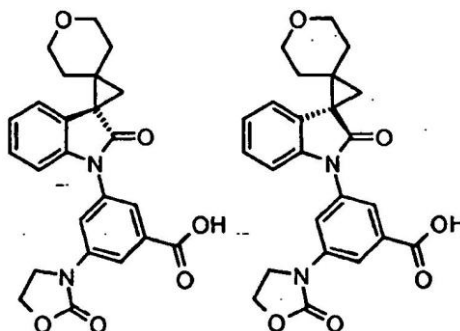
- 35 **Ácidos (R)- y (S)-3-[(2-oxo-2'',3'',5'',6''-tetrahydro-dispiro[indol-3,1'-ciclopropano-2',4''-pirán]-1(2H)-il)metil]benzoico**



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 100, partiendo de metil-(3-bromometil)-benzoato, 4-metilén-tetrahidro-pirano e isatina (disponible comercialmente) según el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{22}H_{21}NO_4$: 363; observado $(M+H)^+$: 364,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 -1,76 (m, 1 H) 1,76 -1,81 (m, 1 H) 1,88 -2,04 (m, 3 H) 2,09-2,16 (m, 1H) 3,21 -3,29 (m, 1 H) 3,42 -3,46 (m, 1 H) 3,54 -3,66 (m, 2 H) 4,99 (d, 1 H) 5,12 (d, 1 H) 6,95 -7,04 (m, 2 H) 7,19 (t, 2 H) 7,48 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,57 (d, 1H) 7,84 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1H) 12,98 (d, J=2,27 Hz, 1 H).

10 Ejemplo 103

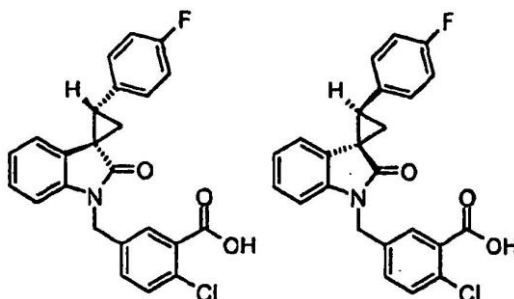
Ácidos (R)- y (S)-3-(2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il)-5-(2-oxo-2'',3'',5'',6''-tetrahidro-dispiro[indol-3,1'-ciclopropano-2',4''-pirán]-1(2H)-il)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 101, partiendo de metil-3-bromo-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoato, preparado tal como en el Ejemplo 101, 4-metilén-tetrahidro-pirano e isatina (disponible comercialmente) según el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{22}N_2O_6$: 434; observado $(M+H)^+$: 434,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,72 -1,80 (m, 1 H) 1,83 (d, J=4,29 Hz, 1 H) 1,91 -2,01 (m, 3 H) 2,06 -2,16 (m, 1 H) 3,36 -3,44 (m, 1 H) 3,50 -3,56 (m, 1 H) 3,58 -3,65 (m, 2 H) 4,13 -4,21 (m, 2 H) 4,48 (t, J=7,96 Hz, 2 H) 6,90 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,07 (t, 1 H) 7,23 (t, 1 H) 7,29 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1H) 7,92 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 13,40 (s, 1 H).

25 Ejemplo 104

Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-2-cloro-5-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

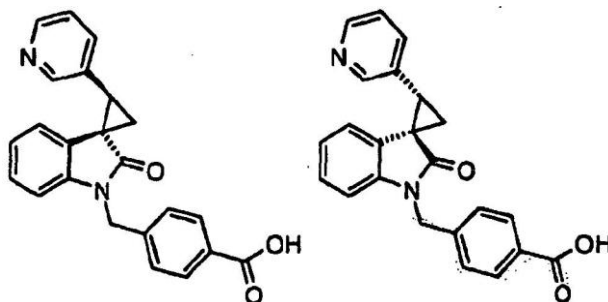


Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-2-cloro-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1S,2S)- y (1R,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{17}ClFNO_3$: 421; observado $(M+H)^+$: 422,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,22 -2,29 (m, 1H) 2,32 (dd, J=8,34, 4,80 Hz, 1H) 3,29 -3,32 (m, 1 H) 4,81-4,98 (m, 2 H) 6,96 -7,00

(m, 1 H) 7,02 -7,14 (m, 3 H) 7,17 -7,23 (m, 2 H) 7,32 (dd, J=8,46,5,68 Hz, 2 H) 7,37 (dd, J=8,34, 2,27 Hz, 1H) 7,50 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 13,46 (br.s., 1 H).

Ejemplo 105 (de referencia)

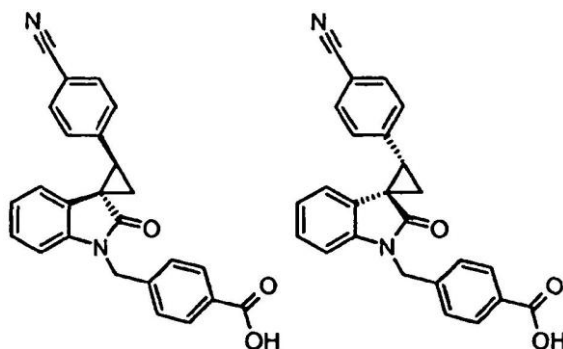
Ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-4-((2'-oxo-2-(piridín-3-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-éster de ácido 4-bromometilbenzoico (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(piridín-3-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{13}H_{18}ClN_2O_3$: 370; observado $(M+H)^+$: 371,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,14 -2,23 (m, 1 H) 3,30 (t, 1 H) 5,10 (s, 2 H) 6,14 (d, 1 H) 6,70(t, 1 H) 6,93 (d, 1 H) 7,10 (to 1 H) 7,45 (d, 2 H) 7,57 -7,65 (m, 1 H) 7,93 (d, 2 H) 8,06 (d, 1 H) 8,61 (d, 1H) 8,71 (s, 1 H).

Ejemplo 106

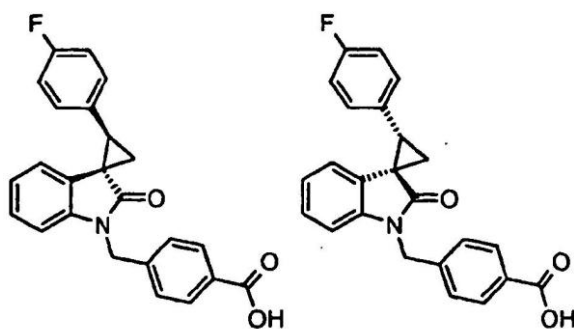
Ácidos (1S,2R)- y (1R,2S)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-éster de ácido 4-bromometilbenzoico (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-4-(2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2-il)benzonitrilo preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{18}ClN_2O_3$: 394; observado $(M+H)^+$: 395,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,11 -2,20 (m, 1H) 2,43 -2,50 (m, 1H) 5,10 (s, 2 H) 6,16 (d, 1 H) 6,70 (t, 1 H) 6,92 (d, 1 H) 7,08 (t, 1 H) 7,43 (d, 2 H) 7,55 (d, 2 H) 7,80 (d, 2 H) 7,93 (d, 2 H).

Ejemplo 107

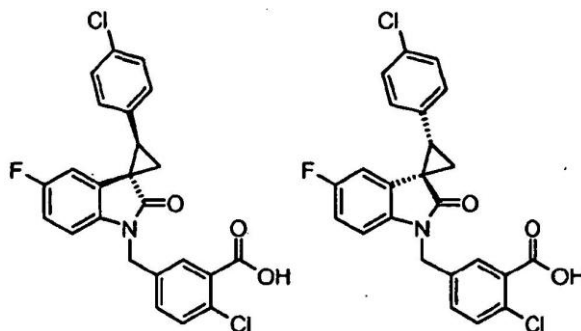
Ácidos (1R,2S)- y (1R,2S)-4-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-éster de ácido 4-bromometilbenzoico (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-fluorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{18}FNO_3$: 387; observado $(M+H)^+$: 388,1. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,05 -2,14 (m, 1 H) 2,30 -2,40 (m, 1H) 3,21 (t, 2 H) 5,09 (s, 2H) 6,10 (d, 1 H) 6,70 (t, 1 H) 6,92 (d, 1 H) 7,07 (t, 1 H) 7,11 -7,20 (m, 2 H) 7,31 -7,38 (m, 2 H) 7,44 (d, 2 H) 7,93 (d, 2 H).

Ejemplo 108

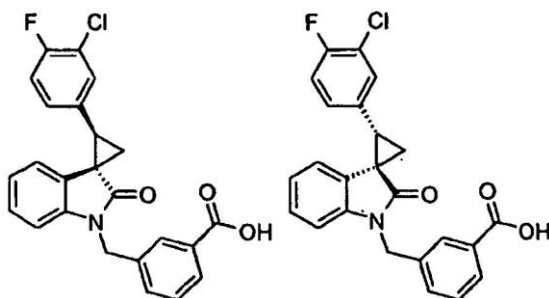
Ácidos (1S,2R)- y (1R,2S)-2-cloro-5-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-2-cloro-(3-bromometil)-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-5'-fluorospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{16}Cl_2FNO_3$: 455; observado $(M+H)^+$: 456,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,15 (dd, $J=9,09, 4,80$ Hz, 1 H) 2,46 -2,50 (m, 1 H) 3,25 (t, $J=8,59$ Hz, 1 H) 5,05 (s, 2 H) 6,00 (dd, $J=8,97, 1,89$ Hz, 1 H) 6,91 -6,98 (m, 2 H) 7,33 -7,42 (m, 4 H) 7,44 -7,49 (m, 1 H) 7,52 -7,57 (m, 1 H) 7,73 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 13,47 (br. s., 1 H).

Ejemplo 109

Ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico

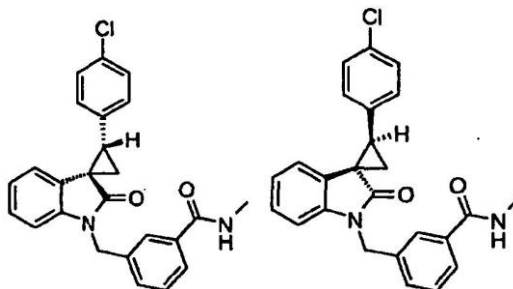


Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, partiendo de metil-éster de ácido 3-bromometilbenzoico (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(3-cloro-4-fluorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{17}ClFNO_3$: 421; observado $(M+H)^+$: 422,2.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 2,04 -2,15 (m, 1 H) 2,40 -2,49 (m, 1 H) 3,21 (t, 1 H) 5,09 (s, 2 H) 6,18 (d, 1 H) 6,75 (t, 1 H) 6,96 (d, 1 H) 7,06 -7,14 (m, 1 H) 7,29 -7,39 (m, 2 H) 7,46 -7,53 (m, 1 H) 7,56 -7,65 (m, 2 H) 7,82 -7,93 (m, 2 H) 13,03 (s, 1 H).

5 Ejemplo 110

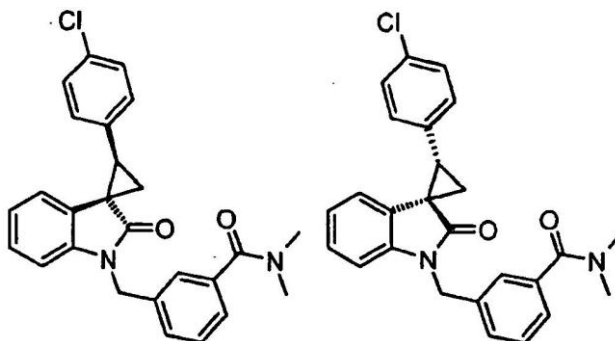
(1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-metilbenzamida



10 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de metil-éster de ácido 3-bromometilbenzoico (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para C₂₅H₂₁ClN₂O₂: 416; observado (M+H)⁺: 417,1. RMN-¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δppm 2,24 (d, J=8,84 Hz, 2 H) 2,93 (s, 3 H) 3,27 -3,39 (m, 1 H) 5,13 (s, 2 H) 6,09 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,73 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,03 -7,13 (m, 1 H) 7,21 -7,28 (m, 2 H) 7,29 -7,38 (m, 2 H) 7,41 -7,50 (m, 1 H) 7,50 -7,56 (m, 1 H) 7,72 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1H). EM calculado para C₂₅H₂₁N₂O₂: 381; observado: (ESI⁺) [(M+H)⁺] 382.

20 Ejemplo 111

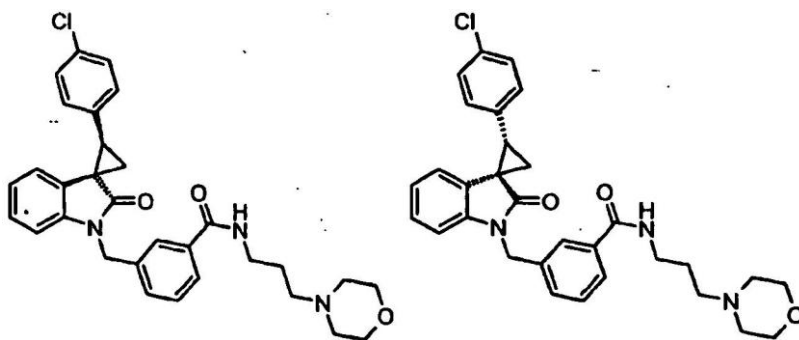
(1S,2R)- y (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N,N-dimetilbenzamida



25 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de metil-éster de ácido 3-bromometilbenzoico, dimetilamina, metilamina (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para C₂₉H₂₇ClN₂O₂: 470; observado (M+H)⁺: 471,2. RMN-¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δppm 2,15 -2,24 (m, 2 H) 2,90 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 3,21 -3,35 (m, 1H) 5,09 (s, 2 H) 6,05 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,69 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,01 -7,10 (m, 1 H) 7,19 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,25 -7,38 (m, 4 H) 7,40 -7,49 (m, 2 H).

30 Ejemplo 112

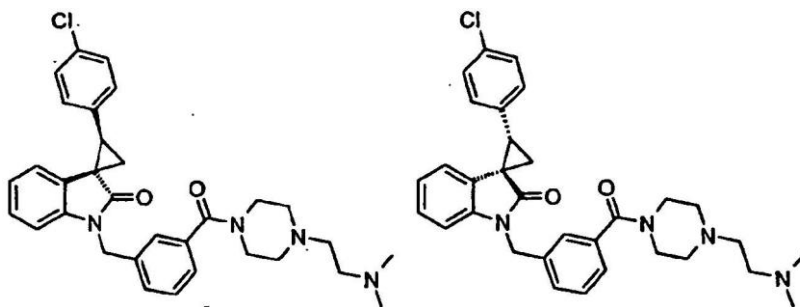
(1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(3-morfolinopropil)benzamida



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de 3-morfolinopropán-1-amina, metil-éster de ácido 3-bromometil-benzoico (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{31}H_{32}ClN_3O_3$: 529; observado $(M+H)^+$: 530,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,02 -2,15 (m, 2 H) 2,24 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 3,15 (br. s., 2 H) 3,23 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 3,25 -3,31 (m, 1H) 3,47 -3,57 (m, 4 H) 3,79 (t, J=12,38 Hz, 2 H) 4,06 (br. s., 2 H) 5,14 (s, 2 H) 6,09 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 6,73 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,09 (t, J=7,71 Hz, 1H) 7,20 -7,28 (m, 2 H) 7,28 -7,37 (m, 2 H) 7,49 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,53 -7,61 (m, 1 H) 7,78 (d, J=8,08 Hz, 1H) 7,87 (s, 1 H).

Ejemplo 113

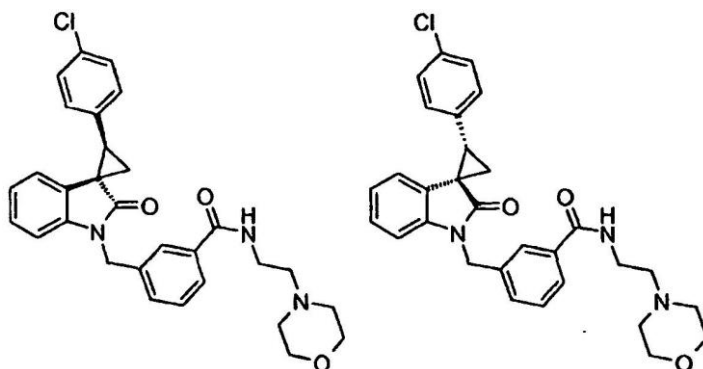
(1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-Clorofenil)-1'-(3-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazín-1-carbonil)encil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de N,N-dimetil-2-(piperazín-1-il)etanamina, metil-éster de ácido 3-bromometil-benzoico (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{32}H_{35}ClN_4O_2$: 542; observado $(M+H)^+$: 543,1. RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,04 (dd, J=7,96, 4,67 Hz, 1 H) 2,28 (dd, J=8,97, 4,67 Hz, 1H) 2,93 (s, 6 H) 3,18 (br. s., 4 H) 3,34 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 3,62 (br. s., 4 H) 3,87 (br. s., 4 H) 4,95 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 5,16 (d, J=15,92 Hz, 1 H) 6,02 (d, J=7,58 Hz, 2 H) 6,70 -6,84 (m, 2 H) 7,06 -7,19 (m, 3 H) 7,31 (s, 1H) 7,35 (d, J=5,31 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=6,06 Hz, 3 H).

Ejemplo 114

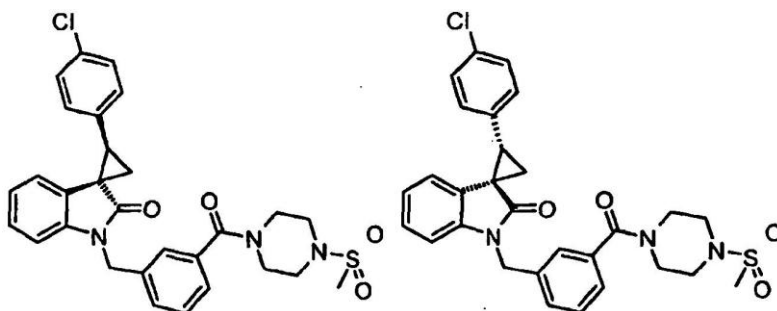
(1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-Clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1-il)metil)-N-(2-morfolinoetil)benzamida



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de 2-morfolinoetanamina, metil-éster de ácido 3-bromometil-benzoico (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{30}H_{30}ClN_3O_3$: 515; observado $(M+H)^+$: 516,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,24 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 3,20 (br. s., 2 H) 3,29 (s, 1 H) 3,42 (t, J=5,81 Hz, 2 H) 3,69 (br. s., 4 H) 3,80 (t, J=5,81 Hz, 2 H) 4,08 (br. s., 2 H) 5,14 (d, J=1,52 Hz, 2 H) 6,09 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 6,73 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,04 -7,13 (m, 1H) 7,22 -7,28 (m, 2 H) 7,29 -7,36 (m, 2 H) 7,50 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,55 -7,62 (m, 1H) 7,80 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H).

Ejemplo 115

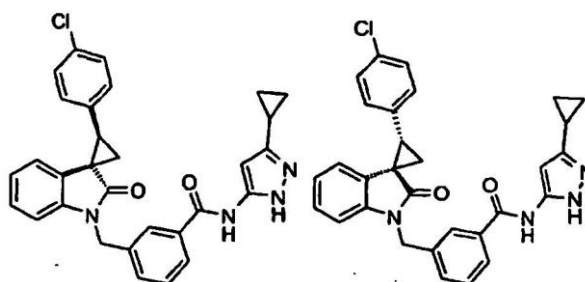
(1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-Clorofenil)-1'-(3-(4-(metilsulfonil)piperazín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de 1-(metilsulfonil)piperazina, metil-éster de ácido 3-bromometil-benzoico (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{29}H_{28}ClN_3O_4S$: 549; observado $(M+H)^+$: 550,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 8,19-8,05 (m, 2 H) 7,49 (s, 3 H) 7,25 (br. s., 4 H) 7,09-7,05 (m, 1H) 6,88 (br. s., 2 H) 6,50 (br. s., 2 H) 5,29 -5,12 (m, 2 H) 4,23 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 3,64-3,56 (m, 1H) 3,41 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 3,29-3,19 (m, 1 H) 3,11 (d, J=8,08 Hz, 2 H) 3,07-2,99 (m, 2 H) 2,98 -2,91 (m, 2 H) 2,88 -2,75 (m, 2 H).

Ejemplo 116

(1S,2R)- y (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)benzamida

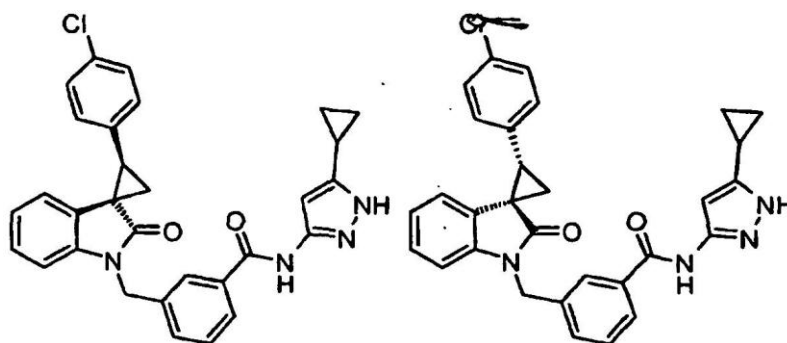


Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-amina, metil-éster de ácido 3-bromometil-benzoico (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1.

CL/EM m/e calculado para $C_{30}H_{25}ClN_4O_2$: 508; observado $(M+H)^+$: 509,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 0,66 - 0,77 (m, 2 H) 1,02 (dd, J=8,34,1,77 Hz, 2 H) 2,24 (d, J=8,59 Hz, 2H) 2,47 -2,57 (m, 1 H) 3,26 -3,32 (m, 1 H) 5,07 - 5,25 (m, 2 H) 5,65 (s, 1H) 6,09 (d, J=7,58 Hz, 1H) 6,73 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,07 -7,14 (m, 1 H) 7,20 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,31 (d, J=8,34 Hz, 2H) 7,49 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,55 -7,63 (m, 1 H) 7,80 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H).

10 Ejemplo 117

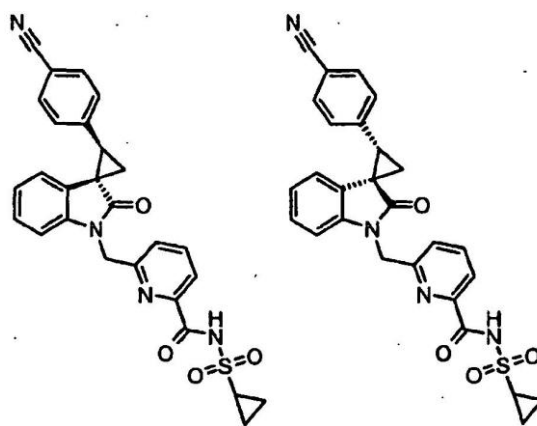
(1S,2R)- y (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)benzamida



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina, metil-éster de ácido 3-bromometil-benzoico (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{30}H_{25}ClN_4O_2$: 508; observado $(M+H)^+$: 509,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 0,54 -0,77 (m, 2 H) 0,79 -0,95 (m, 2 H) 1,62 -1,77 (m, 1 H) 2,05 (s, 1H) 2,18 -2,30 (m, 2 H) 3,23 -3,31 (m, 1 H) 5,07 -5,26 (m, 2 H) 6,09 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 6,72 (t, J=7,58 Hz, 1H) 6,95 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,05 -7,14 (m, 1 H) 7,14 -7,20 (m, 2 H) 7,30 (d, J=8,34 Hz, 2 H) 7,51 (t, J=7,71Hz, 1 H) 7,62 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H).

25 Ejemplo 118

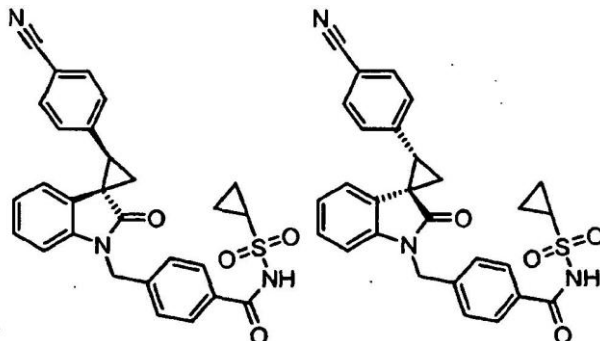
(1R,2S)- y (1S,2R)-6-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(ciclopropilsulfonil)picolinamida



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de metil-6-(bromometil)picolinato, ciclopropanosulfonamida y (1R,2S)- y (1S,2R)-4-(2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2-il)benzonitrilo preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{27}H_{22}N_4O_4S$: 498; observado $(M+H)^+$: 499,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 -1,15 (m, 2 H) 1,14 -1,24 (m, 2 H) 2,08 -2,20 (m, 1H) 2,43-2,48 (m, 1H) 2,99 -3,15 (m, 1 H) 3,27 -3,34 (m, 1 H) 5,19 (s, 2 H) 6,14 (d, 1 H) 6,72 (t, 1 H) 6,99 (d, 1H) 7,09 (t, 1H) 7,47 (d, 1 H) 7,59 (d, 2 H) 7,79 (d, 2 H) 7,92 8,06 (m, 2 H).

Ejemplo 119

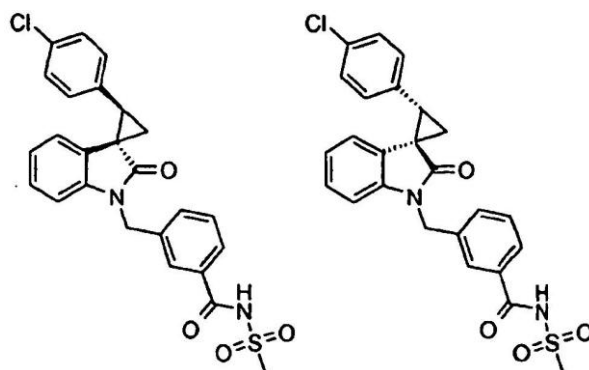
(1S,2R)- y (1R,2S)-4-((2-(4-Cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(ciclopropilsulfonil)benzamida



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de metil-éster de ácido 4-bromometilbenzoico, ciclopropanosulfonamida (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-4-(2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2-il)benzonitrilo preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{28}H_{23}ClN_3O_4S$: 497; observado $(M+H)^+$: 498,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,69 -0,79 (m, 2 H) 0,83 -0,92 (m, 2 H) 2,11 -2,18 (m, 1 H) 2,44-2,49 (m, 1 H) 2,91 -3,00 (m, 1 H) 3,12 -3,20 (m, 1 H) 3,27 -3,32 (m, 1 H) 5,04 (s, 2 H) 6,15 (d, 1 H) 6,68 (t, 1 H) 6,91 (d, 1 H) 7,02 7,09 (m, 2 H) 7,28 -7,37 (m, 2 H) 7,50 -7,59 (m, 2 H) 7,77 -7,82 (m, 2H) 7,87 -7,94 (m, 2 H).

Ejemplo 120

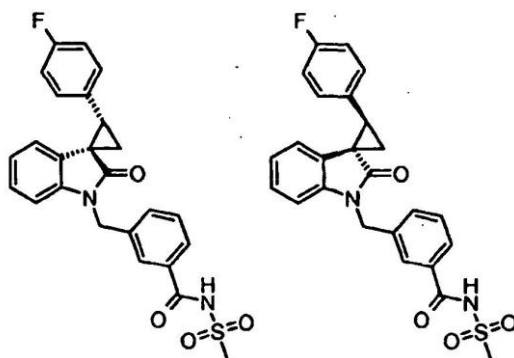
(1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-Clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(metilsulfonil)benzamida



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de metil-éster de ácido 3-bromometilbenzoico, metilsulfonamida (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{15}H_{21}ClN_2O_4S$: 480; observado $(M+H)^+$: 481,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,08 -2,18 (m, 1 H) 2,35 -2,42 (m, 1 H) 2,92 (s, 3 H) 3,13 -3,25 (m, 2 H) 4,95 -5,13 (m, 2 H) 6,15 (d, 1 H) 6,70 (t, 1 H) 6,87 (d, 1 H) 7,02 -7,10 (m, 2 H) 7,30 -7,44 (m, 6H) 7,81 -7,89 (m, 2 H).

Ejemplo 121

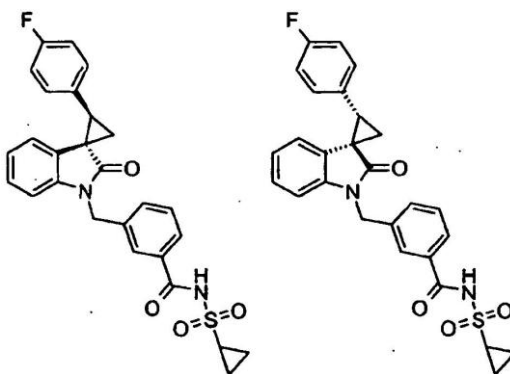
(1R,2S)- y (1S,2R)-3-((2-(4-Fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(metilsulfonil)benzamida



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de metil-éster de ácido 3-bromometilbenzoico, metilsulfonamida (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-fluorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{21}FN_2O_4S$: 470; observado (M+H)⁺: 471,2. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 2,10 -2,18 (m, 1 H) 2,33 -2,42 (m, 1 H) 3,18 -3,27 (m, 1 H) 3,38(s, 3 H) 5,10 (s, 2 H) 6,12 (d, 1 H) 6,71 (t, 1 H) 6,89 -6,97 (m, 1 H) 7,03 -7,09 (m, 1 H) 7,11 -7,18 (m, 2H) 7,31 -7,41 (m, 2 H) 7,48 -7,55 (m, 1 H) 7,56 -7,63 (m, 1 H) 7,82 -7,93 (m, 2 H).

Ejemplo 122

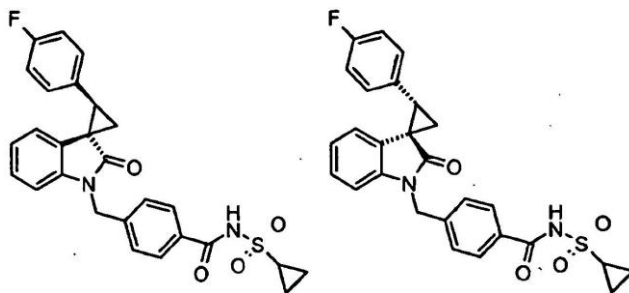
(1S,2R)- y (1R,2S)-N-(Ciclopropilsulfonil)-3-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1-il)metil)benzamida



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de metil-éster de ácido 3-bromometilbenzoico, ciclopropanosulfonamida (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-fluorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{17}H_{13}FN_2O_4S$: 490; observado (M+H)⁺: 491,2. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 0,84 -0,94 (m, 2 H) 0,94 -1,04 (m, 2 H) 2,08 -2,18 (m, 1 H) 2,32-2,40 (m, 1 H) 2,98 -3,09 (m, 1 H) 3,21 (t, 1 H) 5,06 (s, 2 H) 6,09 (d, 1 H) 6,68 (t, 1 H) 6,89 (d, 1 H) 7,00-7,18 (m, 4 H) 7,33 -7,50 (m, 4 H) 7,80 -7,92 (m, 2 H).

Ejemplo 123

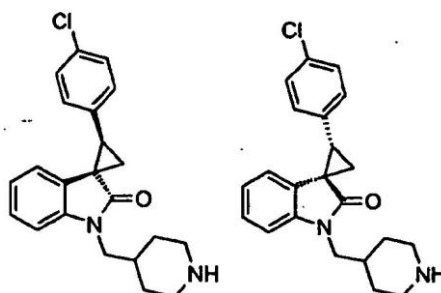
(1S,2R)- y (1R,2S)-N-(Ciclopropilsulfonil)-4-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1-il)metil)benzamida



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 60, partiendo de metil-éster de ácido 4-bromometilbenzoico, ciclopropanosulfonamida (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-fluorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{17}H_{13}FN_2O_4S$: 490; observado $(M+H)^+$: 491,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,70 -0,81 (m, 2 H) 0,84 -0,91 (m, 2 H) 2,06 -2,17 (m, 1 H) 2,31-2,40 (m, 1 H) 2,91 -3,02 (m, 1 H) 3,14 -3,24 (m, 2 H) 5,04 (s, 2 H) 6,09 (d, 1 H) 6,68 (t, 1 H) 6,89 (d, 1H) 7,05 (t, 2 H) 7,11 -7,19 (m, 3 H) 7,89 (d, 2 H).

10 Ejemplo 124

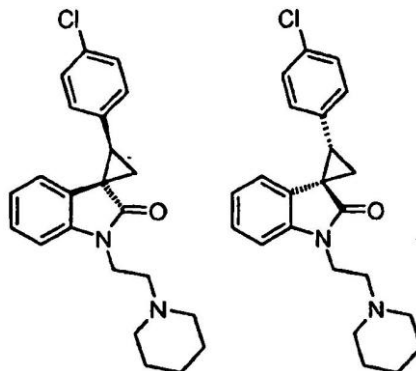
(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(piperidín-4-ilmetil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 70, partiendo de 4-(clorometil)piperidina (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{22}H_{23}ClN_2O$: 366; observado $(M+H)^+$: 367,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1,51 1,67 (m, 2 H) 1,96 (br. s., 2 H) 2,12 -2,21 (m, 2 H) 2,21 -2,35 (m, 1 H) 2,93 -3,07 (m, 2 H) 3,22 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 3,38 -3,50 (m, 2 H) 3,84 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 6,09 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,77 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,16 -7,26 (m, 3 H) 7,29 -7,35 (m, 2 H).

Ejemplo 125

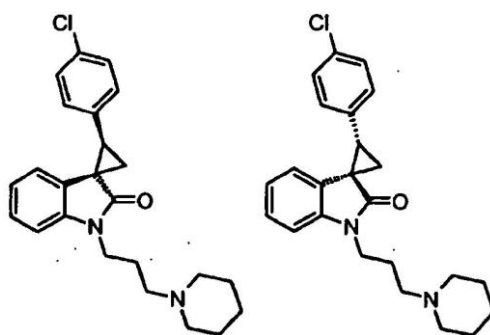
(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(2-(piperidín-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 70, partiendo de 1-(2-cloroetil)piperidina (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{23}H_{25}ClN_2O$: 380; observado $(M+H)^+$: 371,2. RMN- 1H (400MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1,62 (br. s., 1 H) 1,89 (br. s., 3 H) 2,05 (br. s., 2 H) 2,21 -2,30 (m, 2 H) 3,09 (br. s., 2 H) 3,30 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 3,48 -3,62 (m, 2 H) 3,76 (br. s., 1 H) 3,93 (br. s., 1 H) 4,22 -4,32 (m, 1 H) 4,34 -4,46 (m, 1 H) 6,15 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,84 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,15 -7,21 (m, 1 H) 7,23 -7,31(m, 3 H) 7,33 -7,40 (m, 2 H).

Ejemplo 126

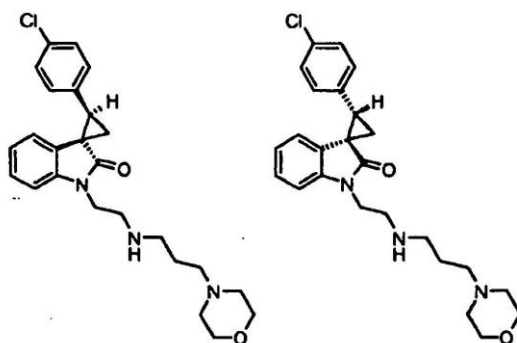
(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(2-(3-morfolinopropilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 70, partiendo de 1-(3-cloropropil)piperidina (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{27}ClN_2O$: 394; observado $(M+H)^+$: 395,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1,46 -1,62 (m, 1 H) 1,69 -1,91 (m, 3 H) 1,98 (d, J=14,91 Hz, 2H) 2,15 -2,27 (m, 4 H) 2,97 (t, J=12,76 Hz, 2 H) 3,17 -3,29 (m, 3 H) 3,57 (d, J=12,13 Hz, 2 H) 3,92 -4,07 (m, 2 H) 6,11 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,79 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,18 -7,26 (m, 3 H) 7,28 -7,37 (m, 2 H).

10 Ejemplo 127

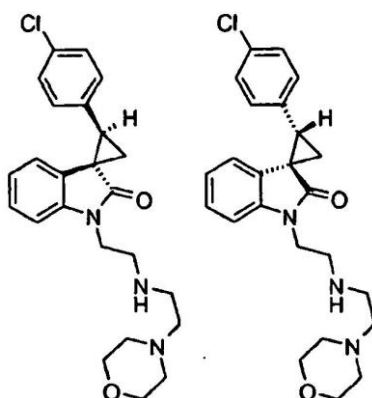
(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(2-(3-morfolinopropilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 81, partiendo de dibromo-etileno, 3-morfolinopropán-1-amina (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{30}ClN_3O_2$: 439; observado $(M+H)^+$: 440,1. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,07 -2,32 (m, 6 H) 3,26 (s, 8 H) 3,47 (t, J=5,94 Hz, 3 H) 4,24 (d, J=28,55 Hz, 3 H) 6,12 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 6,81 (t, J=7,07 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,19 -7,29 (m, 3H) 7,30 -7,39 (m, 2 H).

Ejemplo 128

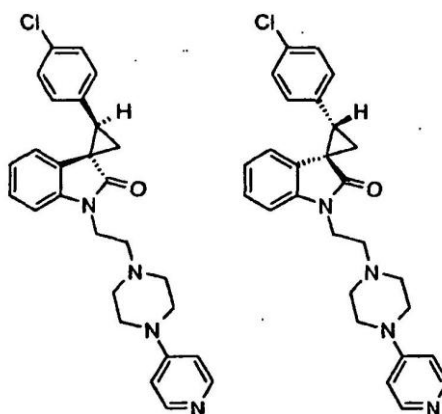
(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(2-(2-morfolinoetilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 81, partiendo de dibromo-etileno, 2-morfolinoetanamina (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{24}H_{28}ClN_3O_2$: 425; observado $(M+H)^+$: 426,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 2,09 -2,34 (m, 3 H) 3,02 (br. s., 4 H) 3,17 (t, J=6,19 Hz, 2 H) 3,27 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 3,44 -3,61 (m, 4 H) 3,87 (t, J=4,67 Hz, 4 H) 4,12 -4,45 (m, 2 H) 6,11 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 6,80 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,10 -7,18 (m, 1 H) 7,20 -7,27 (m, 3 H) 7,29 -7,40 (m, 2 H).

10 Ejemplo 129

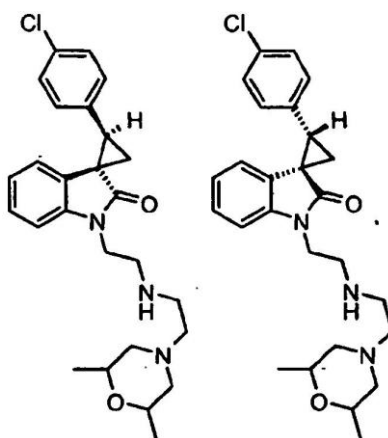
(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(2-(4-(piridín-4-il)piperazín-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 81, partiendo de dibromo-etileno, 1-(piridín-4-il)piperazina (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{27}H_{27}ClN_4O$: 458; observado $(M+H)^+$: 459,2. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1,32 (s, 2 H) 2,02 -2,40 (m, 3 H) 3,26 (s, 1 H) 3,47 (d, J=9,09 Hz, 8 H) 4,02 (br. s., 4 H) 4,25 (s, 2 H) 6,11 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 7,12 -7,18 (m, 1 H) 7,19 -7,27 (m, 3 H) 7,32 (t, J=8,97 Hz, 4 H) 8,27 (d, J=7,83 Hz, 2 H).

25 Ejemplo 130

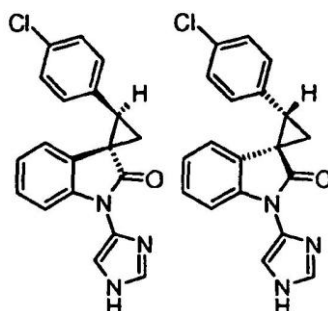
(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(2-(2-(2,6-dimetilmorfolino)etilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 81, partiendo de 2-(2,6-dimetilmorfolino)etanamina (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para $C_{26}H_{32}ClN_3O_2$: 453; observado $(M+H)^+$: 454,1. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1,22 (dd, J=6,32, 2,27 Hz, 2 H) 1,26 -1,37 (m, 6 H) 2,15 -2,32 (m, 3 H) 2,43 -2,67 (m, 1 H) 2,88 (br. s., 3 H) 3,26 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 3,40 -3,62 (m, 4 H) 3,70 -3,96 (m, 1 H) 4,13 (br. s., 4 H) 6,05 -6,21 (m, 1 H) 6,81 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,06 -7,18 (m, 1 H) 7,24 (d, J=8,34 Hz, 3 H) 7,29 -7,38 (m, 2 H).

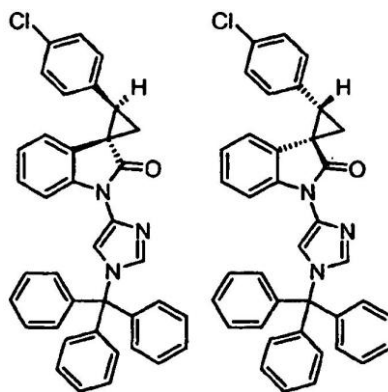
Ejemplo 131

(1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-Clorofenil)-1'-(1H-imidazol-4-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona



Síntesis de (1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(1H-imidazol-4-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona

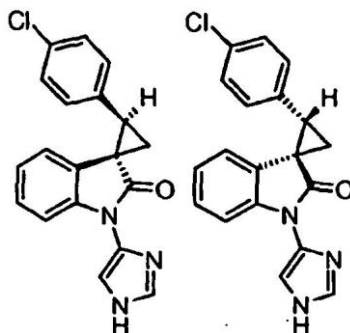
[0396]



Se añadió 4-yodo-1-tritil-1H-imidazol (210 mg, 0,48 mmoles) a una suspensión racémica de (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (107 mg, 0,4 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) bajo una atmósfera de

5 nitrógeno. Se burbujeó un flujo constante de nitrógeno por la suspensión, calentándola simultáneamente a 40°C durante 15 minutos. Se añadió carbonato potásico (110 mg, 0,8 mmoles), yoduro de cobre (I) (12 mg, 15% molar) y N,N-dimetiletilendiamina (0,12 mmoles, 30% molar) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C y se mantuvo durante 21 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró, proporcionando el producto del título. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gradiente de elución: 5-10% de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando *trans*-2-(4-clorofenil)-1'-(1H-imidazol-4-tritil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona racémica (157 mg, 68%). CL/EM m/e calculado para C₃₈H₂₈ClN₃O: 577; observado (M+H)⁺: 578.3.

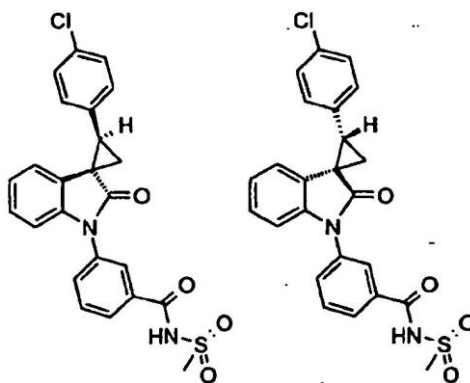
10 **Síntesis de (1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(1H-imidazol-4-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona**



15 Se disolvieron (1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (115 mg, 0,2 mmoles) en DCM (2 ml) y agua (0,5 ml). Se añadió TFA (0,1 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en NaHCO₃ sat., se extrajo con DCM (3x10 ml), se secó y se concentró, proporcionando el producto del título. El residuo se disolvió en 2 ml de DMF. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título en forma de polvos blancos (60 mg, 89%). RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 2,13 (dd, J=9,09, 5,05 Hz, 1 H) 2,42 (dd, J=8,08, 4,80 Hz, 1 H) 3,23 (t, J=8,72 Hz, 1 H) 6,20 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,81 (t, J=7,20 Hz, 1 H) 7,16 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,30 -7,45 (m, 5H) 7,66 (s; 1 H) 8,27 (s, 1 H). CL/EM m/e calculado para C₁₉H₁₄ClN₃O: 335, observado (M+H)⁺: 336.3.

Ejemplo 132

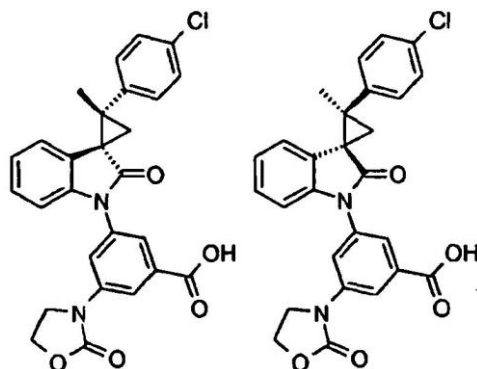
25 **(1S,2R)- y (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-N-(metilsulfonil)benzamida**



30 Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 85, partiendo de metilsulfonamida, metil-3-yodo-benzoato (disponible comercialmente), (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-clorofenil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 1. CL/EM m/e calc. para C₂₄H₁₉ClN₂O₄S: 466; observado (M+H)⁺: 467,2. RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆) δppm 2,15 (dd, J=9,09, 4,80 Hz, 1 H) 2,44 (dd, J=8,08, 4,80 Hz, 1 H) 3,25 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 3,41 (s, 3 H) 6,21 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,79 -6,88 (m, 2 H) 7,10 -7,17 (m, 1 H) 7,37 -7,45 (m, 4 H) 7,75 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,80 -7,85 (m, 1 H) 8,04 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,11 -8,16 (m, 1 H) 12,29 (br. s., 1 H).

Ejemplo 133

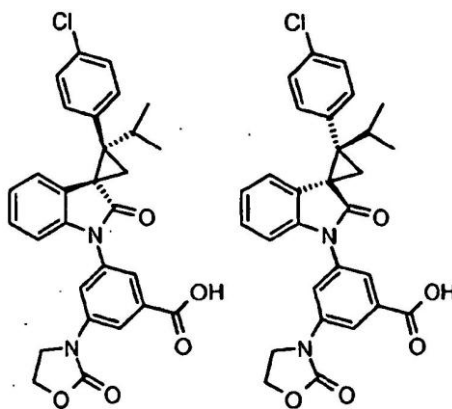
Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 95, partiendo de oxazolidín-2-ona (disponible comercialmente), el metil-éster de ácido bromo-5-yodobenzoico preparado en el Ejemplo 92, (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-clorofenil)-2-metil-spiro-[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{27}H_{21}ClN_2O_5$: 488; observado $(M+H)^+$: 489,1. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 2,18 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 2,38 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 4,12 (t, J=8,08 Hz, 2 H) 4,47 (t, J=7,96 Hz, 2 H) 6,95 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,15 (t, J=7,45 Hz, 1 H) 7,25-7,34 (m, 5 H) 7,45 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,59 -7,62 (m, 1 H) 7,85 (t, J=2,02 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H).

Ejemplo 134

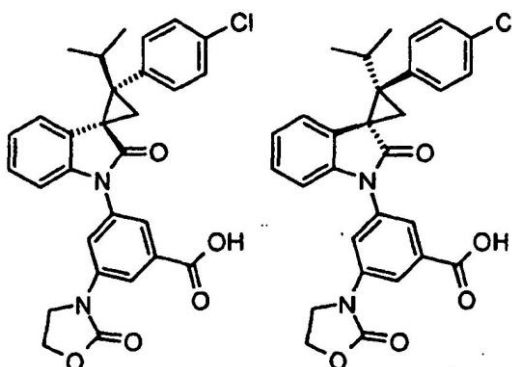
Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 95, partiendo de oxazolidín-2-ona, metil-éster de ácido 3-bromo-5-yodobenzoico (preparado tal como en el Ejemplo 92), (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-clorofenil)-2-isopropil-spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{29}H_{25}ClN_2O_5$: 516; observado $(M+H)^+$: 517,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77 (d, 3 H) 0,89 (d, 3 H) 2,16 (d, 1 H) 2,28 (d, 1 H) 2,95 -3,02 (m, 1 H) 4,17 -4,25 (m, 2 H) 4,40 -4,58 (m, 2 H) 5,43 (d, 1 H) 6,65 -6,76 (m, 1 H) 6,78 -6,91 (m, 2 H) 7,11 (t, 1 H) 7,61 (d, 1 H) 7,69 (d, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,92 -8,03 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 13,44 (s, 1 H).

Ejemplo 135

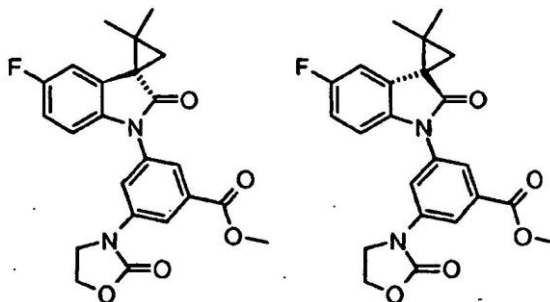
Ácidos (1S,2S)- y (1R,2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 95 partiendo de oxazolidín-2-ona (disponible comercialmente), metil-éster de ácido 3-bromo-5-yodobenzoico (preparado tal como en el Ejemplo 92), (1S,2S)- y (1R,2R)-2-(4-clorofenil)-2-isopropil-spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{29}H_{25}ClN_2O_5$: 516; observado $(M+H)^+$: 517,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77 (d, 3 H) 0,89 (d, 3 H) 2,16 (d, 1 H) 2,28 (d, 1 H) 2,85 -3,02(m, 1 H) 4,07 -4,25 (m, 2 H) 4,41 -4,59 (m, 2 H) 5,43 (d, 1 H) 6,62 -6,75 (m, 1 H) 6,78 -6,91 (m, 2 H) 7,11 (t, 1 H) 7,61 (d, 1 H) 7,69 (d, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,92 -8,03 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 13,44 (s, 1 H).

Ejemplo 136

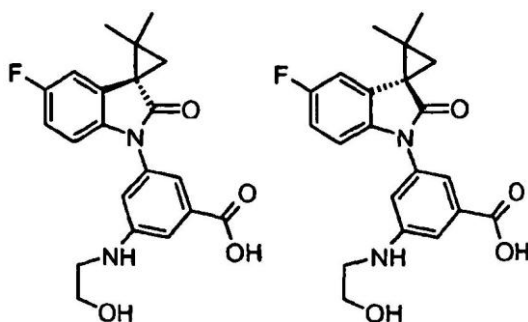
(R)- y (S)-metil-3-(2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoato



Una suspensión de (R)- y (S)-5'-fluoro-2,2-dimetil-spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona (2 mmoles) (preparada tal como en el Ejemplo 100), 3-bromo-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoato de metilo (682 mg, 2 mmoles) (preparado tal como en el Ejemplo 100), CuI (76 mg, 0,4 mmoles), carbonato potásico (545 mg, 4 mmoles) y N,N'-dimetil-etano-1,2-diamina (86 μ l, 0,8 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) se agitó durante 16 horas a 90°C. Se separó el precipitado mediante filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de polvos blancos (480 mg, 80%). CL/EM m/e calculado para $C_{23}H_{21}FN_2O_5$: 424; observado $(M+H)^+$: 425,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 (s, 3 H) 1,48 (s, 3 H) 1,79 (d, J=4,29 Hz, 1 H) 1,95 (d, J=4,55Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,17 (t, 2 H) 4,48 (t, J=7,96 Hz, 2 H) 6,87 (dd, J=8,72, 4,42 Hz, 1 H) 7,04 (t, J=9,09Hz, 1 H) 7,27 (dd, J=8,84, 2,53 Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H).

Ejemplo 137

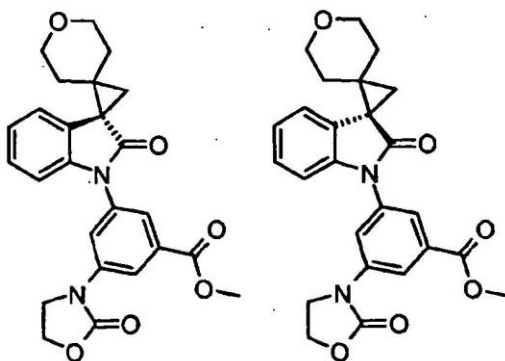
Ácidos (R)- y (S)-3-(5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-hidroxietilamino)benzoico



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 95, partiendo de 2-aminoetanol (disponible comercialmente), el 3-bromo-5-yodobenzoato de metilo preparado en el Ejemplo 92, (R)- y (S)-5'-fluoro-2,2-dimetil-spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona preparados tal como en el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{21}H_{21}FN_2O_4$: 384; observado $(M+H)^+$: 385,1. RMN- 1H (400 MHz, MeOD- d_4) δ ppm 1,48 (s, 3 H) 1,56 (s, 3 H) 1,83 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 1,90 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 3,30 -3,37 (m, 2 H) 3,76 (t, J=5,68 Hz, 2 H) 6,84 (dd, J=8,59, 4,55 Hz, 1 H) 6,91 -6,99 (m, 2 H) 7,03 (dd, J=8,84, 2,27 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H).

10 Ejemplo 138

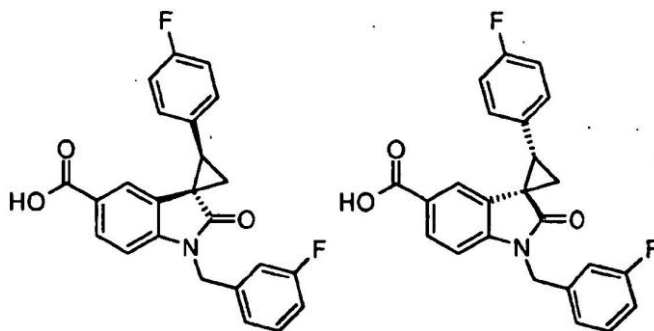
(R)- y (S)-Metil-3-(2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il)-5-(2-oxo-2'',3'',5'',6''-tetrahidro-dispiro[indol-3,1'-ciclopropano-2',4''-pirán]-1(2H)-il)benzoato



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 101, partiendo de metil-3-bromo-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoato, preparado tal como en el Ejemplo 101, 4-metilén-tetrahidro-2H-pirano e isatina (disponible comercialmente) según el Esquema 2. CL/EM m/e calc. para $C_{25}H_{24}ClN_2O_6$: 448; observado $(M+H)^+$: 449,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,72 -1,81 (m, 1 H) 1,83 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 1,92 -1,99 (m, 3 H) 2,07 -2,15 (m, 1 H) 3,38 -3,47 (m, 1 H) 3,51 -3,57 (m, 1 H) 3,57 -3,66 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,16 (t, J=7,83 Hz, 2 H) 4,49 (t, J=7,83 Hz, 2 H) 6,90 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,08 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,23 (t, J=7,71 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H).

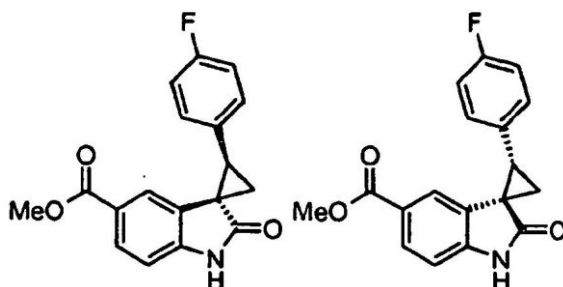
25 Ejemplo 139

Ácidos (1S,2R)- y (1R,2S)-1'-(3-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílicos

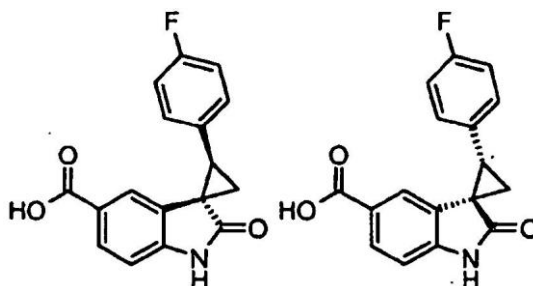


Síntesis de (Z)-metil-3-(4-fluoro-bencilidén)-2-oxoindolín-5-carboxilato

A una solución de 2-oxindol-5-carboxilato de metilo (4,764 g) en EtOH (100 ml) se añadió 4-fluorobenzaldehído (4,72 ml) en una porción, seguido de piperidina (790 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas y se recogió el precipitado amarillo mediante filtración. El producto amarillo se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

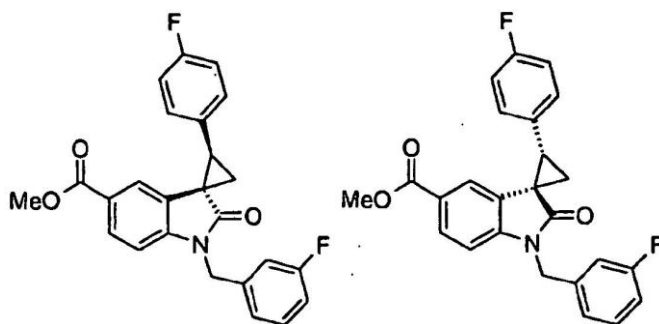
Síntesis de (1S,2R)- y (1R,2S)-metil-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxilato

Se preparó una solución de metiluro de dimetilsulfoxonio bajo argón a partir de una dispersión en aceite mineral de NaH al 60% (88 mg, 2,2 mmoles), yoduro de trimetilsulfoxonio (2,2 mmoles) y DMSO (10 ml). Tras 20 min., se añadió gota a gota durante 20 minutos una solución de (Z)-metil-3-(4-fluorobencilidén)-2-oxoindol-5-carboxilato (594 mg, 2 mmoles) en THF (5 ml). Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente y otra hora a 50°C, la solución se vertió en agua helada (20 ml) y se extrajo con éter (3x20 ml). Los extractos etéreos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron y se evaporaron hasta formar un aceite, que se separó mediante cromatografía de columna flash (gradiente de elución: 15% a 25% de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco (317 mg, rendimiento: 51%). CL/EM m/e calculado para $C_{13}H_{14}FNO_3$: 311; observado $(M+H)^+$: 312.6.

Síntesis de ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico

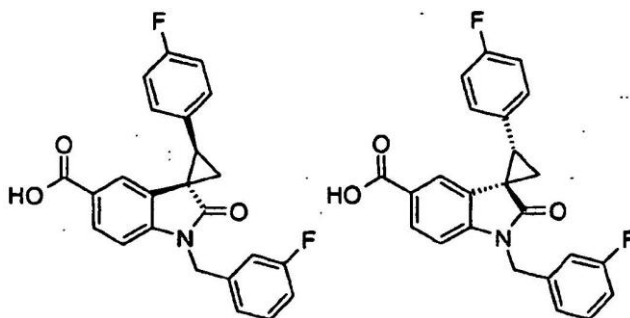
A una solución de (1S,2R)- y (1R,2S)-metil-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxilato (80 mg) en metanol (1 ml); se añadió agua (0,1 ml) e hidróxido de litio (10 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. Se comprobó la finalización de la reacción mediante HPLC. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 2 ml de DMF. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco (30 mg). CL/EM m/e calc. para $C_{17}H_{12}FNO_3$ 297, observado $(M-H)^+$; 296. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,99 (dd, $J=9,09$, 4,80 Hz, 1 H) 2,35 (dd, $J=8,08$, 4,80 Hz, 1 H), 3,11 (t, $J=8,46$ Hz, 1 H) 6,65 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 6,94 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 7,14 (t, $J=8,84$ Hz, 2 H) 7,34 (dd, $J=8,34$, 5,56 Hz, 2 H) 7,72 (dd, $J=8,08$, 1,52 Hz, 1 H) 10,97 (s, 1 H) 12,36 (br. s., 1 H).

Síntesis de (1R,2S)- y (1S,2R)-metil-1'-(3-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxilato



Se mezclaron (1S,2R)- y (1R,2S)-metil-2-(4-fluorofenil)-2-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxilato (500 mg, 1,61 mmoles), 1-bromometil-2-fluorobenceno (456 mg, 2,14 mmoles) y Cs_2CO_3 (785 mg, 4,2 mmoles) en DMF anhidro y se agitaron a temperatura ambiente durante 8 horas. Se comprobó la finalización de la reacción mediante HPLC. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna flash (gradiente de elución: 15-25% de acetato de etilo en éter de petróleo), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco (405 mg, 60%). CL/EM m/e calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$: 420, observado $(\text{M}+\text{H})^+$: 420,5.

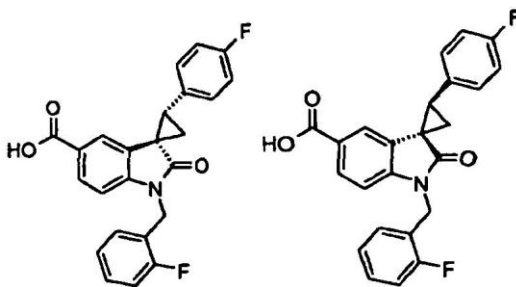
10 Síntesis de ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-1'-(3-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico



A una solución de (1R,2S)- y (1S,2R)-metil-1'-(3-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxilato (50 mg) en metanol (5 ml), THF (5 ml) y agua (1 ml), se añadió hidróxido de litio (50 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C y se agitó a 60°C durante 3 horas. Se comprobó la finalización de la reacción mediante HPLC. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de polvos blancos (10 mg). CL/EM m/e calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{HNO}_3$: 405; observado $(\text{M}+\text{H})^+$: 406,2. RMN- ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,83 (dd, $J=8,34,1,52$ Hz, 1 H) 7,24 -7,38 (m, 5 H) 7,15 (d, $J=2,02$ Hz, 1 H) 7,18 (d, $J=7,83$ Hz, 2 H) 7,06 (t, $J=8,72$ Hz, 2 H) 6,99 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 6,75 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 5,17 (s, 2 H) 2,24 -2,35 (m, 2 H); EM calc. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_3$ 406, obs. (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})]^+$ 406,4.

25 Ejemplo 140

Ácidos (1R,2R)- y (1S,2S)-1'-(2-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílicos

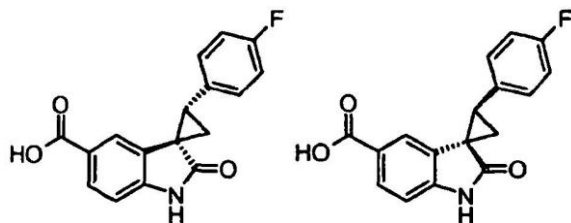


Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 139, partiendo de 2-oxoindol-5-carboxilato de metilo, 1-(bromometil)-3-fluorobenceno y 4-fluorobenzaldehído (disponible comercialmente). CL/EM m/e calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{INO}_3$: 405; observado $(\text{M}+\text{H})^+$: 406,2. RMN- ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,96 (dd, $J=8,34, 1,52$ Hz, 1 H) 7,80

(d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 7,32 (dd, $J=8,46, 5,43$ Hz, 3 H) 7,08 -7,15 (m, 3 H) 7,02 (t, $J=8,97$ Hz, 3 H) 5,01 (d, $J=16,93$ Hz, 2 H) 4,93 -5,09 (m, 1 H) 2,45 (dd, $J=8,59, 5,05$ Hz, 1 H) 2,36 (dd, $J=9,09, 4,80$ Hz, 1 H).

Ejemplo 141

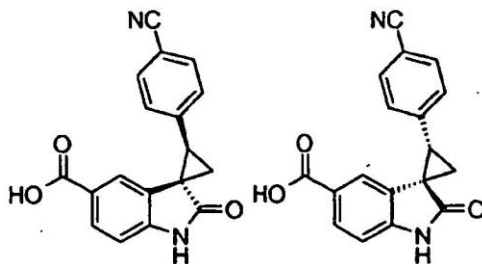
Síntesis de ácidos (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílicos



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 139, partiendo de 2-oxoindol-5-carboxilato de metilo y 4-fluorobenzaldehído (disponible comercialmente). CL/EM m/e calc. para $C_{17}H_{12}FNO_3$: 297; observado $(M+H)^+$: 298,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,19 -2,31 (m, 2 H) 3,31 (s, 1 H) 6,95 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 7,08 (t, $J=8,84$ Hz, 2 H) 7,33 (dd, $J=8,59, 5,56$ Hz, 2 H) 7,69 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 7,83 (dd, $J=8,21, 1,64$ Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H).

Ejemplo 142

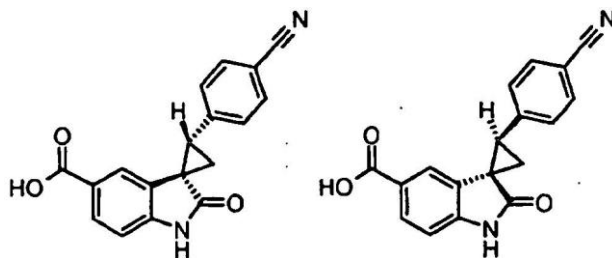
Ácidos (1R,2S)- y (1S,2R)-2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílicos



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 139, partiendo de 2-oxoindolín-5-carboxilato de metilo y 4-formilbenzonitrilo (disponible comercialmente). CL/EM m/e calculado para $C_{18}H_{12}N_2O_3$: 304; observado $(M+H)^+$: 305,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,02 (dd, $J=8,84, 5,05$ Hz, 1 H) 2,49 (s, 1 H) 3,19 (t, $J=8,59$ Hz, 1 H) 6,67 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H) 6,94 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H) 7,72 (dd, $J=8,21, 6,4$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H) 11,01 (br. s., 1 H) 12,40 (br. s., 1 H).

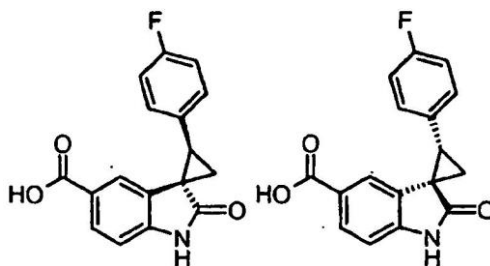
Ejemplo 143

Ácidos (1R,2R)- y (1S,2S)-2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílicos



Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 139, partiendo de 2-oxoindolín-5-carboxilato de metilo y 4-formilbenzonitrilo. CL/EM m/e calc. para $C_{18}H_{12}N_2O_3$: 304; observado $(M+H)^+$: 305,2. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,29 -2,37 (m, 2 H) 3,45 (t, $J=8,72$ Hz, 1 H) 6,96 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H) 7,73 (dd, $J=4,93, 3,41$ Hz, 3 H) 7,85 (dd, $J=8,21, 1,64$ Hz, 1 H) 10,77 (br. s., 1 H).

Ejemplo 144

Ácidos (1S,2R)- y (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílicos

A una solución de (1R,2S)- y (1S,2R)-metil-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxilato (80 mg) (preparada tal como en el Ejemplo 139) en metanol (1 ml) y agua (0,1 ml) se añadió hidróxido de litio (10 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. Se comprobó la finalización de la reacción mediante HPLC. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco (30 mg). CL/EM m/e calculado para $C_{17}H_{12}FNO_3$: 297; observado $(M+H)^+$: 298,2. CL/EM m/e calculado para $C_{17}H_{12}FNO_3$: 297,08, observado $(M+H)^+$: 296,1; RMN- 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,99 (dd, $J=9,09$, 4,80 Hz, 1 H) 2,35 (dd, $J=8,08$, 4,80 Hz, 1 H) 3,11 (t, $J=8,46$ Hz, 1 H) 6,65 (d, $J=1,52$ Hz, 1 H) 6,94 (d, $J=8,08$ Hz, 1 H) 7,14 (t, $J=8,84$ Hz, 2 H) 7,34 (dd, $J=8,34$, 5,56 Hz, 2 H) 7,72 (dd, $J=8,08$, 1,52 Hz, 1 H) 10,97 (s, 1 H) 12,36 (br. s., 1 H).

Ejemplo 145**Evaluación de moduladores de AMPK mediante análisis de la fosforilación de AMPK y ACC**

El presente método evalúa la expresión y fosforilación endógenas de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y de la acetil-CoA-carboxilasa (ACC) en la línea celular L6 utilizando el análisis de transferencia western. Se utiliza para determinar la potencia y la eficacia de los moduladores moleculares pequeños de AMPK.

Las células L6 (ATCC) se cultivaron y se mantuvieron en DMEM (rico en glucosa, Gibco, BRL) con suero de feto bovino al 10% (FBS, Hyclone). En un ensayo, se siembran 3×10^6 células en cada placa en 10 ml, en una placa de 10 cm, alcanzando subconfluencia de 70-80% en 24 h. Las células se privan de suero durante la noche antes de tratarlas con un modulador de AMPK. La concentración de compuesto típicamente se encuentra comprendida entre 0 y 100 mM y se trataron las células durante 1 a 4 h. Tras completar la incubación, se aspiró el medio y la capa celular se enjuagó suavemente con 2 ml de PBS helado. Se añadieron 500 μ l de tampón de lisis que contenía NaCl 150 mM, EDTA 5 mM, EGTA 2 mM, NaF 25 mM, Na_3VO_4 2 mM, 1 mg/ml de Pefabloc, Triton X-100 al 1% y una tableta de inhibidor de proteasas completo Roche, y se incubó sobre hielo durante 10 min. Se recolectó el lisado celular y seguidamente se centrifugó a 12.000 rpm durante 10 min. a 4°C. Se recolectó el sobrenadante y se determinó su concentración de proteínas utilizando el kit de cuantificación de proteínas Quick Start Bradford (Bio-Rad). Se cargaron 40 mg para el análisis en SDS-PAGE al 7,5% y posteriormente se transfirieron a una membrana de PVDF siguiendo un procedimiento estándar. La membrana se trató con un tampón de bloqueo (leche no grasa al 5%) durante 1 h a temperatura ambiente bajo agitación. Se determinaron los niveles de fosfo-AMPK y fosfo-ACC utilizando mAb de conejo fosfo-AMPK α (Thr172)(40 H9) (Cell Signaling) y anticuerpo de fosfo-acetil-CoA-carboxilasa(Ser79) (Cell Signaling) como anticuerpos primarios, mediante la incubación del filtro a 4°C durante la noche. Se desprendieron los anticuerpos de los filtros y se sondearon nuevamente utilizando mAb de conejo de acetil-CoA-carboxilasa (C83B10) (Cell Signaling), mAb de conejo de AMPK α (23A3) (Cell Signaling) y anticuerpo de β -actina (Cell Signaling) para determinar el nivel total de proteínas de ACC, AMPK y β -actina, respectivamente. Cada banda de proteínas en un filtro se visualiza utilizando un kit de detección de transferencia western ECL (Amersham) y se cuantifica mediante el análisis de barrido. El valor de EC_{50} , definido como una concentración de activador que produce la mitad del nivel máximo de fosforilación de las proteínas, y E_{max} , definido como la fosforilación máxima a la concentración infinita de activador, se determinaron semicuantitativamente y se registraron.

Todos los compuestos de fórmula (I) eran activos en el ensayo de fosforilación de AMPK y de ACC anteriormente descrito.

Ejemplo 146**Ensayo de proximidad de centelleo**

Preparación de enzimas

Se construyeron, expresaron y purificaron los truncados de subunidades de AMPK $\alpha 1\beta 1\gamma 1$, $\alpha 2\beta 1\gamma 1$ ó de AMPK humanos recombinantes, $\alpha 1(1-335)$, $\alpha 1(1-394)$ y $\alpha 2(1-394)$, tal como se ha descrito anteriormente (Pang T., Zhang Z.S., Gu M., Qiu B.Y., Yu L.F., Cao P.R., Shao W., Su M.B., Li J.Y., Nan F.J. y Li J., 2008, o se obtuvieron de Invitrogen (San Diego, CA, U.S.A.) Se obtuvo enzima heterotrímico de AMPK de hígado de rata de Upstate (Billerica, MA, U.S.A.).

Ensayo de proximidad de centelleo

Antes del ensayo de proximidad de centelleo (EPC), se fosforilaron por completo proteínas AMPK recombinantes 200 nM ($\alpha 1\beta 1\gamma 1$, $\alpha 2\beta 1\gamma 1$, $\alpha 1(1-335)$, $\alpha 1(1-394)$ or $\alpha 2(1-394)$) tal como se ha descrito anteriormente (Pang *et al.*, 2008). Se llevaron a cabo las reacciones de EPC en placas de 96 pocillos a un volumen final de 50 μ l que contenía Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 1 mM, biotín-SAMS 2 mM, ATP 2 mM, 0,2 mCi/pocillo de $[\gamma\text{-}^{33}P]ATP$ y diversas cantidades de activador. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de proteínas AMPK recombinantes 50 nM a las soluciones de reacción y se incubaron a 30°C durante 2 h. A continuación se terminaron las reacciones mediante la adición de 40 μ l de solución de parada que contenía 80 mg de perlas de EPC recubiertas con 80 mg de estreptavidina, EDTA 50 mM, Triton X-100 al 0,1% en PBS, pH 7,5, y se incubaron durante 1 h. Finalmente, se añadieron 160 μ l de solución en suspensión que contenía CsCl 2,4 M, EDTA 50 mM y Triton X-100 al 0,1% en PBS (pH 7,5) a la solución de reacción para suspender las perlas de EPC por completo. Se determinaron las señales de EPC con un contador de placas Wallac MicroBeta (PerkinElmer) 30 minutos después, para el cálculo de la cantidad de producto formado. Se representó en una gráfica la cantidad de productos formada en 2 h frente a las concentraciones de activador con el fin de determinar la concentración eficaz de activador (EC_{50}) requerida para un 50% de la actividad enzimática máxima.

Los compuestos indicados anteriormente presentaban valores de EC_{50} de entre 0,5 μ M y 50 μ M. Los compuestos preferentes presentaban valores de EC_{50} de entre 0,5 μ M y 10 μ M. Los compuestos particularmente preferentes presentaban valores de EC_{50} de entre 0,5 μ M y 1 μ M. Estos resultados se obtuvieron mediante la utilización del ensayo de proximidad de centelleo anteriormente indicado (μ M significa micromolar).

Los valores de EC_{50} obtenidos para compuestos particulares de fórmula (I) se listan en la tabla, a continuación.

Ejemplo A

Ejemplos	EC_{50} (μM)
Ejemplo 1	2,57
Ejemplo 2	0,96
Ejemplo 3	2,98
Ejemplo 4	2,2
Ejemplo 5	5,3
Ejemplo 6	7,1
Ejemplo 7	10,85
Ejemplo 8	2,77
Ejemplo 9	1,19
Ejemplo 10	2,02
Ejemplo 11	2,04
Ejemplo 12	2,36
Ejemplo 13	3,23
Ejemplo 14	2,03
Ejemplo 15	2,48
Ejemplo 16	2,72
Ejemplo 17	1,63
Ejemplo 18	1,66
Ejemplo 19	1,42
Ejemplo 20	0,90
Ejemplo 21	2,03
Ejemplo 22	11,16
Ejemplo 23	1,66
Ejemplo 24	5,75
Ejemplo 26	1,79
Ejemplo 60	3,5
Ejemplo 61	8,67
Ejemplo 62	6,57
Ejemplo 63	1,54

Ejemplo 64	1,6
Ejemplo 65	1,71
Ejemplo 66	1,07
Ejemplo 67	2,29
Ejemplo 68	2,8
Ejemplo 70	1,54
Ejemplo 71	3,2
Ejemplo 72	4,1
Ejemplo 73	1,65
Ejemplo 74	8,8
Ejemplo 75	5,91
Ejemplo 76	1,09
Ejemplo 77	2,17
Ejemplo 78	4,2
Ejemplo 79	2,6
Ejemplo 80	1,25
Ejemplo 81	2,22
Ejemplo 82	4,03
Ejemplo 83	2,59
Ejemplo 84	2,98
Ejemplo 85	0,95
Ejemplo 86	1,73
Ejemplo 87	6,73
Ejemplo 88	2,56
Ejemplo 89	1,40
Ejemplo 90	1,47
Ejemplo 91	1,55
Ejemplo 92	0,87
Ejemplo 93	0,91
Ejemplo 94	1,50
Ejemplo 110	1,37
Ejemplo 111	1,29
Ejemplo 112	1,27
Ejemplo 113	1,84
Ejemplo 114	6,48
Ejemplo 115	5,14
Ejemplo 116	4,33
Ejemplo 117	0,99
Ejemplo 124	5,4
Ejemplo 125	1,75
Ejemplo 126	1,7
Ejemplo 127	4,5
Ejemplo 128	2,04
Ejemplo 129	1,68
Ejemplo 130	1,10
Ejemplo 131	3,27
Ejemplo 132	1,55

Puede utilizarse un compuesto de fórmula (I) de una manera conocida *per se* como el ingrediente activo para la producción de tabletas de la composición siguiente:

	Por cada tableta
Ingrediente activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg
	425 mg

Ejemplo B

Puede utilizarse un compuesto de fórmula (I) de una manera conocida *per se* como el ingrediente activo para la producción de cápsulas de la composición siguiente:

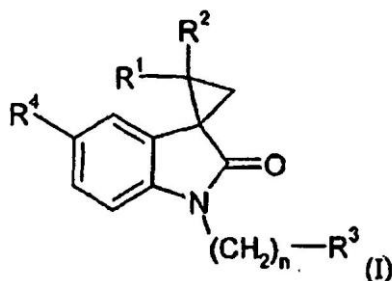
5

	Por cada cápsula
Ingrediente activo	100,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Lactosa	95,0 mg
Talco	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	220,0 mg

10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

uno de entre R^1 y R^2 se selecciona de entre hidrógeno y alquilo y el otro se selecciona de entre halofenilo, alquilsulfonilfenilo, cianofenilo y trifluorometilfenilo;

o R^1 y R^2 , conjuntamente con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman cicloalquilo o tetrahidropirano; R^3 es hidrógeno, piridinilo, piperidinilo, carboxipiridinilo, tetrahidropirano, alquilamino, morfolinilo, morfolinilalquilamino, alquilmorfolinilalquilamino, alquilsulfonilpiperidinilo, alquilpiperazinilo, alquilaminoalquilpiperazinilo, piridinilpiperazinilo, alquilaminopirrolidinilo, 1H-imidazolilo, carboxialquil-1H-imidazolilo, carboxi-1H-imidazolilo, cicloalquilsulfonilaminocarbonilpiridinilo o fenilo sustituido, en los que fenilo sustituido es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, halógeno, hidroxialquilamino, carboxi, alquilsulfonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, piridinilpiperazinilcarbonilo, alquilpiperazinilcarbonilo, alquilsulfonilpiperazinilcarbonilo, alquilpirrolidinilalquilaminocarbonilo, alquil-1H-pirazolilaminocarbonilo, oxo-oxazolidinilo, oxo-pirrolidinilo, oxo-imidazolidinilo, morfolinilalquilaminocarbonilo, alquilaminoalquilpiperazinilcarbonilo, cicloalquil-1H-pirazolilaminocarbonilo y cicloalquilsulfonilaminocarbonilo;

R^4 es hidrógeno, halógeno, carboxi, ciano, trifluorometilo o alquilsulfonilo; y n es 0, 1, 2 ó 3;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que:

"alquilo", solo o en combinación, es un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 8 átomos de carbono; "alcoxi", solo o en combinación, es un grupo alquil-O-, y

"cicloalquilo", solo o en combinación, es un anillo de carbonos saturado que contiene 3 a 7 átomos de carbono, con la condición de que los compuestos en los que n es 0, R^3 es H y R^4 es Cl y uno de entre R^1/R^2 es hidrógeno y el otro de entre R^1/R^2 es parafluorofenilo, ortobromofenilo o metatrifluorofenilo, sean excluidos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que entre R^1 y R^2 se selecciona de entre hidrógeno e isopropilo y el otro se selecciona de entre fluorofenilo, clorofenilo, cianofenilo, metilsulfonilfenilo y trifluorometilfenilo.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R^3 es piridinilo, carboxipiridinilo, tetrahidropirano, dialquilamino, morfolinilo, alquilsulfonilpiperidinilo, alquilpiperazinilo, dialquilaminoalquilpiperazinilo, dialquilaminopirrolidinilo, carboxialquil-1H-imidazolilo, carboxi-1H-imidazolilo o fenilo sustituido, en el que fenilo sustituido es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, halógeno, carboxi, alquilsulfonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilaminocarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, piridinilpiperazinilcarbonilo, alquilpiperazinilcarbonilo, alquilsulfonilpiperazinilcarbonilo, alquilpirrolidinilalquilaminocarbonilo, alquil-1H-pirazolilaminocarbonilo, oxo-oxazolidinilo, oxo-pirrolidinilo y oxo-imidazolidinilo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 es carboxipiridinilo, carboxialquil-1H-imidazolilo, carboxifenilo o fenilo sustituido con carboxi y oxo-oxazolidinilo.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^4 es hidrógeno, halógeno o carboxi.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^4 es hidrógeno, flúor, cloro o carboxi.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que n es 0 ó 1.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado de entre:

[illegible]

- ácido (1R,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2S)-3-((5'-fluoro-2-(4-fluorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2R)-3-((5'-fluoro-2-(4-fluorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 5 ácido (1S,2S)-3-((2-(3-fluorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2R)-3-((2-(3-fluorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2S)-3-((2-(3-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2R)-3-((2-(3-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2S)-3-((2-(4-fluorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 10 ácido (1R,2R)-3-((2-(4-fluorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (+)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (-)-3-(((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 15 ácido (+)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (-)-3-(((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (+)-3-((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[(*cis*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (-)-3-(((2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[(*cis*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 20 ácido (1R,2S)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2R)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (-)-3-(((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (+)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 25 ácido (1S,2S)-3-((2-(4-cianofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2R)-3-((2-(4-cianofenil)-2-isopropil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (-)-3-(((2-(4-cianofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (+)-3-((2-(4-cianofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2R)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 30 ácido (1S,2S)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (-)-3-(((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*cis*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (+)-3-((2-(4-cianofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*cis*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 35 ácido (-)-3-(((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (+)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2-metil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(piperidín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(piperidín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-isopropilbenzamida;
 (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-isopropilbenzamida;
 40 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(piperazín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(piperazín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(morfolín-4-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(morfolín-4-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-(piridín-4-il)piperazín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 45 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-(piridín-4-il)piperazín-1-carbonil)bencil) spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-isopropilpiperazín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-isopropilpiperazín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 3-(((1S,2R)-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(2-((S)-1-metilpirrolidín-2-il)etil)benzamida
 50 3-(((1R,2S)-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(2-((S)-1-metilpirrolidín-2-il)etil)benzamida;
 (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
 (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(3-metil-1H-pirazol-5-il)benzamida;
 55 ácido (1S,2R)-6-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)picolínico;
 ácido (1R,2S)-6-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)picolínico;
 ácido (1S,2R)-6-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)picolínico;
 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-((tetrahidro-2H-pirán-4-il)metil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 60 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(dietilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(dietilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-morfolinoetil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-morfolinoetil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;

- [illegible]

- ácido (S)-3-((5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (R)-3-((5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 ácido (S)-3-((5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 ácido (R)-3-[(2-oxo-2'',3'',5'',6''-tetrahidrodispiro[indol-3,1'-ciclopropano-2',4''-pirán]-1(2H)-il)metil]benzoico;
 5 ácido (S)-3-[(2-oxo-2'',3'',5'',6''-tetrahidrodispiro[indol-3,1'-ciclopropano-2',4''-pirán]-1(2H)-il)metil]benzoico;
 ácido (R)-3-(2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il)-5-(2-oxo-2'',3'',5'',6''-tetrahidrodispiro[indol-3,1'-ciclopropano-2',4''-pirán]-1(2H)-il)benzoico;
 ácido (S)-3-(2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il)-5-(2-oxo-2'',3'',5'',6''-tetrahidrodispiro[indol-3,1'-ciclopropano-2',4''-pirán]-1(2H)-il)benzoico;
 10 ácido (1S,2S)-2-cloro-5-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2R)-2-cloro-5-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2R)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2S)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 15 ácido (1R,2S)-4-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2S)-4-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2R)-2-cloro-5-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2S)-2-cloro-5-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2S)-3-((2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 20 ácido (1S,2R)-3-((2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-metilbenzamida;
 (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-metilbenzamida;
 (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N,N-dimetilbenzamida;
 (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N,N-dimetilbenzamida;
 25 (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(3-morfolinopropil)benzamida;
 (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(3-morfolinopropil)benzamida;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 30 (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(2-morfolinoetil)benzamida;
 (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(2-morfolinoetil)benzamida;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-(metilsulfonil)piperazín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(3-(4-(metilsulfonil)piperazín-1-carbonil)bencil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(3-ciclopropil-1Hpirazol-5-il)benzamida;
 35 (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(3-ciclopropil-1Hpirazol-5-il)benzamida;
 (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(5-ciclopropil-1Hpirazol-3-il)benzamida;
 40 (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(ciclopropil-1H-pirazol-3-il)benzamida;
 (1R,2S)-6-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(ciclopropilsulfonil)picolinamida;
 (1S,2R)-6-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(ciclopropilsulfonil)picolinamida;
 (1S,2R)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(ciclopropilsulfonil)benzamida;
 45 (1R,2S)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(ciclopropilsulfonil)benzamida;
 (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 (1R,2S)-3-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 (1S,2R)-3-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 50 (1S,2R)-N-(ciclopropilsulfonil)-3-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzamida;
 (1R,2S)-N-(ciclopropilsulfonil)-3-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzamida;
 (1S,2R)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzamida;
 (1R,2S)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzamida;
 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(piperidin-4-ilmetil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 55 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(piperidin-4-ilmetil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(piperidin-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(piperidin-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(3-morfolinopropilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(3-morfolinopropilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 60 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(3-morfolinopropilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(3-morfolinopropilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(2-morfolinoetilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(2-morfolinoetilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;

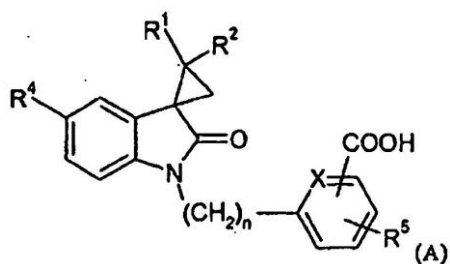
- (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(4-(piridín-4-il)piperazin-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(4-(piridín-4-il)piperazin-1-il)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(2,6-dimetilmorfolino)etilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(2-(2,6-dimetilmorfolino)etilamino)etil)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 5 (1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1'-(1H-imidazol-4-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1R,2S)-2-(4-clorofenil)-1'-(1H-imidazol-4-il)spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-2'-ona;
 (1S,2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 (1R,2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 10 ácido (1S,2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 ácido (1R,2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2-metil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 ácido (1S,2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 15 ácido (1R,2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 ácido (1S,2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 20 ácido (1R,2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 ácido (R)-metil-3-(2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoato;
 ácido (S)-metil-3-(2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoato;
 ácido (R)-3-(5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-hidroxietilamino)benzoico;
 25 ácido (S)-3-(5'-fluoro-2,2-dimetil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-hidroxietilamino)benzoico;
 (R)-metil-3-(2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il)-5-(2-oxo-2",3",5",6"-tetrahidrodispiro[indol-3,1'-ciclopropano-2',4"-pirán]-1(2H)-il)benzoato;
 (S)-metil-3-(2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il)-5-(2-oxo-2",3",5",6"-tetrahidrodispiro[indol-3,1'-ciclopropano-2',4"-pirán]-1(2H)-il)benzoato;
 30 (1S,2R)-1'-(3-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 (1R,2S)-1'-(3-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 (1R,2R)-1'-(2-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 (1S,2S)-1'-(2-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 35 (1R,2R)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 (1S,2S)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 (1S,2R)-2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 (1R,2S)-2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 (1R,2R)-2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 (1S,2S)-2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 40 (1S,2R)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico; y
 (1R,2S)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado de entre:

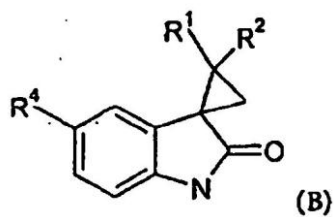
- (2S,1R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 45 ácido (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2R)-3-((2-(3-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2S)-3-((2-(3-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2R)-3-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 50 ácido (1R,2S)-3-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2R)-3-((2-(4-(metilsulfonil)fenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2R)-3-((2-(2-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2S)-3-((2-(2-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 55 ácido (1S,2S)-3-((2-(2-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2R)-3-((2-(2-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2R)-3-((2-(3-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2S)-3-((2-(3-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 60 ácido (1S,2S)-3-((2-oxo-2-(2-(trifluorometil)fenil)-spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2R)-3-((2-oxo-2-(2-(trifluorometil)fenil)-spiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2R)-((5'-cloro-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2S)-((5'-cloro-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;

- ácido (+)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (-)-3-(((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[(*trans*)-ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2-isopropil-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 5 ácido (1S,2R)-6-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)picolínico;
 ácido (1R,2S)-6-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)picolínico;
 ácido (1S,2R)-6-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)picolínico;
 ácido (1R,2S)-6-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)picolínico;
 ácido (1S,2R)-2-(4-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-1H-imidazol-1-il)acético;
 10 ácido (1R,2S)-2-(4-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-1H-imidazol-1-il)acético;
 ácido (1S,2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)benzoico;
 ácido (1R,2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)benzoico;
 ácido (1S,2S)-3-ácido (-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)benzoico;
 15 ácido (1R,2S)-3-ácido (-2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)benzoico;
 ácido (1S,2S)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 ácido (1R,2R)-3-(2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)-5-(2-oxooxazolidín-3-il)benzoico;
 ácido (1S,2S)-2-cloro-5-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2R)-2-cloro-5-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 20 ácido (1S,2R)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2S)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2S)-4-(ácido (-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2S)-4-(2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 25 ácido (1S,2R)-2-cloro-5-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2S)-2-cloro-5-((2-(4-clorofenil)-5'-fluoro-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1R,2S)-3-((2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 ácido (1S,2R)-3-((2-(3-cloro-4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzoico;
 30 (1R,2S)-6-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(ciclopropilsulfonil)picolinamida;
 (1S,2R)-6-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(ciclopropilsulfonil)picolinamida;
 (1S,2R)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(ciclopropilsulfonil)benzamida;
 (1R,2S)-4-((2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(ciclopropilsulfonil)benzamida;
 (1R,2S)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 (1S,2R)-3-((2-(4-clorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 (1R,2S)-3-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 35 (1S,2R)-3-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)-N-(metilsulfonil)benzamida;
 (1S,2R)-N-(ciclopropilsulfonil)-3-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzamida;
 (1R,2S)-N-(ciclopropilsulfonil)-3-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzamida;
 (1S,2R)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzamida;
 (1R,2S)-N-(ciclopropilsulfonil)-4-((2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-1'-il)metil)benzamida;
 40 ácido (1S,2R)-1'-(3-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1R,2S)-1'-(3-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1R,2R)-1'-(2-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1S,2S)-1'-(2-fluorobencil)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 45 ácido (1R,2R)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1S,2S)-2-(4-fluorofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1R,2R)-2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico;
 ácido (1S,2R)-2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico; y
 ácido (1R,2R) y ácido (1S,2S)-2-(4-cianofenil)-2'-oxospiro[ciclopropano-1,3'-indolín]-5'-carboxílico.
- 50 10. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende una de las etapas siguientes:

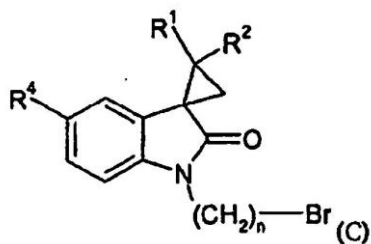
a) la reacción de un compuesto de fórmula (A):



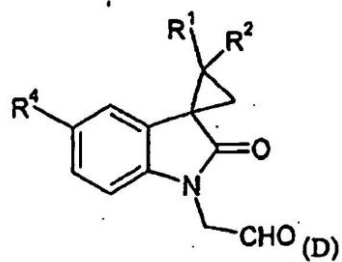
en presencia de R^6R^7NH y un agente de acoplamiento;
b) la reacción de un compuesto de fórmula (B):



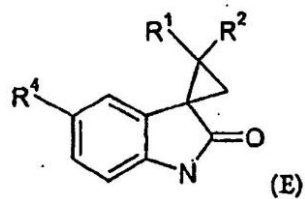
en presencia de $Y-CH_2-R$ y una base;
c) la reacción de un compuesto de fórmula (C):



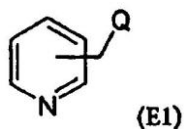
en presencia de R^6R^7NH y una base;
d) la reacción de un compuesto de fórmula (D):



en presencia de R^6R^7NH y un agente reductor;
e) la reacción de un compuesto de fórmula (E):

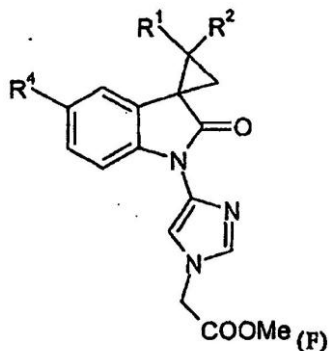


en presencia de un compuesto de fórmula (E1):



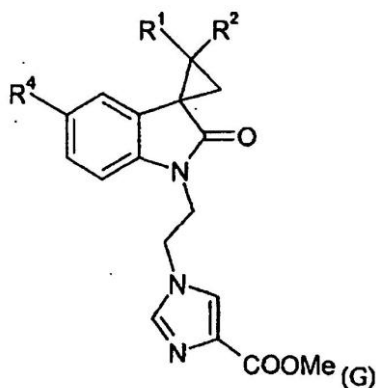
y en presencia de una base;

f) la reacción de un compuesto de fórmula (F):



en presencia de una base;

g) la reacción de un compuesto de fórmula (G):



en presencia de una base; en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n se definen según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17;

en el que R^5 es hidrógeno, halógeno, oxooxazolidinilo u oxo-imidazolidinilo;

en el que R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, aminoalquilo y aminocicloalquilo;

en el que X es carbono o nitrógeno;

en el que Y es BR, I o OT;

en el que Q es Br o I, y en el que R es alquilo.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un portador terapéuticamente inerte.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la utilización en el tratamiento o profilaxis de la obesidad, la hiperglucemia, la dislipemia y la diabetes de tipo 1 ó 2.