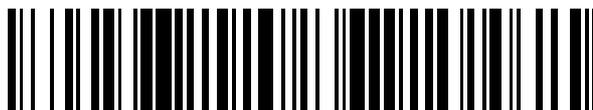


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 488 618**

51 Int. Cl.:

C07D 498/10 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2006 E 11009687 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2428515**

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

30 Prioridad:

11.04.2005 US 670896 P

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

28.08.2014

73 Titular/es:

**XENON PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
3650 Gilmore Way
Burnaby, BC V5G 4W8, CA**

72 Inventor/es:

**CHAFEEV, MIKHAIL;
CHOWDHURY, SULTAN;
FRASER, ROBERT;
FU, JIANMIN;
KAMBOJ, RAJENDER K.;
HOU, DUANJIE;
LIU, SHIFENG;
BAGHERZADEH, MEHRAN SEID;
SVIRIDOV, SERGUEI;
SUN, SHAOYI;
SUN, JIANYU;
CHAKKA, NAGASREE;
HSIEH, TOM y
RAINA, VANDNA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 488 618 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

Compuestos de espiro-oxindol y sus usos como agentes terapéuticos

Campo de la invención

5 La presente invención está dirigida a procedimientos para preparar compuestos de espiro-oxindol. En particular, la presente invención está dirigida a procedimientos para preparar compuestos de espiro-oxindol que son bloqueadores de los canales de sodio y son por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por los canales de sodio, tal como dolor, así como otras enfermedades y afecciones asociadas con la mediación de los canales de sodio.

Antecedentes de la invención

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

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

30 La familia de canales de sodio de las proteínas ha sido ampliamente estudiado y demostró estar involucrada en una serie de funciones vitales del cuerpo. La investigación en esta área ha identificado variantes de las subunidades alfa que dan lugar a cambios importantes en las actividades y función de los canales, que en última instancia puede conducir a importantes afecciones fisiopatológicas. Implícita en la función, esta familia de proteínas se considera principales puntos de intervención terapéutica. $Na_v1.1$ y $Na_v1.2$ se expresan altamente en el cerebro (Raymond, C.K., et al., J. Biol. Chem. (2004), 279(44):46234-41) y son vitales para la función normal del cerebro. En seres humanos, las mutaciones en $Na_v1.1$ y $Na_v1.2$ dan como resultado estados epilépticos graves y en algunos casos deterioro mental (Rhodes, T.H., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101 (30):11147-52; Kamiya, K., et al., J. Biol. Chem. (2004), 24(11) :2690-8; Pereira, S., et al., Neurology (2004), 63(1):191-2). Como tales, los dos canales se han considerado como objetivos validados para el tratamiento de epilepsia (véase la publicación de patente publicada PCT No. WO 01/38564).

35 $Na_v1.3$ se expresa en líneas generales en todo el cuerpo (Raymond, CK, et al., op. cit.). Se ha demostrado que tiene su expresión regulada en alza en las neuronas sensoriales hom dorsales de ratas después de la lesión del sistema nervioso (Hains, B.D., et al., J. Neurosci. (2003), 23(26):8881-92). Muchos expertos en el campo han considerado $Na_v1.3$ como una diana adecuada para los productos terapéuticos para el dolor (Lai, J., et al., Curr. Opin. Neurobiol. (2003), (3):291-72003; Wood, J.N., et al., J. Neurobiol. (2004), 61(1):55-71; Chung, J.M., et al., Novartis Found Symp. (2004), 261:19-27; debate 27-31, 47-54).

40 La expresión de $Na_v1.4$ se limita esencialmente al músculo (Raymond, C.K., et al., op. cit.). Las mutaciones en este gen han demostrado tener efectos profundos sobre la función muscular incluyendo parálisis, (Tamaoka A., Intern. Med. (2003), (9):769-70). Por lo tanto, este canal puede considerarse una diana para el tratamiento de la contractilidad muscular anormal, espasmo o parálisis.

45 El canal de sodio cardíaco, $Na_v1.5$, se expresa principalmente en los ventrículos del corazón y aurículas (Raymond, C.K., et al., op. cit.), y se puede encontrar en el nodo sinovial, nodo ventricular y posiblemente células de Purkinje. La rápida carrera ascendente del potencial de acción cardíaco y la rápida conducción de impulsos a través del tejido cardíaco debido a la apertura de $Na_v1.5$. Como tal, $Na_v1.5$ es central para la génesis de las arritmias cardíacas. Las mutaciones en $Na_v1.5$ humano, dan como resultado múltiples síndromes arrítmicos, incluyendo, por ejemplo, QT3 largo (LQT3), síndrome de Brugada (SB), defecto de la conducción cardíaca hereditaria, síndrome de muerte súbita nocturna inesperada (SUNDS) y síndrome de muerte súbita del lactante (SIDS) (Liu, H. et al., Am. J.

Pharmacogenomics (2003), 3(3):173-9). La terapia de bloqueador de canal de sodio se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de arritmias cardíacas. El primer fármaco antiarrítmico, quinidina, descubierto en 1914, es clasificado como un bloqueador de los canales de sodio.

5 Na_v1.6 codifica un canal de sodio abundante, ampliamente distribuido activado por voltaje encontrado en todos los sistemas centrales y periféricos nerviosos, agrupados en los nodos de Ranvier de axones neuronales (Caldwell, JH, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. (2000), 97 (10): 5616-20). Aunque no se ha detectado ninguna mutación en seres humanos, se cree que Na_v1.6 desempeña un papel en la manifestación de los síntomas asociados a esclerosis múltiple y ha sido considerado como un objetivo para el tratamiento de esta enfermedad (Craner, M.J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. (2004),101(21):8168-73).

10 Na_v 1.7 fue clonado por primera vez a partir de la línea celular PC12 de feocromocitoma (Toledo-Aral, JJ, et al., Proc. Acad. Sci. EE.UU. (1997), 94:1527-1532). Su presencia en altos niveles en los conos de crecimiento de neuronas de diámetro pequeño sugirió que podría desempeñar un papel en la transmisión de información nociceptiva. Aunque esto ha sido cuestionado por expertos en la materia ya que Na_v 1.7 también se expresa en células neuroendocrinas asociadas al sistema autonómico (Klugbauer, N., et al., EMBO J. (1995), 14 (6) :1084-90) y, como tal, ha estado
15 implicado en procesos autonómicos. El papel implícito en las funciones autonómicas se demostró con la generación de mutantes nulos de Na_v 1.7; la eliminación de Na_v 1.7 en todas las neuronas simpáticas y sensoriales resultó en un fenotipo letal perinatal. (Nassar, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. (2004), 101 (34) :12706-11.). En contraste, mediante la supresión de la expresión de Na_v 1.7 en un subconjunto de neuronas sensoriales que son predominantemente nociceptivas, se demostró un papel en los mecanismos del dolor, (Nassar, et al., Op. Cit.). El
20 apoyo adicional para los bloqueadores de Na_v 1.7 activos en un subconjunto de neuronas es respaldado por el hallazgo de que se ha demostrado que dos afecciones de dolor heredables humanas, eritromelalgia primaria y dolor rectal familiar, delinear el curso de Na_v 1.7 (Yang, Y., et al., J. Med.. Genet. (2004), 41 (3) :171-4)

La expresión de Na_v 1.8 está esencialmente restringida a la DRG (Raymond, CK, et al., Op. Cit.). No hay mutaciones humanas identificadas para Na_v 1.8. Sin embargo, los ratones mutantes nulos Na_v 1.7 eran viables, fértiles y normales en apariencia. Una analgesia pronunciada a estímulos mecánicos nocivos, pequeños déficits en termorecepción nociva y desarrollo retrasado en la hiperalgesia inflamatoria sugirió a los investigadores que Na_v 1.8
25 desempeña un papel importante en la señalización del dolor (Akopian, AN, et al., Nat.. Neurosci. (1999), 2 (6): 541-8). El bloque de este canal es ampliamente aceptado como un tratamiento potencial para el dolor (Lai, J, et al., op. cit.; Wood, J.N., et al., op. cit.; Chung, J.M., et al., op. cit.) La solicitud de patente publicada PCT No. WO03/037274A2 describe pirazol-amidas y sulfonamidas para el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central o periférico, particularmente el dolor y el dolor crónico por el bloqueo de los canales de sodio asociado a la aparición o
30 recurrencia de las afecciones indicadas. La solicitud de patente publicada PCT No. WO03/037890A2 describe piperidinas para el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central o periférico, particularmente el dolor y el dolor crónico mediante el bloqueo de los canales de sodio asociado a la aparición o recurrencia de las afecciones indicadas. Los compuestos, composiciones y procedimientos de estas invenciones son de uso particular para el
35 tratamiento de dolor neuropático o inflamatorio mediante la inhibición de un flujo de iones a través de un canal que incluye una subunidad PN3 (Na_v 1.8).

Se demostró que Na_v1.9 de canal de sodio periférico, insensible a la tetrodotoxina, divulgado por Dib-Hajj, SD, et al. (véase Dib Hajj, SD, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. (1998), 95 (15) :8963-8) reside únicamente en el ganglios de la raíz dorsal. Se ha demostrado que Na_v1.9 es la razón de la excitación y despolarización evocada por neurotrofina (BDNF), y es el único miembro de la superfamilia del canal de sodio activado por voltaje que demuestra ser mediado por ligando (Blum, R., Kafitz, KW, Konnerth , A., Nature (2002), 419 (6908) :687-93). El patrón limitado de expresión de este canal ha hecho que sea un candidato diana para el tratamiento del dolor(Lai, J, et al., op. cit.; Wood, J.N., et al., op. cit.; Chung, J.M. et al., op. cit.).

45 NaX es un canal de sodio putativo, que no ha demostrado ser activado por voltaje. Además de la expresión en el pulmón, corazón, ganglios de raíz dorsal, y células de Schwann del sistema nervioso periférico, NaX es encontrado en neuronas y células endodermarias en áreas restringidas del SNC, en particular en los órganos circumventriculares, que están implicados en la homeostasis del fluido corporal (Watanabe, E., et al., J. Neurosci. (2000), 20 (20) :7743-51). Los ratones mutantes NaX mostraron ingestas anormales de solución salina hipertónica, tanto en
50 condiciones de privación de agua como de sal. Estos hallazgos sugieren que NaX juega un papel importante en la detección central del nivel de sodio en fluido corporal y regulación de los comportamientos de ingesta de sal. Su patrón de expresión y la función sugieren el mismo como una diana para el tratamiento de la fibrosis quística y otras enfermedades de regulación de sal relacionadas.

Estudios con el bloqueador de los canales de sodio tetrodotoxina (TTX) utilizado para reducir la actividad de las neuronas en ciertas regiones del cerebro, indican su uso potencial en el tratamiento de la adicción. Los estímulos emparejados con fármacos provocan el ansia por el fármaco y la recaída en adictos y el comportamiento de búsqueda de fármacos en ratas. La integridad funcional de la amígdala basolateral (BLA) es necesaria para el restablecimiento de la conducta de búsqueda de cocaína desencadenada por estímulos condicionados por la cocaína, pero no por la cocaína en sí. BLA desempeña un papel similar en el restablecimiento de la conducta de búsqueda de heroína. La inactivación inducida por TTX del BLA sobre el restablecimiento condicionado y cebado por heroína del comportamiento de la búsqueda de extinguida en un modelo de rata (Fuchs, R.A. y Véase, R.E.,

Psychopharmacology (2002) 160(4):425-33).

Esta familia de proteínas estrechamente relacionada ha sido reconocida por mucho tiempo como dianas para la intervención terapéutica. Los canales de sodio son el blanco de una diversa gama de agentes farmacológicos. Estos incluyen neurotoxinas, antiarrítmicos, anticonvulsivos y anestésicos locales ((Clare, J.J., et al., Drug Discovery Today (2000) 5:506-520). Todos los agentes farmacológicos actuales que actúan sobre los canales de sodio tienen sitios receptores en las subunidades alfa. Al menos se han identificado seis sitios receptores distintos para neurotoxinas y un sitio receptor para anestésicos locales y fármacos relacionados (Cestele, S. et al., Biochimie (2000), Vol. 82, pp. 883-892).

Los bloqueadores de los canales de sodio de moléculas pequeñas o los anestésicos locales y fármacos antiepilépticos relacionados y antiarrítmicos, interactúan con sitios receptores superpuestos situados en la cavidad interior del poro del canal de sodio (Catterall L, WA, Neuron (2000), 26:13-25). Los residuos de aminoácidos en los segmentos S6 de al menos tres de los cuatro dominios contribuyen con este sitio receptor de fármacos complejos, donde el segmento IVS6 desempeña el papel dominante. Estas regiones están altamente conservadas y, como tal, la mayoría de los bloqueadores de los canales de sodio conocidos hasta la fecha interactúan con una potencia similar con todos los subtipos de canales. Sin embargo, ha sido posible producir bloqueadores de canales de sodio con selectividad terapéutica y suficiente ventana terapéutica para el tratamiento de epilepsia (por ejemplo lamotrigina, fenitoína y carbamazepina) y ciertas arritmias cardíacas (por ejemplo, lidocaína, tocainida y mexiletina). Sin embargo, la potencia y el índice terapéutico de estos bloqueadores no son óptimos y han limitado la utilidad de estos compuestos en una variedad de áreas terapéuticas donde un bloqueador de los canales de sodio sería idealmente adecuado.

Control de dolor agudo y crónico

El tratamiento farmacológico es la base del tratamiento para el dolor crónico y agudo en todos los grupos de edad, incluidos los neonatos, lactantes y niños. Los medicamentos para el dolor son clasificados por la Sociedad Americana del Dolor en tres categorías principales: 1) analgésicos-acetaminofeno no opioides, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), incluyendo salicilatos (por ejemplo aspirina), 2) analgésicos opioides y 3) co-analgésicos.

Los analgésicos no opioides tal como acetaminofeno y NSAID son útiles para el dolor crónico y agudo por una variedad de causas, incluyendo cirugía, trauma, artritis y cáncer. NSAID están indicados para el dolor que incluye inflamación porque el acetaminofeno carece de actividad antiinflamatoria. Los opioides también carecen de actividad anti-inflamatoria. Todos los NSAID inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX), inhibiendo de esta manera la síntesis de prostaglandinas y reduciendo la respuesta inflamatoria al dolor. Hay al menos dos isoformas de COX, COX-1 y COX-2. Los inhibidores COX no selectivos comunes incluyen, ibuprofeno y naproxeno. La inhibición de COX-1, que se encuentra en plaquetas, tracto gastrointestinal, riñones y la mayoría de otros tejidos humanos, se considera que está asociada a efectos adversos tal como hemorragia gastrointestinal. El desarrollo de NSAID COX-2 selectivos tal como celecoxib, valdecoxib y rofecoxib, cuenta con los beneficios de NSAID no selectivos con reducidos perfiles de efectos adversos en el intestino y los riñones. Sin embargo, la evidencia sugiere ahora que el uso crónico de ciertos inhibidores selectivos COX-2 puede resultar en un aumento del riesgo de aparición de apoplejía.

La Sociedad Norteamericana de Dolor recomienda que el uso de analgésicos opioides se inicie en base a antecedentes dirigidos al dolor y físicos que incluye evaluación del dolor repetido. Debido a los amplios perfiles de efectos adversos asociados el uso de opioides, la terapia debe incluir un diagnóstico, plan de tratamiento interdisciplinario integrado y monitoreo de pacientes en curso apropiado. Es recomendable, además, que los opioides sean añadidos a no opioides para controlar el dolor agudo y dolor relacionado con el cáncer que no responde a no opioides solos. Los analgésicos opioides actúan como agonistas a receptores específicos de los tipos de mu y kappa en el sistema nervioso periférico y central. Dependiendo del opioide y su formulación o modo de administración el mismo puede ser de duración más corta o más larga. Todos los analgésicos opioides tienen un riesgo de causar depresión respiratoria, insuficiencia hepática, adicción y dependencia, y, como tal, no son ideales para el control del dolor crónico o a largo plazo.

Un número de otras clases de fármacos puede aumentar los efectos de los opioides o NSAIDS, tienen actividad analgésica independiente en ciertas situaciones, o contrarrestan los efectos secundarios de los analgésicos. Independientemente de cuál de estas acciones que el fármaco tiene, los mismos se denominan colectivamente "coanalgésicos". Los antidepresivos tricíclicos, fármacos antiepilépticos, anestésicos locales, glucocorticoides, relajantes musculares esqueléticos, agentes anti-spasmodil, antihistaminas, benzodiazepinas, cafeína, agentes tópicos (por ejemplo capsaicina), dextroamfetamina y fenotizinas son utilizados en la clínica como terapias adyuvantes o individualmente en el tratamiento del dolor. Los fármacos antiepilépticos en particular, han disfrutado de cierto éxito en el tratamiento de afecciones de dolor. Por ejemplo, la gabapentina, que tiene una diana terapéutica sin confirmar, está indicada para el dolor neuropático. Otros ensayos clínicos están tratando de establecer que el dolor neuropático central puede responder a bloqueadores de los canales de iones tal como bloqueadores de canales de calcio, sodio y/o NMDA (N-metil-D-aspartato). Actualmente están en desarrollo los agentes bloqueadores de los canales de NMDA de baja afinidad para el tratamiento del dolor neuropático. La literatura proporciona sustancial evidencia electrofisiológica de pre-clínica en apoyo de la utilización de antagonistas de NMDA en el

tratamiento del dolor neuropático. Tales agentes también pueden encontrar uso en el control del dolor después de que se produce la tolerancia a la analgesia opioide, en particular en pacientes con cáncer.

5 Los analgésicos sistémicos tal como NSAID y opioides se han de distinguir de los agentes terapéuticos que son útiles sólo como analgésicos / anestésicos locales. Los analgésicos locales bien conocidos tal como lidocaína y xilocaína son bloqueadores de los canales de iones selectivos que pueden ser fatales cuando se administran sistémicamente. Una buena descripción de bloqueadores de los canales de sodio no selectivos se encuentra en Madge, D. et al., J. Med. Chem. (2001), 44(2):115-37.

10 Varios moduladores del canal de sodio se conocen por su uso como anticonvulsivos o antidepresivos, tal como carbamazepina, amitriptilina, lamotrigina y riluzol, los que se dirigen a los canales de sodio sensibles a la tetratodtoxina (TTX-S) del cerebro. Tales agentes TTX-S sufren de efectos secundarios limitantes de la dosis, incluyendo mareos, ataxia y somnolencia, principalmente debido a la acción en los canales de TTX-S en el cerebro.

Rol de los canales de sodio en el dolor

15 Los canales de sodio tienen un conjunto diverso de funciones en el mantenimiento de los estados normales y patológicos, incluyendo el papel reconocido desde hace tiempo que los canales de sodio activados por voltaje desempeñan en la generación de la actividad neuronal anormal y dolor neuropático o patológico (Chung, JM et al.). El daño a los nervios periféricos después de un traumatismo o enfermedad puede dar lugar a cambios en la actividad del canal de sodio y el desarrollo de la actividad anormal aferente incluyendo descargas ectópicas de los aferentes axotomizados y actividad espontánea de los nociceptores intactos sensibilizados. Estos cambios pueden producir duradera hipersensibilidad anormal a estímulos normalmente inocuos, o alodinia. Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, pero no se limitan a, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética, dolor de espalda inferior crónico, dolor de miembro fantasma y dolor resultante de cáncer y quimioterapia, dolor pélvico crónico, síndrome de dolor regional complejo y neuralgias relacionadas.

25 Ha habido un cierto grado de éxito en el tratamiento de síntomas de dolor neuropático mediante el uso de medicamentos, tal como gabapentina y, más recientemente, pregabalina, como tratamientos de primera línea a corto plazo. Sin embargo, la farmacoterapia para el dolor neuropático ha tenido generalmente éxito limitado con poca respuesta a los fármacos reductores de dolor de uso común, tal como NSAIDS y opioides. En consecuencia, existe aún una gran necesidad de explorar nuevas modalidades de tratamiento.

30 Sigue habiendo un número limitado de bloqueadores de los canales de sodio eficaces potentes con un mínimo de eventos adversos en la clínica. También hay una necesidad médica no satisfecha para el tratamiento del dolor neuropático y otros estados patológicos asociados a los canales de sodio con eficacia y sin efectos secundarios adversos.

US-A-2004/0038970 se refiere a compuestos de carboleno que se unen selectivamente a subtipos del receptor de somatostatina y al uso de dichos compuestos para el tratamiento de trastornos médicos que están mediados por subtipos de receptores de somatostatina

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

US-A-3,723,459 se refiere a derivados de oxoespiroindolina tiocromano y sus usos como inhibidores de la secreción de ácido gástrico.

40 Kende et al, Journal of the American Chemical Society 1988, 110, páginas 2210 a 2218 describen una ciclización radical intramuscular de los enolatos fenólicos.

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

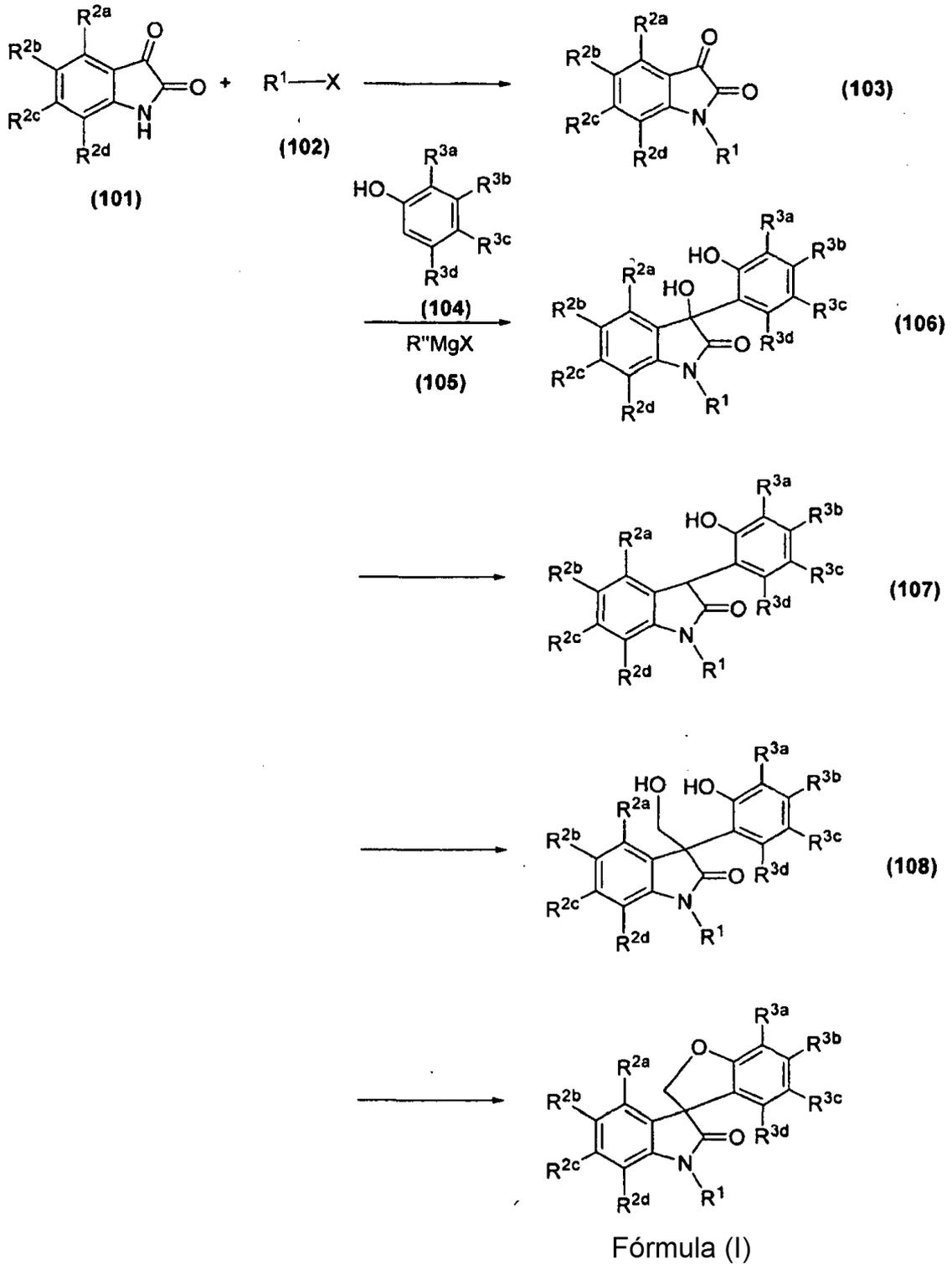
Fuchs et al, Organic Letters, 2005, 7, páginas 677 a 680 describen las preparaciones de 2-indolinonas 3,3-disustituido.

45 COMPENDIO DE LA INVENCION

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

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo al

Esquema de Reacción 1:



Esquema de Reacción 1

en el que:

cada X es independientemente cloro o bromo;

5 R" es alquilo;

R^1 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, heterocíclico, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-S(O)_2R^5$, $-R^9-S(O)_mR^5$ (donde m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;

o R^1 es aralquilo sustituido por $-C(O)N(R^6)R^7$ donde:

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

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

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

o R^1 es aralquilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-R^8-OR^5$, $-C(O)OR^5$, halo, haloalquilo, alquilo, nitro, ciano, arilo, aralquilo, heterocíclico y heteroarilo; o R^1 es $-R^9-N(R^{10})R^{11}$, $-R^9-N(R^{12})C(O)R^{11}$ o $-R^9-N(R^{10})C(O)N(R^{10})R^{11}$ donde:

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

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

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

20 y en el que cada uno de los grupos arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocíclico, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, heterocíclico y heteroarilo;

25 o R^1 es heterociclilalquilo o heteroarilalquilo donde el grupo heterociclilalquilo o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en oxo, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-R^8-N(R^5)C(O)R^4$, $-R^8-S(O)_mR^4$ (donde m es 0, 1 o 2), $-R^8-CN$, y $-R^8-NO_2$; R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno es seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterocíclico, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)_nR^4$, $-N(R^5)S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

35 y en el que cada uno de los grupos cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterocíclico, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterocíclico, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-S(O)_mR^4$, $-R^8-S(O)_nN(R^4)R^5$, $-R^8-C(O)R^4$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, y $-N(R^5)S(O)_nR^4$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2; o R^{2a} y R^{2b} junto con los átomos anulares de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo, y R^{2c} y R^{2d} son como se define más arriba;

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

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

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

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

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

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

cada R^4 y R^5 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

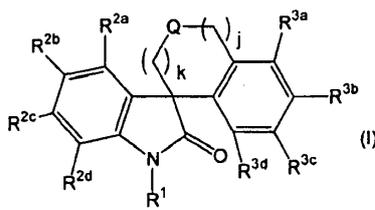
- 10 o cuando R^4 y R^5 están cada uno unidos al mismo átomo de nitrógeno, después R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclilo o heteroarilo;

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

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

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de los mismos o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención además proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



- 20 en el que:

j es 0 y k es 1;

Q es -O-;

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

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

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

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

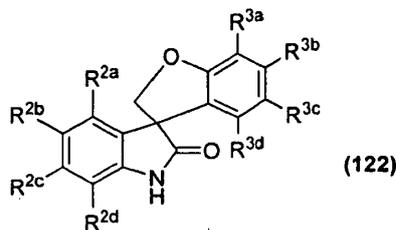
cada R^4 y R^5 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo y heteroarilo; y

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

o un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros de los mismos;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en el que el procedimiento comprende tratar un compuesto de fórmula (122):



- 5 en el que R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XR^1 donde R^1 es como se define más arriba y X es cloro, bromo o iodo, en presencia de una base en un disolvente para formar el compuesto de fórmula (I) como se define más arriba.

Descripción detallada de las definiciones de la invención

- 10 Ciertos grupos químicos nombrados en la presente memoria están precedidos por una anotación taquigráfica que indica el número total de átomos de carbono que deben encontrarse en el grupo químico indicado. Por ejemplo; alquilo C_7-C_{12} describe un grupo alquilo, como se define más abajo, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo C_4-C_{12} describe un grupo cicloalquilalquilo, como se define más abajo, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la anotación taquigráfica no incluye los carbonos que pueden existir en los sustituyentes del grupo que se describe. Por ejemplo, los siguientes términos tienen el significado indicado:

- 15 "alquilo C_1-C_{10} " se refiere a un radical alquilo como se define más abajo que contiene uno a diez átomos de carbono. El radical alquilo C_1-C_{10} puede estar opcionalmente sustituido como se define más abajo para un grupo alquilo.

"alquinilo C_2-C_{12} " se refiere a un radical alquinilo como se define más abajo que contiene dos a doce átomos de carbono. El radical alquinilo C_2-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido como se define más abajo para un grupo alquenilo.

- 20 "alcoxi C_1-C_{12} " se refiere a un radical alcoxi como se define más abajo que contiene uno a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi C_1-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define más abajo para un grupo alquilo.

"alcoxialquilo C_2-C_{12} " se refiere a un radical alcoxialquilo como se define más abajo que contiene dos a doce átomos de carbono. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo C_2-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido como se define más abajo para un grupo alquilo.

- 25 "aralquilo C_7-C_{12} " se refiere a un grupo aralquilo como se define más abajo que contiene siete a doce átomos de carbono. La parte arilo del radical aralquilo C_7-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se describe más abajo para un grupo arilo. La parte alquilo del radical aralquilo C_7-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define más abajo para un grupo alquilo.

- 30 "aralquenilo C_7-C_{12} " se refiere a un grupo aralquenilo como se define más abajo que contiene siete a doce átomos de carbono. La parte arilo del radical aralquenilo C_7-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se describe más abajo para un grupo arilo. La parte alquenilo del radical aralquenilo C_7-C_{12} puede estar opcionalmente sustituida como se define más abajo para un grupo alquenilo.

- 35 "cicloalquilo C_3-C_{12} " se refiere a un radical cicloalquilo como se define más abajo que tiene tres a doce átomos de carbono. El radical cicloalquilo C_3-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido como se define más abajo para un grupo cicloalquilo.

"cicloalquilalquilo C_4-C_{12} " se refiere a un radical cicloalquilalquilo como se define más abajo que tiene cuatro a doce átomos de carbono. El radical cicloalquilalquilo C_4-C_{12} puede estar opcionalmente sustituido como se define más abajo para un grupo cicloalquilalquilo.

- 40 Además de lo anterior, como se utiliza en la especificación y reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

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

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

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

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

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

"Trifluorometilo" se refiere al radical -CF₃.

5 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferentemente uno a ocho átomos de carbono o uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, y 2-metilhexilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterocíclico, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)A¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (donde t es 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (donde t es 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (donde t es 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 a 2) donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

20 "Alqueno" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferentemente uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, y penta-1,4-dienilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterocíclico, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (donde t es 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (donde t es 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (donde t es 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 a 2) donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

35 "Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburos divalentes lineal o ramificada que conecta el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono y hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, y n-butileno. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o cualquiera de los dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, una cadena de alquileno puede estar opcionalmente sustituida por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterocíclico, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (donde t es 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (donde t es 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (donde t es 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 a 2) donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

50 "alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos divalentes lineal o ramificada que conecta el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono y hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, y n-butenileno. La cadena de alquilenilo está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace doble o un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o cualquiera de los dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, una cadena de alquilenilo puede estar opcionalmente sustituida por uno de los siguientes grupos: alquilo, alqueno, halo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterocíclico, heteroarilo, oxo, trimetilsilano, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (donde t es 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (donde t es 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (donde t es 0 a 2), y -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (donde t es 1 a 2) donde cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilo o

heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

"Alquinileno" o "cadena de alquinileno" se refiere a una cadena de hidrocarburos divalentes lineal o ramificada que conecta el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono y hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, propinileno, y n-butinileno. La cadena de alquinileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace doble o un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquinileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o cualquiera de los dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, una cadena de alquinileno puede estar opcionalmente sustituida por uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterocíclico, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{18}$, $-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-S(O)_tR^{16}$ (donde t es 0 a 2), y $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 a 2) donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterocíclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

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

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $--OR_a$ donde R_a es un radical alquilo como se define más arriba que contiene uno a doce átomos de carbono. La parte alquilo del alcoxi radical puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba para un radical alquilo.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-O-R_a$ donde cada R_a es independientemente un radical alquilo como se define más arriba. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier carbono en cualquier radical alquilo. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba para un grupo alquilo.

"Arilo" se refiere un sistema anular de hidrocarburos multicíclico o monocíclico aromático que consiste únicamente en hidrógeno y carbono y que contiene de 6 a 18 átomos de carbono, donde el sistema anular puede estar parcialmente saturado. Los grupos arilo incluyen grupos tal como fluorenilo, fenilo y naftilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") está previsto que incluya radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}OR^{14}$, $-R^{15}OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}N(R^{14})_2$, $-R^{15}C(O)R^{14}$, $--R^{15}C(O)OR^{14}$, $-R^{15}C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}S(O)_tOR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}S(O)_tR^{16}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{15}S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 a 2) donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_b$ donde R_a es un radical alquilo como se define más arriba y R_b es uno o más radicales arilo como se define más arriba, por ejemplo, bencilo, y difenilmetilo. El/los radical/es arilo puede/n estar opcionalmente sustituido/s como se describe más arriba.

"Ariloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_b$ donde R_b es un grupo arilo como se define más arriba. La parte arilo del radical ariloxi puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_cR_b$ donde R_c es un radical alquenilo como se define más arriba y R_b es uno o más radicales arilo como se define más arriba, que h puede estar opcionalmente sustituido como se describe más arriba. La parte arilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como se describe más arriba para un grupo arilo. La parte alquenilo del radical aralquenilo puede estar opcionalmente sustituida como

se define más arriba para un grupo alqueniolo.

"Aralquiloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_b$ donde R_b es un grupo aralquilo como se define más arriba. La parte aralquilo del radical aralquiloxi puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba.

5 "Cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburos monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas anulares fusionados o puente, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferentemente que tiene de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace simple. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, y 7,7-dimetil-biciclo[2,2,1]heptanilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, el término "cicloalquilo" está previsto que incluya radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueniolo, halo, haloalquilo, haloalqueniolo, ciano, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 a 2) donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenilo o alqueniolenilo lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_d$ donde R_a es un radical alquilo como se define más arriba y R_d es un radical cicloalquilo como se define más arriba. El radical alquilo y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define más arriba.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

25 "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define más arriba, que está sustituido por uno o más radicales halo, como se define más arriba, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, y 1-bromometil-2-bromoetilo. La parte alquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba para un grupo alquilo.

30 "Heterociclico" se refiere a un radical anular no aromático de 3 a 18 miembros estable que consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, el radical heterociclico puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionados o puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclico puede estar parcialmente o completamente saturado. Los ejemplos de dichos radicales heterociclico incluyen dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tritanilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, el término "heterociclico" está previsto que incluya radicales heterociclico como se define más arriba que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueniolo, halo, haloalquilo, haloalqueniolo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 a 2) donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueniolo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenilo o alqueniolenilo lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, alqueniolo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido.

55 "Heterociclicilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_e$ donde R_a es un radical alquilo como se define más arriba y R_e es un radical heterociclico como se define más arriba, y si el heterociclico es un heterociclico que contiene nitrógeno, el heterociclico puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La parte alquilo del radical heterociclicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba para un grupo alquilo. La parte heterociclico del radical heterociclicilalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define más arriba para un grupo heterociclico.

"Heteroarilo" se refiere a un radical anular aromático de 5 a 18 miembros que consiste en uno a diecisiete átomos de carbono y de uno a diez heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los fines de la presente invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o

tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionados o puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranoilo, benzopiranoilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienil (benzotiofenil), benzotriazofilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzothlofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinoilo, isoxazolilo, naftilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranoilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir tienilo). A menos que se establezca específicamente lo contrario en la especificación, el término "heteroarilo" está previsto que incluya radicales heteroarilo como se define más arriba que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalquenoilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocíclico, heterocícliclalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $--R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (donde t es 1 a 2) donde cada R^{14} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterocícliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{15} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquenoilo o alquenoilo lineal o ramificada; y cada R^{16} es alquilo, alquenoilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterocícliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_f$ donde R_a es un radical alquilo como se define más arriba y R_f es un radical heteroarilo como se define más arriba. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define más arriba para un grupo heteroarilo. La parte alquilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define más arriba para un grupo alquilo.

"Heteroarilalquenoilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_bR_f$ donde R_b es un radical alquenoilo como se define más arriba y R_f es un radical heteroarilo como se define más arriba. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquenoilo puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba para un grupo heteroarilo. La parte alquenoilo del radical heteroarilalquenoilo puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba para un grupo alquenoilo.

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

"Trihaloalcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_g$ donde R_g es un grupo trihaloalquilo como se define más arriba. La parte trihaloalquilo del grupo trihaloalcoxi puede estar opcionalmente sustituida como se define más arriba para un grupo trihaloalquilo.

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

"Alodinia" se refiere a una afección en la que una sensación normalmente inocua, tal como presión o toque suave, se percibe como que es extremadamente doloroso.

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

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente que libera el compuesto activo de la invención in vivo cuando tal profármaco es administrado a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención se pueden preparar mediante la modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de una manera tal que las modificaciones son escindidas, ya sea en la manipulación rutinaria o in vivo, para el compuesto progenitor de la invención. Los profármacos incluyen los compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención es administrado a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de acetato, formato

y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en los compuestos de la invención.

La invención divulgada en la presente memoria también pretende abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) que son marcados con isótopos teniendo uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{38}Cl , ^{123}I , y ^{126}I , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la efectividad de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción sobre los canales de sodio, o la afinidad de unión al sitio de acción farmacológicamente importante sobre los canales de sodio. Ciertos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos del sustrato y/o fármaco. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes a partir de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, el aumento in vivo de la vida media o requerimientos de dosificación reducidos y por lo tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos emisores de positrones, tal como, ^{11}C , ^{19}F , ^{15}O y ^{13}N , pueden ser útiles en los estudios de Tomografía por Emisión Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones tal como se establece más abajo usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

La invención divulgada en la presente memoria también pretende abarcar los productos metabólicos in vivo de los compuestos revelados. Tales productos pueden ser el resultado de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, y esterificación del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos producidos por un proceso que comprende el contacto de un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Estos productos son generalmente identificados mediante la administración de un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un animal, tal como rata, ratón, cobaya, mono, o ser humano, dando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo, y el aislamiento de sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

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

"Mamífero" incluye seres humanos y tanto animales domésticos tal como animales de laboratorio y mascotas del hogar, (por ejemplo gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos), como animales no domésticos tal como salvajes.

"Opcional" o "opcionalmente" significa que puede o no puede ocurrir el evento de las circunstancias descrito posteriormente, y que la descripción incluye casos donde dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no es así. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede no ser sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen ninguna sustitución.

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

"Sal farmacéuticamente aceptable" INCLUYE sales de adición de bases y ácidos.

"Sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y propiedades de bases libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo, y que se forman con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y, ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido mateico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido

palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutamico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido undecilénico.

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

10 A menudo las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se utiliza en la presente memoria, el termino "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en caso de que el solvato pueda ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, pueden existir los compuestos de la presente invención como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, y tetrahidrato, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser verdaderos solvatos, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede simplemente retener agua ocasional o ser una mezcla de agua más algún disolvente ocasional.

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

25 "Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que, cuando es administrado a un mamífero, preferentemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define más abajo, de una enfermedad o afección mediada por el canal de sodio en el mamífero, preferentemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención, que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, la forma de administración, y la edad del mamífero a ser tratado, pero puede ser determinada rutinariamente por un experto común en la técnica que tiene en cuenta su propio conocimiento y esta descripción.

30 "Tratamiento "o" tratar "como se utiliza en la presente memoria contempla el tratamiento de la afección o enfermedad de interés en un mamífero, preferentemente un ser humano, que tiene la afección o enfermedad de interés, e incluye:

(i) prevenir que se produzca la afección o enfermedad en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero está predispuesto a la enfermedad pero aún no ha sido diagnosticado como que la tiene;

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

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

45 (iv) aliviar los síntomas derivados de la afección o enfermedad, es decir, aliviar el dolor sin tratar la enfermedad o afección subyacente. Como se utiliza en la presente memoria, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden utilizar indistintamente o pueden ser diferentes en el que la afección o trastorno en particular puede no tener un agente causal conocido (de modo que la etiología aún no ha sido resuelta) y por lo tanto la misma no se reconoce como una enfermedad, sino sólo como un síndrome o afección indeseable, en la que un conjunto de síntomas más o menos específico más han sido identificados por los médicos.

50 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto puede dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse en términos de estereoquímica absoluta como (R) - o (S) - o, como (D) - o (L) - para los aminoácidos. Está previsto que la presente invención incluya todos los isómeros posibles, así como sus formas ópticamente puras y racémicas. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) - y (S) -, o (D) - y (L) - se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en la memoria contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y salvo que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos

isómeros geométricos E y Z. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas

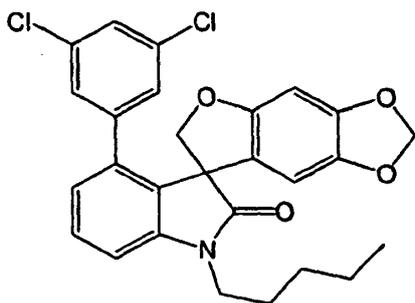
5 Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto compuestos de los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tiene diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluyen "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes espejo no superponibles entre sí.

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

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

15 Los diagramas de estructura y protocolo de nomenclatura química utilizados en la presente memoria son una forma modificada del sistema de nomenclatura IUPAC, utilizando el programa de software CD/Name Version 9,07, en el que los compuestos de la invención se nombran en la presente memoria como derivados de la estructura del núcleo central, es decir, la estructura de 2-oxindol. Para los nombres químicos complejos empleados en la presente memoria, un grupo sustituyente es nombrado antes de que el grupo al que se unen. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una estructura principal de etilo con el sustituyente ciclopropilo. En los diagramas de estructura química, todos los enlaces se identifican, a excepción de algunos átomos de carbono, que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

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



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

Utilidad y ensayo de los compuestos

30 La presente invención se refiere a procedimientos para preparar compuestos, composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por los canales de sodio, preferentemente enfermedades relacionadas con dolor, afecciones del sistema nervioso central tal como epilepsia, ansiedad, enfermedad bipolar y depresión; afecciones cardiovasculares tal como arritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular; afecciones neuromusculares tal como síndrome de piernas inquietas, parálisis muscular o tétanos; neuroprotección contra apoplejías, esclerosis múltiple y trauma neuronal; y canalopatías tal como eritromialgia y síndrome de dolor rectal familiar, mediante la administración a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un agente modulador, especialmente inhibidor, bloqueador de los canales de sodio, la inhibición, agente

35 En general, se proporciona un procedimiento para tratar un paciente para, o proteger a un paciente del desarrollo de, una enfermedad mediada por los canales de sodio, especialmente dolor, que comprende administrar a un animal, tal como un mamífero, especialmente un paciente humano que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en el que el compuesto modula la actividad de uno o más canales de sodio dependientes de voltaje.

40 El valor general de los compuestos en la mediación, especialmente la inhibición, del flujo de iones de canales de sodio se puede determinar usando los ensayos descritos más abajo en la sección de ensayos biológicos. Alternativamente, el valor general de los compuestos para el tratamiento de afecciones y enfermedades puede establecerse en modelos animales estándar de la industria para demostrar la eficacia de los compuestos en el tratamiento del dolor. Se han desarrollado modelos animales de afecciones de dolor neuropático humano que resultan en déficits sensoriales reproducibles (alodinia, hiperalgesia y dolor espontáneo) durante un período sostenido de tiempo que puede ser evaluado por la prueba sensorial. Al establecer el grado de alodinia e hiperalgesia presentes inducidas por temperatura, mecánica y química, varias afecciones fisiopatológicas

observadas en seres humanos se pueden modelar lo que permite la evaluación de los tratamientos farmacológicos.

En modelos de rata de lesión de nervios periféricos, la actividad ectópica en el nervio lesionado corresponde a los signos de comportamiento de dolor. En estos modelos, la aplicación intravenosa del bloqueador de los canales de sodio y lidocaína anestésica local puede suprimir la actividad ectópica y revertir la alodinia táctil en concentraciones que no afectan la función motora y comportamiento general (Mao, J. y Chen, LL, Pain (2000), 87:7-17). La escala alimétrica de las dosis eficaces en estos modelos de rata, se traduce en dosis similares a aquellas que demostraron ser eficaces en los seres humanos (Tanelian, D.L y Brose, W.G., Anesthesiology (1991), 74(5):949-951). Además la lidocaína, Lidoderm®, aplicada en forma de un parche dérmico, es actualmente un tratamiento aprobado por la FDA para la neuralgia post-herpética (Devers, A. y Glaser, B.S., Clin. J. Pain (2000), 16(3):205-8).

5 que no afectan la función motora y comportamiento general (Mao, J. y Chen, LL, Pain (2000), 87:7-17). La escala alimétrica de las dosis eficaces en estos modelos de rata, se traduce en dosis similares a aquellas que demostraron ser eficaces en los seres humanos (Tanelian, D.L y Brose, W.G., Anesthesiology (1991), 74(5):949-951). Además la lidocaína, Lidoderm®, aplicada en forma de un parche dérmico, es actualmente un tratamiento aprobado por la FDA para la neuralgia post-herpética (Devers, A. y Glaser, B.S., Clin. J. Pain (2000), 16(3):205-8).

10 Los bloqueadores de los canales de sodio tienen usos clínicos, además del dolor. La epilepsia y arritmias cardíacas son a menudo blanco de los bloqueadores del canal de sodio. La evidencia reciente de modelos animales sugiere que los bloqueadores de los canales de sodio también pueden ser útiles para la neuroprotección en afecciones isquémicas causadas por apoplejía o trauma neural y en pacientes con la esclerosis múltiple (MS) (Clare, J.J. et al., op. cit. y Anger, T. et al., op. cit.).

15 Los compuestos modulan, preferentemente inhiben, el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente de voltaje en un mamífero, especialmente en un ser humano. Dicha modulación, ya sea la inhibición parcial o completa o prevención del flujo de iones, es a veces referida en la presente memoria como "bloqueo" y los compuestos correspondientes como "bloqueadores". En general, el compuesto modula la actividad de un canal de sodio hacia abajo, inhibe la actividad del canal de sodio dependiente del voltaje, y/o reduce o impide el flujo de iones de sodio a través de una membrana celular mediante la prevención de la actividad del canal de sodio tal como el flujo de iones.

Los compuestos son bloqueadores de los canales de sodio y por lo tanto son útiles para el tratamiento de afecciones y enfermedades en seres humanos y otros organismos, incluyendo todas aquellas afecciones y enfermedades humanas que son el resultado de la actividad biológica anormal de los canales de sodio dependiente de voltaje o que se pueden mejorar por modulación de la actividad biológica del canal de sodio dependiente de voltaje.

25 Como se define en la presente memoria, una enfermedad o afección mediada por el canal de sodio se refiere a una afección o enfermedad que es mejorada tras la modulación del canal de sodio e incluye dolor, las afecciones nerviosas centrales tal como epilepsia, ansiedad, depresión y enfermedad bipolar; afecciones cardiovasculares tal como arritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular; afecciones neuromusculares tal como síndrome de piernas inquietas y parálisis muscular o tétanos; neuroprotección contra la apoplejía, esclerosis múltiple y trauma neural; canalopatías tal como eritromialgia y síndrome de dolor rectal familiar.

Una enfermedad o afección mediada por el canal de sodio también incluye dolor asociado con VIH, neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, neuralgia trigeminal, neuralgia del glosofaríngeo, neuropatía secundaria a la infiltración metastásica, adiposis dolorosa, lesiones talámicas, hipertensión, enfermedades autoinmunes, asma, drogadicción (por ejemplo opioides, benzodiazepina, amfetamina, cocaína, alcohol, inhalación de butano), enfermedad de Alzheimer, demencia, deterioro de la memoria relacionada con la edad, síndrome de Korsakof, reestenosis, disfunción urinaria, incontinencia, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebrovascular, neurosis, enfermedad gastrointestinal, anemia de células falciformes, rechazo de trasplantes, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, claudicación intermitente, angina de pecho, convulsión, trastornos respiratorios, isquemias miocárdicas o cerebrales, síndrome de QT largo, taquicardia ventricular polimórfica catecolérgica, enfermedades oftálmicas, espasticidad, paraplejía espástica, miopatías, miastenia gravis, paramiotonía congénita, parálisis periódica hipercalémica, parálisis periódica hipocalémica, alopecia, trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos, manía, paranoia, trastorno afectivo estacional, trastorno de pánico, trastorno compulsivo obsesivo (OCD), fobias, autismo, síndrome de Asperger, síndrome de Retts, trastorno desintegrativo, trastorno de déficit de atención, agresividad, trastornos de control de impulsos, trombosis, preclampsia, insuficiencia cardíaca congestiva, paro cardíaco, ataxia de Friedrich, Ataxia espinocerebelar, mielopatía, radiculopatía, eritamatosis de lupus sistémico, enfermedad granulomatosa, atrofia olivo-ponto-cerebelosa, ataxia espinocerebelosa, ataxia episódica, mioquimia, atrofia palidal progresiva, parálisis supranuclear progresiva y espasticidad, lesión cerebral traumática, edema cerebral, lesión hidrocéfala, lesión de la médula espinal, anorexia nerviosa, bulimia, síndrome de Prader-Willi, obesidad, neuritis óptica, cataratas, hemorragia retiniana, retinopatía isquémica, retinitis pigmentosa, glaucoma crónico y agudo, degeneración macular, oclusión de la arteria retinal, corea, corea de Huntington, edema cerebral, proctitis, neuralgia post-herpética, eudinia, sensibilidad al calor, sarcoidosis, síndrome del intestino irritable, síndrome de Tourette, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Brugada, síndrome de Liddle, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple y dolor asociado a esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis diseminada, neuropatía diabética, neuropatía periférica, síndrome de Charcot Marie Tooth, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, condrocalcinosis, aterosclerosis, distonía paroxística, síndromes de miastenia, miotonía, distrofia miotónica, distrofia muscular, hipertermia maligna, fibrosis quística, pseudoaldosteronismo, rabiomilosis, desventaja mental, hipotiroidismo, depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, enfermedades de toxinas relacionadas con los canales de sodio, eritromelalgia familiar, eritromelalgia primaria, dolor rectal, cáncer, epilepsia, convulsiones tónicas generales y parciales, convulsiones febriles, crisis de ausencia (petit mal), convulsiones mioclónicas, convulsiones atónicas, convulsiones clónicas, Lennox Gastaut, Síndrome West (espasmos infantiles), convulsiones multirresistentes, profilaxis de convulsiones (anti-epiléptico), síndrome de la fiebre mediterránea familiar, gota, síndrome de piernas

inquietas, arritmias, fibromialgia, neuroprotección en afecciones isquémicas causadas por un accidente cerebrovascular o trauma neural, taquiarritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular y como anestesia general o local.

5 Como se utiliza en la presente memoria, el término "dolor" se refiere a todas las categorías de dolor y se reconoce que incluye dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor idiopático, dolor neurálgico, dolor orofacial, dolor de quemadura, síndrome de boca ardiente, dolor somático, dolor visceral, dolor miofacial, dolor dental, dolor por cáncer, dolor de quimioterapia, dolor por trauma, dolor quirúrgico, dolor post-quirúrgico, dolor de parto, dolor de trabajo de parto, distrofia simpática refleja, avulsión del plexo braquial, vejiga neurogénica, dolor agudo (por ejemplo dolor post-operatorio y musculoesquelético), dolor crónico, dolor persistente, dolor mediado periféricamente, dolor 10 mediado centralmente, dolor de cabeza crónico, migraña dolor de cabeza, migraña hemipléjica familiar, afecciones asociadas con el dolor cefálico, dolor de cabeza sinusal, dolor de cabeza tensional, dolor de miembro fantasma, lesiones de nervios periféricos, dolor después de apoplejía, lesiones talámicas, radiculopatía, dolor por VIH, dolor post-herpético, dolor de pecho no cardíaco, síndrome del intestino irritable y dolor asociado a trastornos intestinales y dispepsia, combinaciones de los mismos

15 Los compuestos identificados en la presente memoria descriptiva inhiben el flujo de iones a través de un canal de iones de sodio dependiente del voltaje. Preferentemente, los compuestos son modificadores de los canales de sodio dependientes del estado o frecuencia, que tienen una baja afinidad para el estado descansado / cerrado y una alta afinidad para el estado inactivado. Estos compuestos son propensos a interactuar con sitios de superposición 20 ubicados en la cavidad interior del poro conductor de sodio similar a aquellos descritos para otros bloqueadores de los canales de sodio dependientes del estado (Cestele, S., et al., op. cit). Estos Compuestos también pueden ser propensos a interactuar con sitios fuera de la cavidad interior y tienen efectos alostéricos sobre la conducción de iones de sodio a través del poro del canal.

Cualquiera de estas consecuencias pueden en última instancia, ser responsables del beneficio terapéutico global que proporcionan estos compuestos.

25 La presente invención permite fácilmente muchos medios diferentes para la identificación de agentes de modulación de los canales de sodio que son útiles como agentes terapéuticos. La identificación de moduladores de los canales de sodio puede evaluarse usando una variedad de ensayos in vitro y in vivo, por ejemplo medición de la corriente, medición de potencial de membrana, medición del flujo de iones, (por ejemplo sodio o guanidinio), medición de la concentración de sodio, medición de segundos mensajeros y niveles de transcripción, y utilizando por ejemplo tintes 30 sensibles al voltaje, trazadores radioactivos, y electrofisiología patch-clamp (fijación de membrana)

Uno de tales protocolos implica la selección de agentes químicos para la capacidad de modular la actividad de un canal de sodio identificando de ese modo el mismo como un agente de modulación.

35 Un ensayo típico que se describe en Bean et al., J. General Physiology (1983), 83:613-642, y Leuwer, M., et al., Br. J. Pharmacol (2004), 141(1):47-54, utiliza técnicas de patch-clamp para estudiar el comportamiento de los canales. Tales técnicas son conocidas para los expertos en la técnica, y pueden ser desarrolladas, utilizando las tecnologías actuales, en los ensayos de rendimiento bajo o medio para la evaluación de los compuestos en cuanto a su capacidad para modular el comportamiento de los canales de sodio.

40 Un ensayo de unión competitiva con toxinas de canales de sodio conocidas tal como tetrodotoxina como, toxinas de alfa-escorpión, aconitina, BTX y similares, puede ser adecuado para la identificación de agentes terapéuticos potenciales con alta selectividad para un canal de sodio particular. El uso de BTX en dicho ensayo de unión es bien conocido y se describe en McNeal, E.T., et al., J. Med. Chem. (1985), 28(3):381-8; y Creveling, C.R., et al., Methods in Neuroscience, Vol.B: Neurotoxins (Conn PM Ed) (1992), páginas 25-37, Academic Press, Nueva York.

45 Estos ensayos pueden llevarse a cabo en células, o tejidos o extractos de células que expresan el canal de interés en un entorno endógeno natural, o en un entorno recombinante. Los ensayos que se pueden utilizar incluyen ensayos de placa que miden el influjo de Na⁺ a través de marcadores sustitutos tal como influjo de ¹⁴C-guanidina o determinan la despolarización de células usando colorantes fluorescentes tal como ensayos basados en FRET y otros ensayos fluorescentes o ensayo de unión radiotiquetada que emplea aconitina radiomarcada, BTX, TTX o STX. Mediciones más directas se pueden hacer con sistemas de electrofisiología automáticos o manuales. Los ensayos de influjo de guanidina se explican con más detalle más abajo en la sección de Ensayos Biológicos.

50 El rendimiento de los compuestos de ensayo es una consideración importante en la elección del ensayo de selección que debe ser utilizado. En algunas de las estrategias, donde cientos de miles de compuestos deben ser probados, no es conveniente utilizar medios de bajo rendimiento. En otros casos, sin embargo, el bajo rendimiento es satisfactorio para identificar diferencias importantes entre un número limitado de compuestos. A menudo será necesario combinar tipos de ensayo para identificar los compuestos específicos de modulación del canal de sodio.

55 Los ensayos electrofisiológicos que utilizan técnicas de patch clamp son aceptados como un estándar de oro para la caracterización detallada de las interacciones de los compuestos del canal de sodio, y como se describe en Bean et al., op. cit. y Leuwer, M., et al., op. cit Hay un procedimiento de selección de bajo rendimiento manual (LTS), que puede comparar 2-10 compuestos por día; un sistema desarrollado recientemente para la selección automática de

rendimiento medio (MTS) en 20-50 parches (es decir Compuestos) por día; y una Tecnología de Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA), que permite una selección automática de alto rendimiento (HTS) en 1000-3000 parches (es decir compuestos) por día.

5 Un sistema de patch-clamp automatizado utiliza la tecnología de electrodo plano para acelerar la tasa de descubrimiento de fármacos. Los electrodos planos son capaces de lograr sellos unidos a células de alta resistencia seguidos por registros de células completas de bajo nivel de ruido estables que son comparables con registros convencionales. Un instrumento adecuado es PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA). Una variedad de líneas celulares y técnicas de cultivo, que incluyen células adherentes, así como células que crecen espontáneamente en suspensión se clasifican de acuerdo a la tasa de éxito de sellado y la estabilidad. Las células
10 inmortalizadas (por ejemplo HEK y CHO) que expresan de manera estable altos niveles del canal de iones de sodio relevante pueden adaptarse en cultivos en suspensión de alta densidad.

Se pueden seleccionar otros ensayos que permiten al investigador identificar compuestos que bloquean estados específicos del canal, tal como el estado abierto, estado cerrado o el estado de reposo, o que bloquean la transición de abierto a cerrado, cerrado a reposo o reposo a abierto. Los expertos en la técnica generalmente están
15 familiarizados con tales ensayos.

Los ensayos de unión también están disponibles, sin embargo, estos tienen solamente contenido de información y valor funcional limitados. Los diseños incluyen ensayos de unión basados en filtro radiactivo tradicional o el sistema de fluorescencia basada en confocal disponible en el grupo de empresas Evotec OAI (Hamburgo, Alemania), donde ambos son HTS.

20 Los ensayos de flujo radiactivo también se pueden utilizar. En este ensayo, los canales son estimulados para abrirse con veratridina o aconitina y se mantienen en un estado abierto estabilizado con una toxina, y los bloqueadores de canal y se identifican por su capacidad para prevenir la afluencia de iones. El ensayo puede utilizar iones de guanidinio radiactivos $^{22}\text{[Na]}$ y $^{14}\text{[C]}$ como trazadores. Las placas FlashPlate y Cytostar-T en las células vivas evita las etapas de separación y son adecuadas para HTS. La tecnología de placas de centelleo también ha hecho
25 avanzar este procedimiento a la idoneidad de HTS. Debido a los aspectos funcionales de la prueba, el contenido de información es razonablemente bueno.

Sin embargo, otro formato mide la redistribución del potencial de membrana utilizando el kit de potencial de membrana del sistema FLIPR (HTS) disponible en Molecular Dynamics (una división de Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). Este procedimiento se limita a cambios lentos potenciales de membrana. Algunos problemas
30 pueden resultar del fondo fluorescente de los compuestos. Los compuestos de prueba también pueden influir directamente en la fluidez de la membrana celular y conducen a un aumento en las concentraciones de colorante intracelulares. Sin embargo, debido a los aspectos funcionales de la prueba, el contenido de información es razonablemente bueno.

Los colorantes de sodio pueden usarse para medir la cantidad o tasa de afluencia de iones de sodio a través de un canal. Este tipo de ensayo proporciona un contenido de información muy alto en relación con los bloqueadores de los canales potenciales. El ensayo es funcional y medirá la afluencia de Na + directamente. Pueden utilizarse
35 CoroNa Red, SBF y/ verde de sodio (Molecular Probes, Inc. Eugene OR) para medir la afluencia de Na afluencia; todos son colorantes sensibles a. Se pueden utilizar en combinación con el instrumento FLIPR. El uso de estos colorantes en una selección no ha sido descrito previamente en la literatura. Los colorantes de calcio también
40 pueden tener potencial en este formato.

En otro ensayo, los sensores de voltaje basados en FRET se utilizan para medir la capacidad de un compuesto de ensayo para bloquear directamente la afluencia de Na. Los sistemas HTS comercialmente disponibles incluyen el sistema VIPR™ II FRET (Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, una división de Vertex Pharmaceuticals, Inc.) que puede ser utilizado en conjunción con colorantes FRET, también disponibles en Aurora Biosciences. Este
45 ensayo mide las respuestas de sub-segundos a los cambios de voltaje. No hay ningún requerimiento de un modificador de la función del canal. El ensayo mide la despolarización e hiperpolarizaciones; y proporciona salidas ratiométricas para la cuantificación. Una versión MTS algo menos costosa de este ensayo emplea FlexStation™ (Molecular Devices Corporation) en conjunto con tinturas FRET de Aurora Biosciences. Otros procedimientos de prueba de los compuestos divulgados en la presente memoria también son conocidos fácilmente y están disponibles
50 para los expertos en la técnica.

Estos resultados proporcionan la base para el análisis de la relación estructura-actividad (SAR) entre los compuestos de prueba y el canal de sodio. Ciertos sustituyentes en la estructura del núcleo del compuesto de ensayo tienden a proporcionar compuestos inhibidores más potentes. El análisis SAR es una de las herramientas de los expertos en la técnica que pueden ahora emplearse para identificar formas de realización preferidas de los compuestos de la
55 invención para el uso como agentes terapéuticos.

Los agentes de modulación así identificados se ensayan luego en una variedad de modelos in vivo con el fin de determinar si alivian el dolor, especialmente el dolor crónico u otras afecciones tal como arritmias y epilepsia con eventos adversos mínimos. Los ensayos descritos más abajo en la sección de ensayos biológicos son útiles en la

evaluación de la actividad biológica de los presentes compuestos.

Por lo general, un agente terapéutico exitoso de la presente invención cumplirá con algunos o todos los siguientes criterios. La disponibilidad oral debe estar en o más arriba del 20%. La eficacia en modelo animal es menor de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg / kg de peso corporal y la dosis humana diana está entre 0,1 mg a aproximadamente 100 mg / kg de peso corporal, aunque la dosis fuera de este intervalo puede ser aceptable ("mg/kg" significa miligramos del compuesto por kilogramo de masa corporal del sujeto al que se está realizando la administración). El índice terapéutico (o la relación de dosis tóxica y dosis terapéutica) debe ser mayor que 100. La potencia (tal como se expresa por el valor de IC₅₀) debe ser inferior a 10 mM, preferentemente debajo de 1 mM y más preferentemente debajo de 50 nM. IC₅₀ ("Concentración Inhibidora - 50%") es una medida de la cantidad de compuesto requerida para alcanzar una inhibición del 50% de un flujo de iones a través de un canal de sodio, durante un período de tiempo específico, en un ensayo de la invención. Los compuestos en el ensayo de afluencia de guanidina han demostrado que IC₅₀ varía de menos que un nanomolar a menos que 10 micromolares.

En un uso alternativo, los compuestos se pueden usar en estudios in vitro o in vivo como agentes ejemplares para fines comparativos para encontrar otros compuestos también útiles en el tratamiento de, o la protección de, las diversas enfermedades divulgadas en la presente memoria.

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

La inhibición de la actividad de Na_v1.1, Na_v1.2, Na_v1.3, Na_v1.4, Na_v1.5, Na_v1.6, Na_v1.7, Na_v1.8, o Na_v1.9 en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos para un experto en la técnica. Los ejemplos de tales propósitos incluyen el estudio de los canales iónicos de sodio en fenómenos patológicos y biológicos; y la evaluación comparativa de inhibidores de los canales de iones de sodio nuevos.

Composiciones farmacéuticas y administración

En la presente memoria se divulgan compuestos que contienen la composición farmacéutica. En una realización, se estudia una composición que comprende los compuestos en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para modular, preferentemente inhibir, el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente de voltaje para tratar enfermedades mediadas por los canales de sodio, tal como dolor, cuando se administra a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un paciente humano.

Las composiciones farmacéuticas útiles en la presente memoria también contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, incluyendo cualquier diluyente adecuado o excipiente, que Incluye cualquier agente farmacéutico que no induzca por sí mismo la producción de anticuerpos perjudiciales para el individuo que recibe la composición, y que pueden administrarse sin toxicidad indebida. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, líquidos, tal como agua, solución salina, glicerol y etanol. Un debate detallado de los vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes, y otros excipientes presentados se presenta en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. edición actual).

Los expertos en la técnica saben cómo determinar las dosis adecuadas de los compuestos para su uso en el tratamiento de las enfermedades y afecciones contempladas en la presente memoria. Las dosis terapéuticas son generalmente identificadas a través de un estudio de búsqueda de dosis en humanos, basándose en pruebas preliminares derivadas de estudios en animales. Las dosis deben ser suficientes para dar como resultado un beneficio terapéutico deseado sin causar efectos secundarios no deseados para el paciente.

Un régimen típico para el tratamiento de enfermedades mediadas por el canal de sodio comprende la administración de una cantidad eficaz durante un período de tiempo de uno o varios días, hasta e incluyendo entre una semana y alrededor de seis meses, o puede ser crónica. Se entiende que la dosificación de un compuesto o composición de diagnóstico/farmacéutica de la invención administrada in vivo o in vitro dependerá de la edad, sexo, salud, y peso del receptor, gravedad de los síntomas, tipo de tratamiento concurrente, si lo hay, frecuencia de tratamiento, respuesta del individuo, y la naturaleza del efecto de diagnóstico/farmacéutico deseado. Los intervalos de dosis eficaces proporcionados en la presente memoria no se pretende que sean limitantes y representan intervalos de dosis preferidos. Sin embargo, la dosificación más preferida se adaptará al sujeto individual, según lo entendido y determinable por un experto en las técnicas relevantes. (véase, por ejemplo, Berkow et al., eds., The Merck Manual, 16^o edición, Merck y Co., Rahway, N.J., 1992; Goodman et al., eds., Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10^o edición, Pergamon Press, Inc., Elmsford, N.Y., (2001); Avery's Drug Treatment : Principles y Practice of Clinical Pharmacology y Therapeutics, 3^o edición, ADIS Press, LTD., Williams y Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadí, Pharmacology, Little, Brown y Co., Boston, (1985); Osolci al., eds., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^o edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); Katzung, Basic y Clinical Pharmacology, Appleton y Lange, Norwalk, CT (1992)).

La dosis total requerida para cada tratamiento puede administrarse mediante múltiples dosis o en una dosis única en el transcurso del día, si se desea. Generalmente, el tratamiento es iniciado con dosificaciones más pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se registra el efecto óptimo en las circunstancias. El compuesto o composición farmacéutica de diagnóstico se puede administrar solo o en conjunción con otros productos de diagnóstico y/o productos farmacéuticos dirigidos a la patología, o dirigidos a otros síntomas de la patología. Las cantidades eficaces de un compuesto o composición farmacéutica de diagnóstico de la invención son de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, administradas en intervalos de 4-72 horas, por un período de 2 horas a 1 año, y/o cualquier intervalo o valor en el mismo, tal como 0,0001-0,001, 0,001-0,01, 0,01-0,1, 0,1-1,0,1,0-10, 5-10, 10-20, 20-50 y 50-100 mg/Kg, en intervalos de 1-4, 4-10, 10-16, 16-24, 24-36, 24-36, 36-48, 48-72 horas, por un período de 1-14, 14-28, 30-44 o días, o 1-24 semanas, o cualquier valor o intervalo en el mismo. Los destinatarios de la administración de los compuestos y/o composiciones de la invención puede ser cualquier animal vertebrado tal como mamíferos. Entre los mamíferos, los receptores preferidos son los mamíferos de las órdenes de Primates (incluidos los seres humanos, simios y monos), Artiodáctilos (incluyendo caballos, cabras, vacas, ovejas, cerdos), roedores (incluyendo ratones, ratas, conejos y, hamsters), y carnívoros (incluyendo gatos, perros). Entre las aves, los destinatarios preferidos son pavos, pollos y otros miembros del misma orden. Los receptores más preferidos son los seres humanos.

Para las aplicaciones tópicas, es preferente administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo a la invención a un área diana, por ejemplo, superficies de la piel, membranas mucosas, y similares, que son adyacentes a las neuronas periféricas que se van a tratar. Esta cantidad variará generalmente de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1 g de un compuesto de la invención por aplicación, dependiendo del área a ser tratada, ya sea que el uso sea diagnóstico, profiláctico o terapéutico, la gravedad de los síntomas, y naturaleza del vehículo tópico empleado. Una preparación tópica preferida es una pomada, en la que aproximadamente 0001 a alrededor de 50 mg de ingrediente activo es utilizado es por cc de base de pomada. La composición farmacéutica se puede formular como composiciones transdérmicas o dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichas composiciones Incluyen, por ejemplo, un soporte, depósito del compuesto activo, una membrana de control, revestimiento y adhesivo de contacto. Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar la administración pulsátil continua o bajo demanda de los compuestos de la presente invención según se desee.

La composición puede estar destinada para la administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. Una formulación de supositorio típica consiste generalmente en el ingrediente activo con un agente ligante y/o lubricante tal como una manteca de cacao o gelatina u otro vegetal de bajo punto de fusión o cera sintética o grasa.

Una formulación típica para la administración intramuscular o administración intratecal consistirá en una suspensión o solución de activo en un aceite o solución de ingrediente activo en un óleo, por ejemplo aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Una formulación típica para la administración intravenosa o la administración intratecal consistirá en solución acuosa isotónica estéril que contiene, cloruro de sodio por ejemplo el ingrediente activo y dextrosa o cloruro de sodio o una mezcla de dextrosa y cloruro de sodio

las composiciones se pueden formular para que proporcionen liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de suministro de fármaco de liberación controlada incluyen sistemas de bombas osmóticas y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones de matriz fármaco-polímero. Los ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las Patentes Estadounidenses No. 3.845.770 y 4.326.525 y en P. J. Kuzma et al, Regional Anesthesia 22 (6): 543-551 (1997), los que se incorporan en la presente memoria por referencia.

Las composiciones también se pueden administrar a través de sistemas de administración de fármacos por vía intranasal para terapias médicas de nariz a cerebro, locales y sistémicas. La tecnología de dispersión de partículas controlada (CPD)TM, botellas de spray nasal tradicionales, inhaladores o nebulizadores son conocidos por los expertos en la técnica para proporcionar administración eficaz sistémica y local de fármacos teniendo como diana la región olfativa y senos paranasales.

La invención también se refiere a una cubierta intravaginal o dispositivo de administración de fármaco central adecuado para la administración a la hembra animal o ser humano. El dispositivo puede estar compuesto por el ingrediente farmacéutico activo en una matriz de polímero, rodeado por una funda, y capaz de liberar el compuesto en un patrón de orden sustancialmente cero en forma diaria similar a los dispositivos utilizados para aplicar la testosterona como se describe en la Patente PCT No. WO 98/50016.

Los procedimientos actuales para el suministro ocular incluyen la administración tópica (gotas oftálmicas), inyecciones subconjuntivales, inyecciones perioculares, inyecciones intravítreas, implantes quirúrgicos e iontoforesis (utiliza una pequeña corriente eléctrica para transportar fármacos ionizados a y a través de los tejidos del cuerpo). Los expertos en la materia combinarían los excipientes más adecuados con el compuesto para la administración intra-ocular eficaz y segura.

La vía más adecuada dependerá de la naturaleza y severidad de la afección que está siendo tratada. Los expertos en la técnica también están familiarizados con la determinación de procedimientos de administración (oral, intravenoso, inhalación, subcutáneo, rectal, etc.), formas de dosificación, excipientes farmacéuticos adecuados y otros asuntos pertinentes a la administración de los compuestos a un sujeto que los necesita.

5 Terapia de combinación

Los compuestos pueden combinarse en forma beneficiosa con uno o más otros compuestos o uno o más otro agente terapéutico o como cualquier combinación de los mismos, en el tratamiento de enfermedades mediadas por los canales de sodio y afecciones. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) se puede administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo:

- 10
- analgésicos opioides, por ejemplo morfina, heroína, cocaína, oximorfina, levorfanol, levalorfanol, oxicodona, codeína, dihidrocodeína, propoxifeno, nalmefeno, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, meripidina, metadona, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;
 - analgésicos no opioides, por ejemplo acetomenifeno, salicilatos (por ejemplo aspirina);
- 15
- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), por ejemplo ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, cetoprofeno, celecoxib, diclofenaco, diflusal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ceterolac, ácido meclufenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozín, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina y zomepirac;
- 20
- anticonvulsivos, por ejemplo carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, valproato, topiramato, gabapentin y pregabalin;
 - antidepresivos tal como antidepresivos tricíclicos, por ejemplo amitriptilina, clomipramina, despramina, imipramina y nortriptilina;
 - inhibidores selectivos de COX-2, por ejemplo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, y lumiracoxib;
- 25
- alfa-adrenérgicos, por ejemplo doxazosin, tamsulosin, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo, y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5- metano sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil) quinazolina;
 - sedantes barbiturato, por ejemplo amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobartital, secobarbital, talbutal, teamilal y tiopental;
- 30
- antagonista de taquiquinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo (α R, 9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridin a-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometilfenil)etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
 - analgésicos de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- 35
- inhibidores de la recaptación de serotonina, por ejemplo paroxetina, sertralina, norfluoxetina (metabolito de fluoxetina desmetil), metabolito de demetilsertralina, fluvoxamina '3, paroxetina, citalopram, desmetilcitalopram metabolito citalopram, escitalopram, d, l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina, trazodona y fluoxetina;
- 40
- inhibidores de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), por ejemplo maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, hidroxibupropion metabolito bupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan ®)), especialmente un inhibidor de la recaptación de noradrenalina tal como reboxetina , en particular, (S, S)-reboxetina, y neurolépticos de duloxetina venlafaxina sedantes / ansiolíticos;
- 45
- inhibidores de la recaptación de serotonin-noradrenalina dual, tal como venlafaxina, venlafaxina metabolito O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, clomipramina metabolito desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran y imipramina;
 - inhibidores de acetilcolinesterasa tal como donepezil;
 - antagonistas 5-HT3 tal como ondansetron;
 - antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico (mGluR);
 - anestésico local tal como mexiletino y lidocaína;

- corticosteroide tal como dexametasona;
 - antiarrítmicos, por ejemplo mexiletina y fenitoína;
 - antagonistas muscarínicos, por ejemplo, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsium t, darifenacin, solifenacin, temiverina y ipratropium;
- 5
- canabinoides;
 - agonistas del receptor vaniloide (por ejemplo resinferatoxina) o antagonistas (por ejemplo capsazepina);
 - sedativos, por ejemplo glutetimida, meprobamato, metaqualona, y dicloralfenazona;
 - ansiolíticos tal como benzodiazepinas,
 - antidepresivos tal como mirtazapina,
- 10
- agentes tópicos (por ejemplo idocaina, capsacina y resiniferotoxina);
 - relajantes musculares tal como benzodiazepinas, baclofen, carisoprodol, chlorzoxazona, ciclobenzaprina, metocabamol y orfrenadina;
 - anti-histaminas o antagonistas H1;
 - antagonistas del receptor NMDA;
- 15
- Agonistas/antagonistas del receptor 5-HT;
 - Inhibidores de PDEV;
 - Tramadol®;
 - Analgésicos colinérgicos (nicotínico);
 - ligandos alfa-2-delta;
- 20
- antagonistas del subtipo prostaglandin E2;
 - antagonistas de leucotrieno B4;
 - inhibidores de 5-lipoxigenasa; y
 - Antagonistas de 5-HT3.

25 Enfermedades mediadas por los canales de sodio y afecciones que pueden ser tratadas y/o prevenidas utilizando tales combinaciones incluyen dolor, enfermedades mediadas periféricamente y centrales, agudas, crónicas, neuropáticas, así como otras enfermedades con dolor asociado y otros trastornos nerviosos centrales tal como epilepsia, ansiedad, depresión y enfermedad bipolar; u trastornos cardiovasculares tal como arritmias, fibrilación auricular y fibrilación ventricular.; trastornos neuromusculares tal como síndrome de piernas inquietas , parálisis muscular o tétanos; neuroprotección contra apoplejía, esclerosis múltiple y trauma neuronal; canalopatías tal como eritromialgia y síndrome de dolor rectal familiar

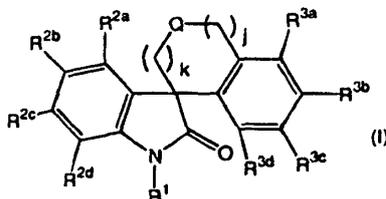
30

35 Como se utiliza en la presente memoria "combinaciones" se refiere a cualquier mezcla o permutación de uno o más compuestos de la invención o uno o más agente terapéutico adicional. A menos que el contexto aclare lo contrario, "combinación" puede incluir la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos. A menos que el contexto aclare lo contrario, "combinación" puede incluir formas de dosificación de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto aclare lo contrario, "combinación" puede incluir vías de administración de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. Salvo que el contexto aclare lo contrario, "combinación" puede incluir formulaciones de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. Las formas farmacéuticas, vías de administración y composiciones farmacéuticas incluyen las descritas en la presente memoria.

40

Preparación de los compuestos de la invención

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



- 5 en el que k, j, Q, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son como se define en la presente memoria, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de los mismos o mezclas de los mismos; o una sal aceptable para uso farmacéutico, solvato o profármaco del mismo.

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

- 10 También aquellos con experiencia en la técnica apreciarán que en el proceso que se describe más abajo los grupos funcionales de los compuestos intermediarios pueden necesitar estar protegidos por grupos protectores apropiados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores apropiados para hidroxilo incluyen trialquilsililo o diarilalquilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropirano, y bencilo. Los grupos protectores apropiados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores apropiados para mercapto incluyen -C(O)-R" (donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), p-metoxibencilo, y tritilo. Los grupos protectores apropiados para ácido carboxílico incluyen ésteresarilalquilo, alquilo o arilo.
- 15

Los grupos protectores pueden añadirse o eliminarse en conformidad con técnicas estándar, que son conocidas para uno con experiencia en la técnica y como se describen en la presente memoria.

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

- También aquellos con experiencia en la técnica apreciarán, aunque dichos derivados protegidos de los compuestos de la presente invención pueden no poseer actividad farmacológica como tal, pueden administrarse a un mamífero y a partir de entonces metabolizarse en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Dichos derivados por ello pueden describirse como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de la presente invención están incluidos dentro del alcance de la invención.
- 25

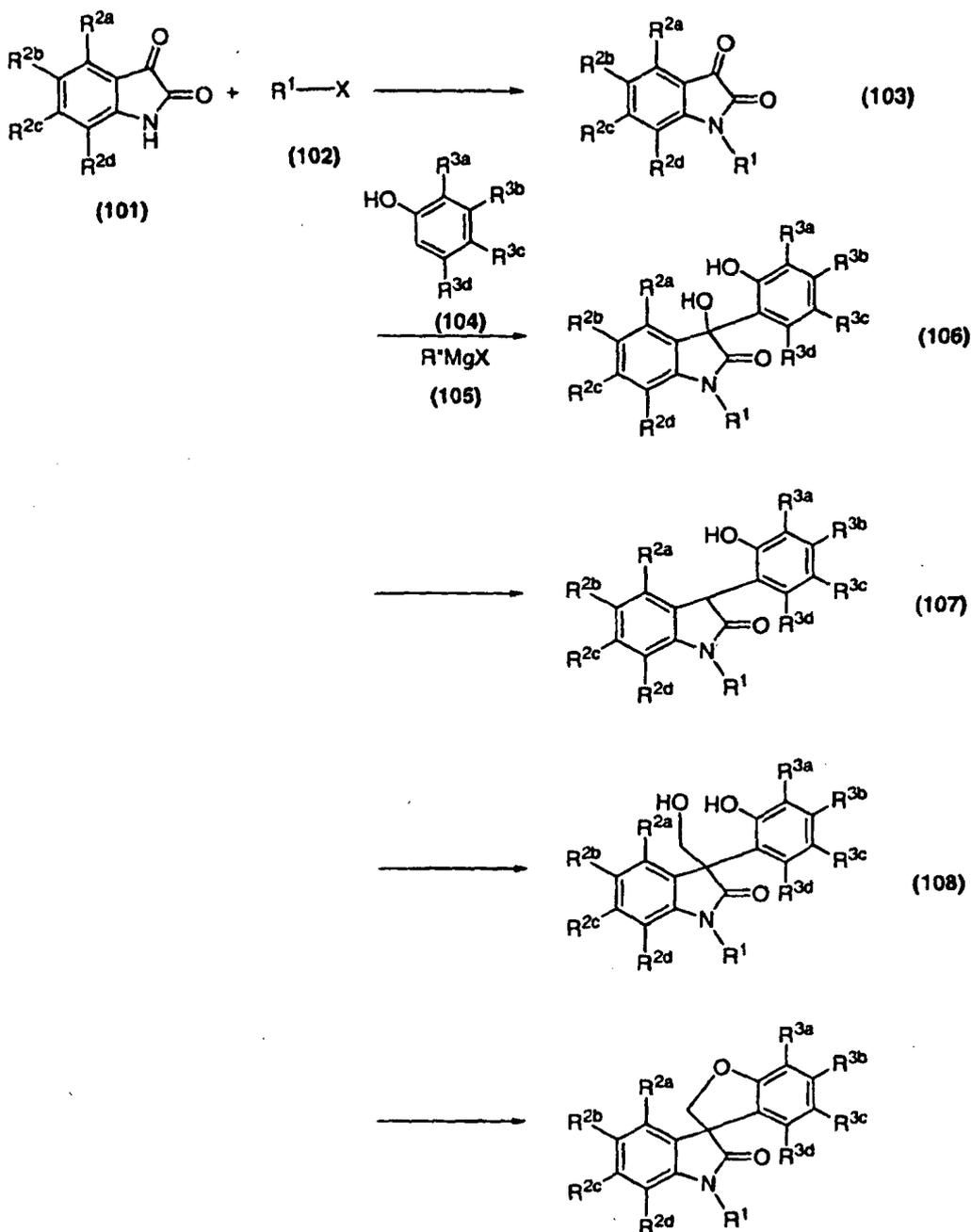
- Los siguientes Esquemas de Reacción ilustran procedimientos para fabricar compuestos de la presente invención. Se entiende que uno con experiencia en la técnica sería capaz de fabricar estos compuestos mediante procedimientos similares o mediante procedimientos conocidos para uno con experiencia en la técnica. También se entiende que uno con experiencia en la técnica sería capaz de fabricar en una forma similar como se describe más abajo otros compuestos de fórmula (I) no específicamente ilustrados más abajo utilizando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis según sea necesario. En general, los componentes de partida pueden obtenerse a partir de fuentes tal como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc. o sintetizarse de acuerdo a fuentes conocidas por aquellos con experiencia en la técnica (véase, por ejemplo, Smith, M.B. y J. March, Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms, and Structure, 5^o edición (Wiley, diciembre de 2000)) o prepararse como se describe en la presente memoria.
- 30
- 35

En los siguientes Esquemas de Reacción, R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} se definen como en la Especificación a menos que se defina específicamente lo contrario. X es Cl o Br. R" es un grupo alquilo.

- 40 En general, los compuestos de fórmula (I) donde Q es -O-, j es 0 y k es 1 pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento general como se describe más abajo en el ESQUEMA DE REACCIÓN 1. Como se expone más abajo, un compuesto de isatina de fórmula (101) es alquilado con el compuesto de cloro o bromo de fórmula (102) para suministrar el producto de fórmula (103). El compuesto de fenol de fórmula (104) es tratado con un reactivo de Grignard de fórmula (105) a baja temperatura (0 °C) para formar el intermediario de haluro de fenoximagnesio que reacciona con el grupo cetona-carbonilo del compuesto de isatina de fórmula (103) en un disolvente, tal como cloruro de metileno o tolueno, para suministrar el oxindol de fórmula (106). El compuesto de fórmula (107) es obtenido después de la eliminación del grupo hidroxilo en la posición C-3 del oxindol mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (106) con silano tal como trietilsilano. El compuesto de fórmula (107) también puede lograrse mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (106) con SOCl₂/NEt₃ después la reducción con Zn en polvo. El compuesto de fórmula (107) es tratado con un compuesto de sililo, tal como cloruro de trimetilsililo, para generar el intermediario de éter de sililo que es tratado con trifluorometanosulfonato de iterbio (III) y formaldehído para suministrar el compuesto
- 45
- 50

de fórmula (108). Alternativamente, el compuesto de fórmula (108) puede obtenerse mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (107) con una base, tal como LiOH, *iPr* 2NH, LDA, y haciéndolo reaccionar posteriormente con formaldehído. La ciclización intramolecular a través de la reacción de Mitsunobu produce el compuesto de fórmula (I) de la invención donde Q es -O-, j es 0 y k es 1.

Esquema de Reacción 1



Fórmula (I)

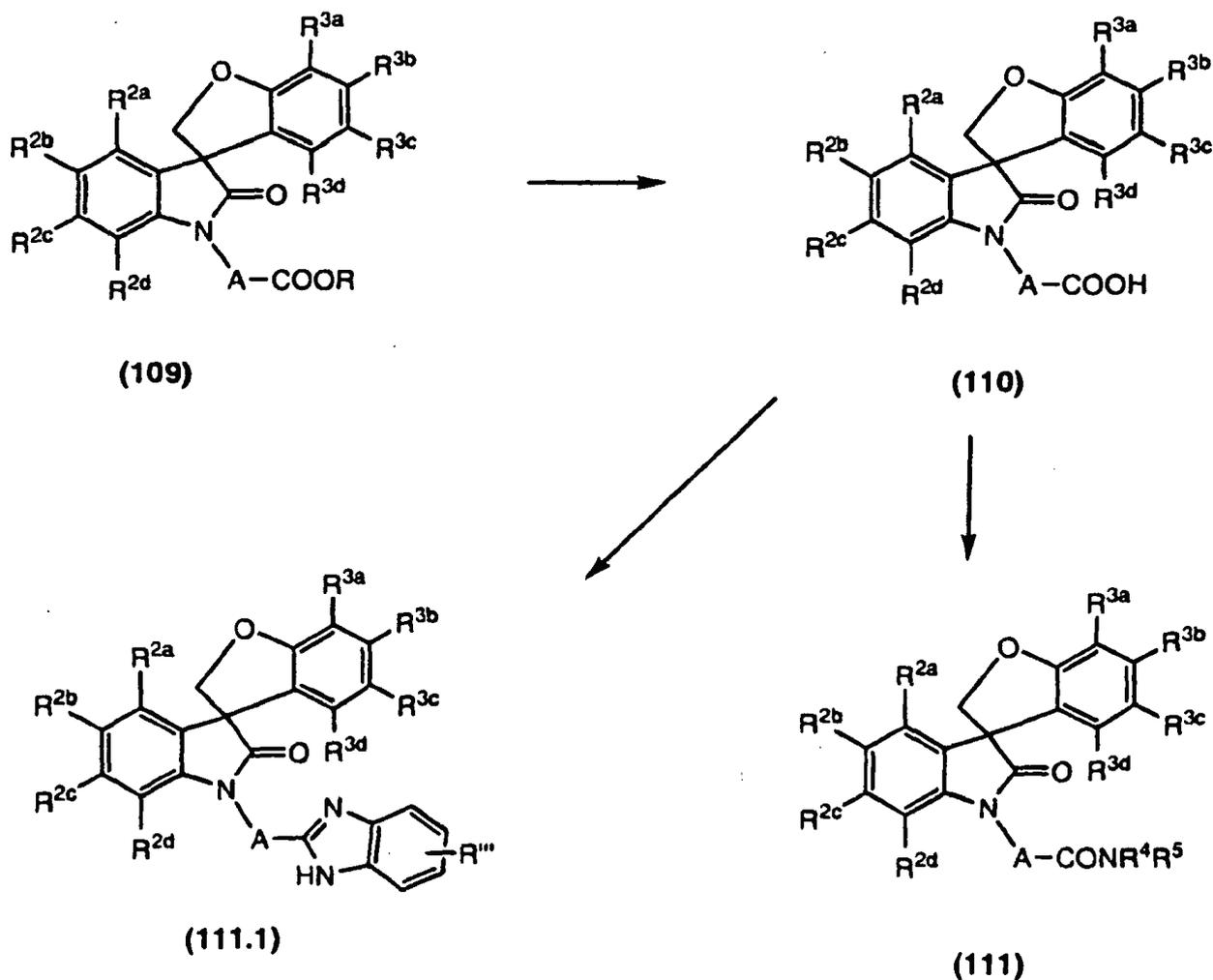
5

10

El ESQUEMA DE REACCIÓN 1.1 más abajo ilustra una síntesis esquemática de amida y compuestos heterocíclicos como compuestos de fórmula (I). Cuando R¹ consiste en un grup éster, un compuesto tal como un compuesto de fórmula (109) (en el que A es alquilo o aralquilo) puede convertirse en el correspondiente compuesto de ácido carboxílico de fórmula (110) mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (109) con una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en un disolvente mixto tal como tetrahidrofurano o metanol con agua. El compuesto de ácido de fórmula (110) puede convertirse en un anhídrido mixto, mediante el tratamiento con clorofornato de iso-butilo en presencia de una base tal como *N*-metilmorfolina, o en el correspondiente cloruro de ácido, mediante el tratamiento con cloruro de oxalilo en presencia de cantidad catalítica

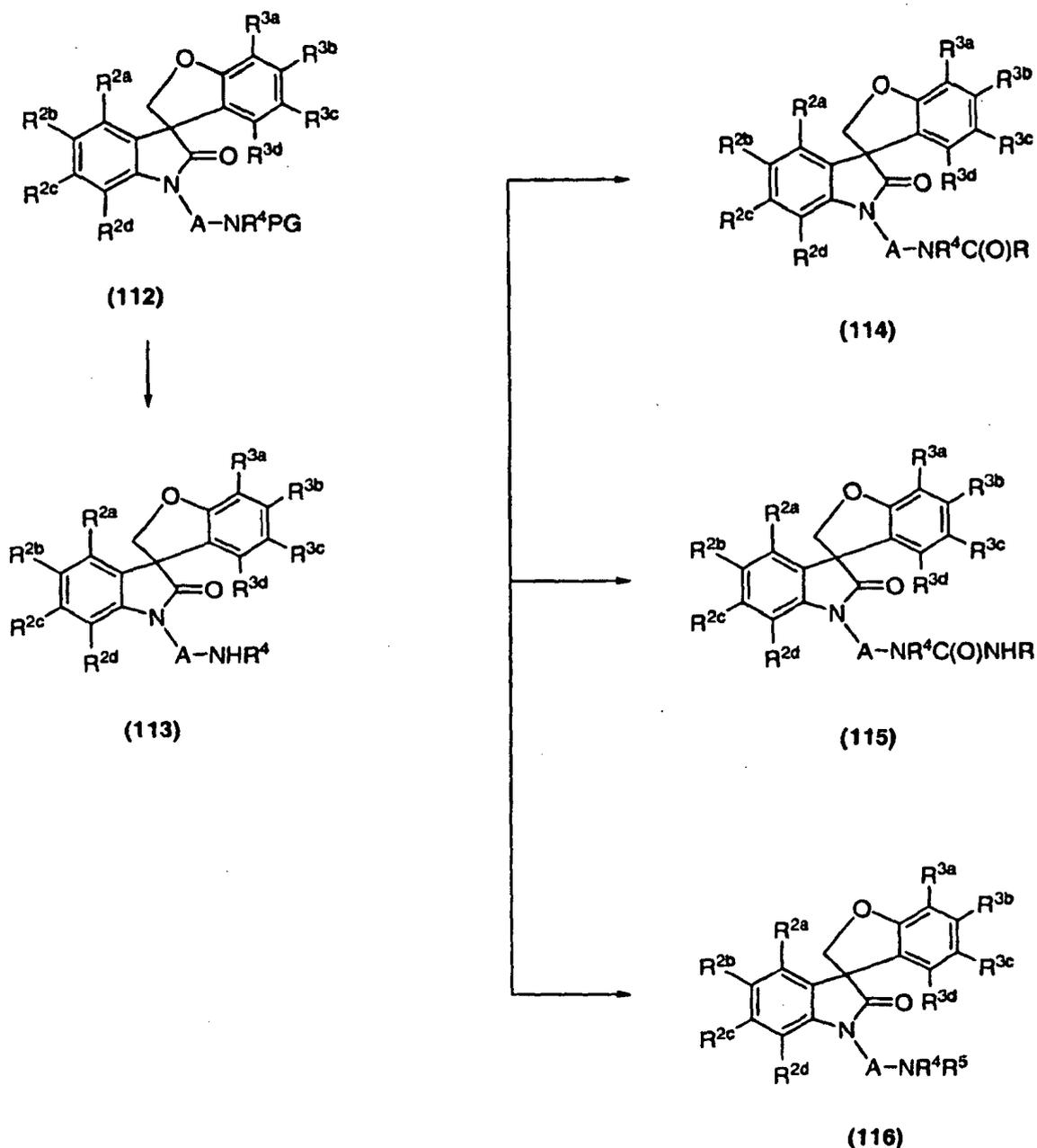
de *N,N*-dimetilformamida en un disolvente tal como, pero sin limitarse a, tolueno, diclorometano o cloroformo. El anhídrido mixto puede reaccionar directamente con, o el cloruro de ácido puede reaccionar con, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropil etilamina, una amina primaria o secundaria para formar el compuesto de amida de fórmula (111) como un compuesto de fórmula (I). El compuesto de ácido de fórmula (110) puede reaccionar con un compuesto de diamina aromática en un disolvente tal como tolueno para formar el compuesto de bencimidazol de fórmula (111.1) como un compuesto de fórmula (I).

Esquema de Reacción 1.1



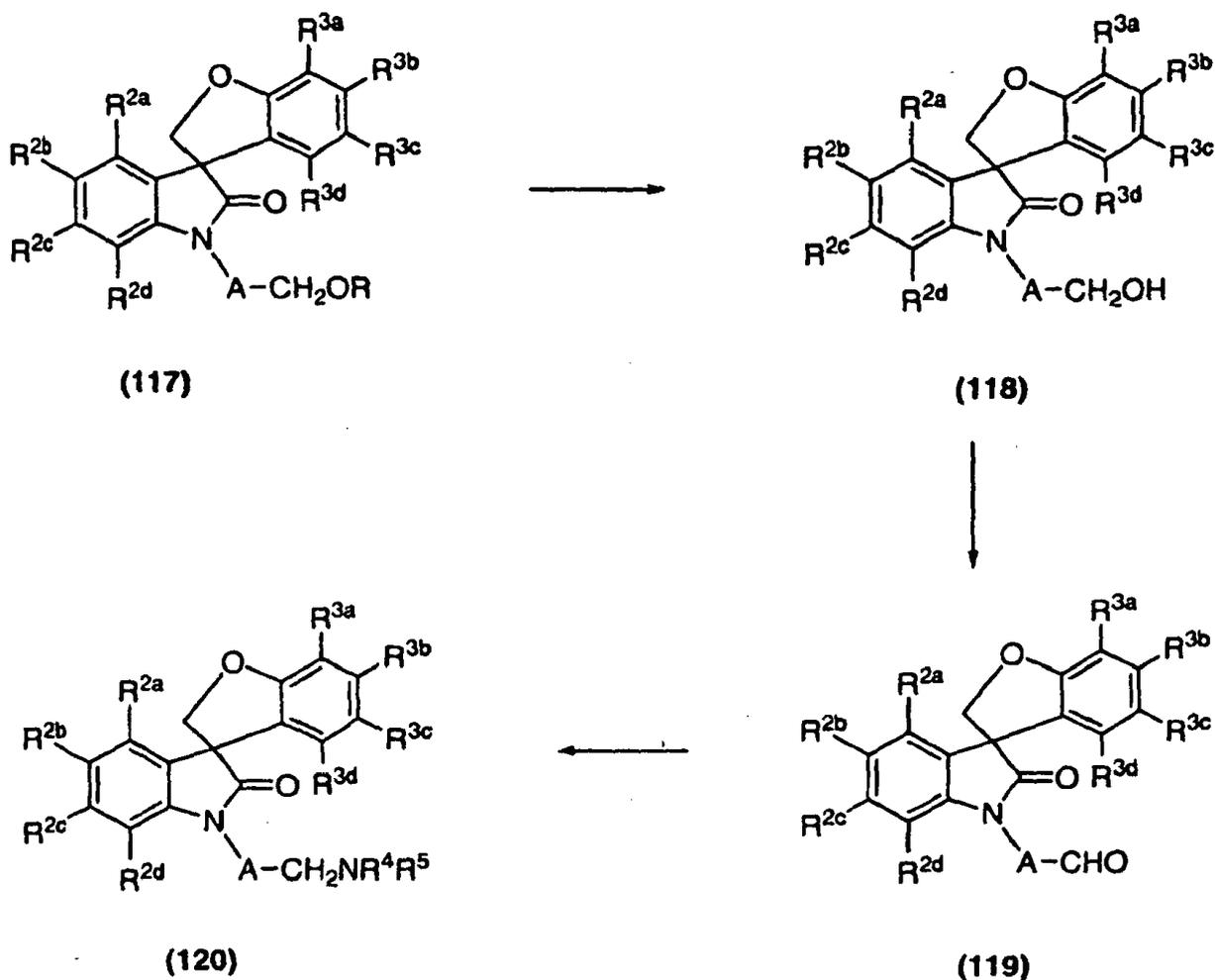
El ESQUEMA DE REACCIÓN 1.2 más abajo ilustra una síntesis esquemática de los compuestos de amina como compuestos de fórmula (I). A partir del compuesto (112), después de la eliminación del grupo protector (PG) tal como, pero sin limitarse a, ftalimido o terc-butiloxicarbonilo, se pueden formar el compuesto amino primario o secundario de fórmula (113). La reacción del compuesto amino de fórmula (113) con un cloruro de acilo en presencia de una base tal como, pero no limitado a, trietilamina o diisopropil etilamina, en un disolvente tal como tolueno, diclorometano o cloroformo proporciona el compuesto de amida de fórmula (114) como un compuesto de fórmula (I). El tratamiento del compuesto amino de fórmula (113) con un isocianato en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropil etilamina, en un disolvente tal como, pero no limitado a, diclorometano o cloroformo conduce a la formación del compuesto de urea de fórmula (115) como un compuesto de fórmula (I). Cuando el compuesto amino primario o secundario de fórmula (113) se trata con un aldehído o una cetona en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente tal como diclorometano, una amina funcionalizada de alto orden (116) se produce como un compuesto de fórmula (I).

Esquema de Reacción 1.2



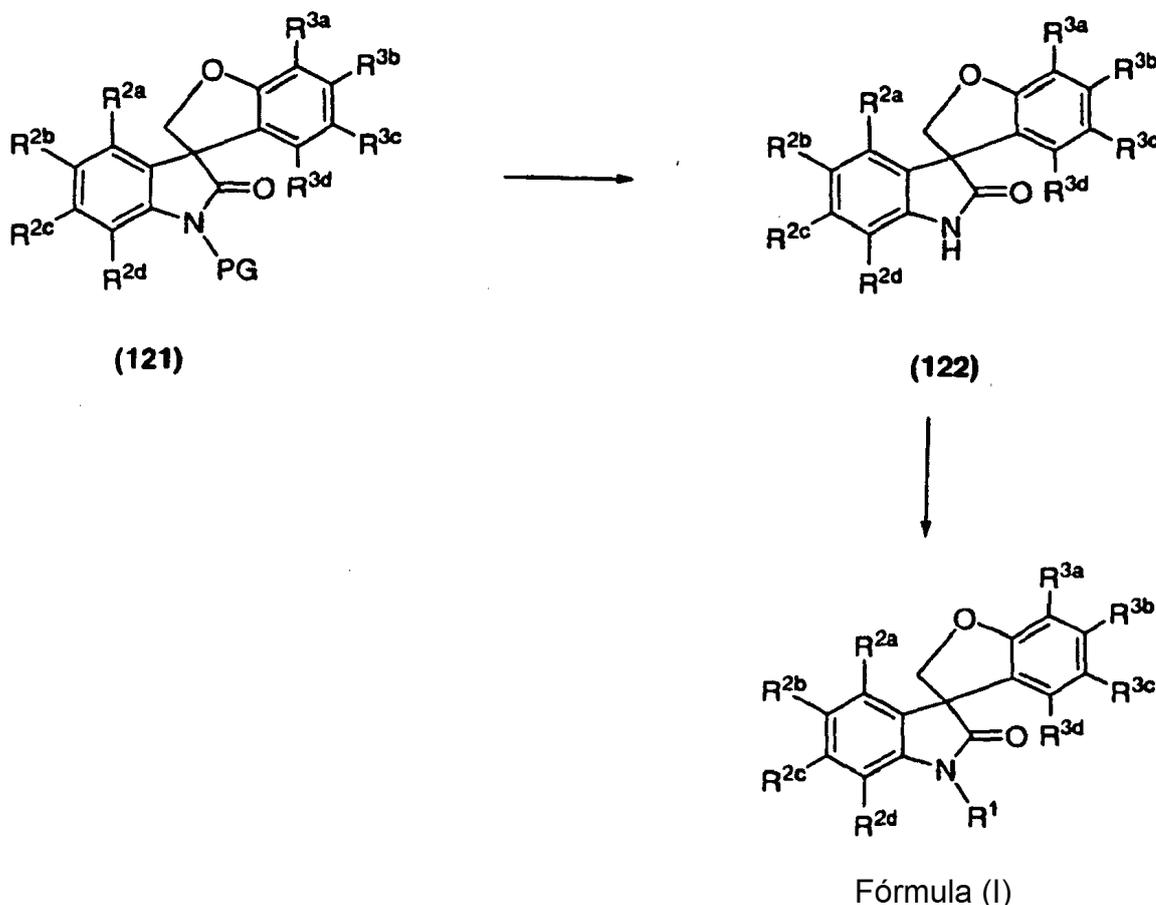
5 EI ESQUEMA DE REACCIÓN 1.3 más abajo ilustra una síntesis esquemática de los compuestos de amina como compuestos fórmula (I). El compuesto de alcohol de fórmula (118), con la eliminación del grupo protector en el compuesto de fórmula (117), puede oxidarse formando el compuesto aldehído de (119) mediante el uso de un oxidante tal como, dicromato de piridinio o reactivo de Dess-Martin. De manera similar a la transformación del compuesto de fórmula (113) en el compuesto de fórmula (116) como se ilustra en Esquema de Reacción 1.2, el compuesto de amina de fórmula (120) se puede obtener como un compuesto de fórmula (I) a través de la aminación reductora del compuesto aldehído de fórmula (119) con una amina primaria o secundaria.

Esquema de Reacción 1.3



ESQUEMA DE REACCIÓN 1.4 más abajo ilustra una síntesis alternativa de los compuestos de fórmula (I) con la introducción de una variedad de grupos R¹. El compuesto de fórmula (121) donde PG es un grupo protector tal como difenilmetilo, puede sintetizarse a través de la secuencia como se muestra en el ESQUEMA DE REACCIÓN 1 más arriba. El grupo protector puede ser eliminado bajo alta presión de hidrógeno tal como 60 psi para formar el compuesto de oxindol de fórmula (122). La formación de un compuesto de fórmula (I) puede lograrse mediante la alquilación del compuesto de fórmula (122) con un reactivo de haluro XR¹ (donde X es cloro, bromo o yodo) en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a, hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, y hidróxido de sodio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetona o acetonitrilo. Alternativamente, la reacción del compuesto de fórmula (122) con un alcohol en condiciones de reacción de Mitsunobu en presencia de un reactivo de fosfina tal como trifenilfosfina, tributilfosfina o trimetil fosfina, y azadicarboxilato de dietilo, diisopropil o di-terc-butilo en un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetato de etilo o diclorometano, proporciona el compuesto de fórmula (I). Alternativamente, el tratamiento del compuesto de fórmula (122) con una base tal como hidruro de sodio o hidróxido de litio, seguido por la reacción con un cloruro de acilo o anhídrido, o con un reactivo de cloruro de sulfonilo, proporciona el correspondiente compuesto de acilo o sulfonilo (R¹) de fórmula (I) respectivamente.

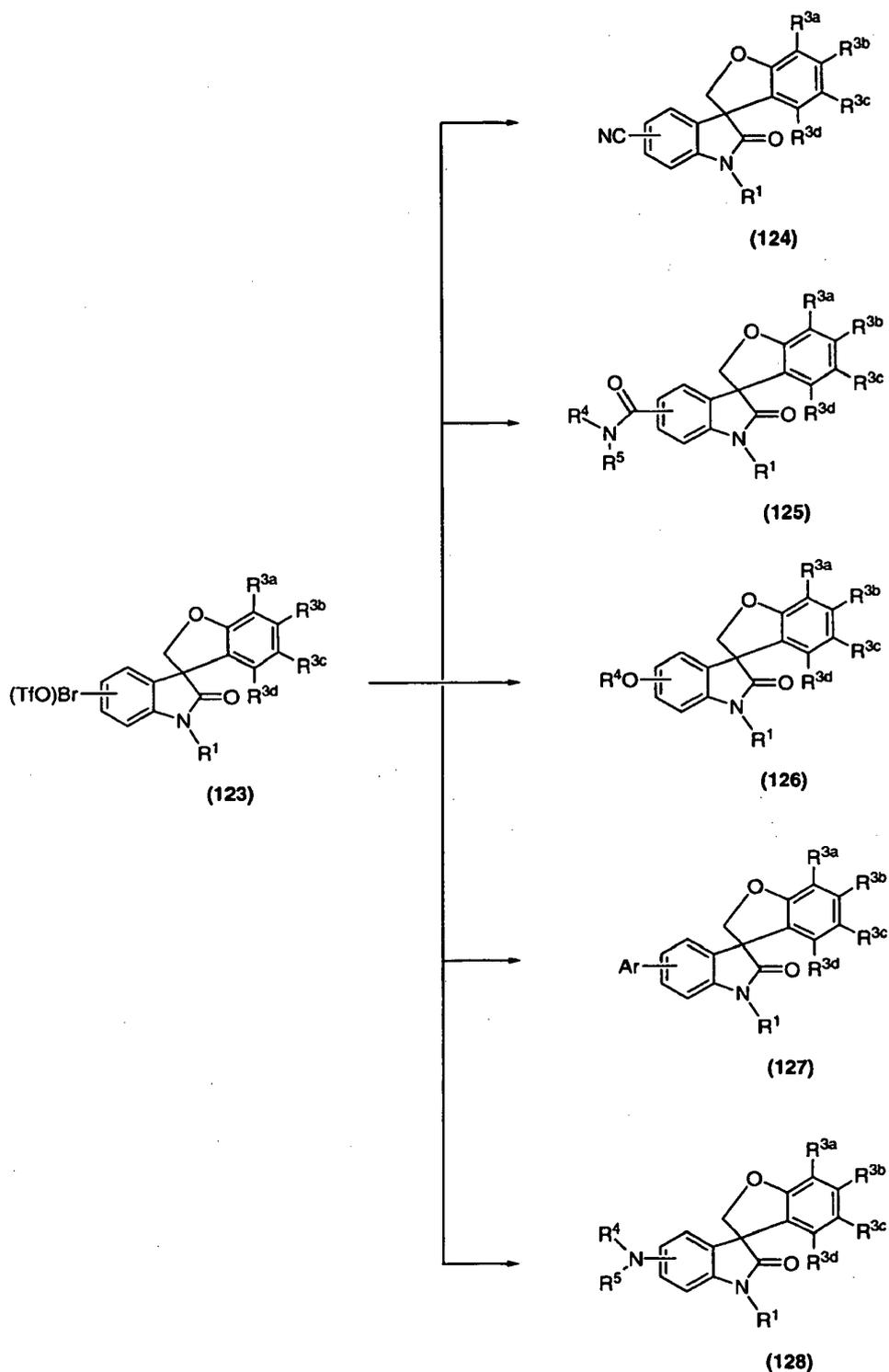
Esquema de Reacción 1.4



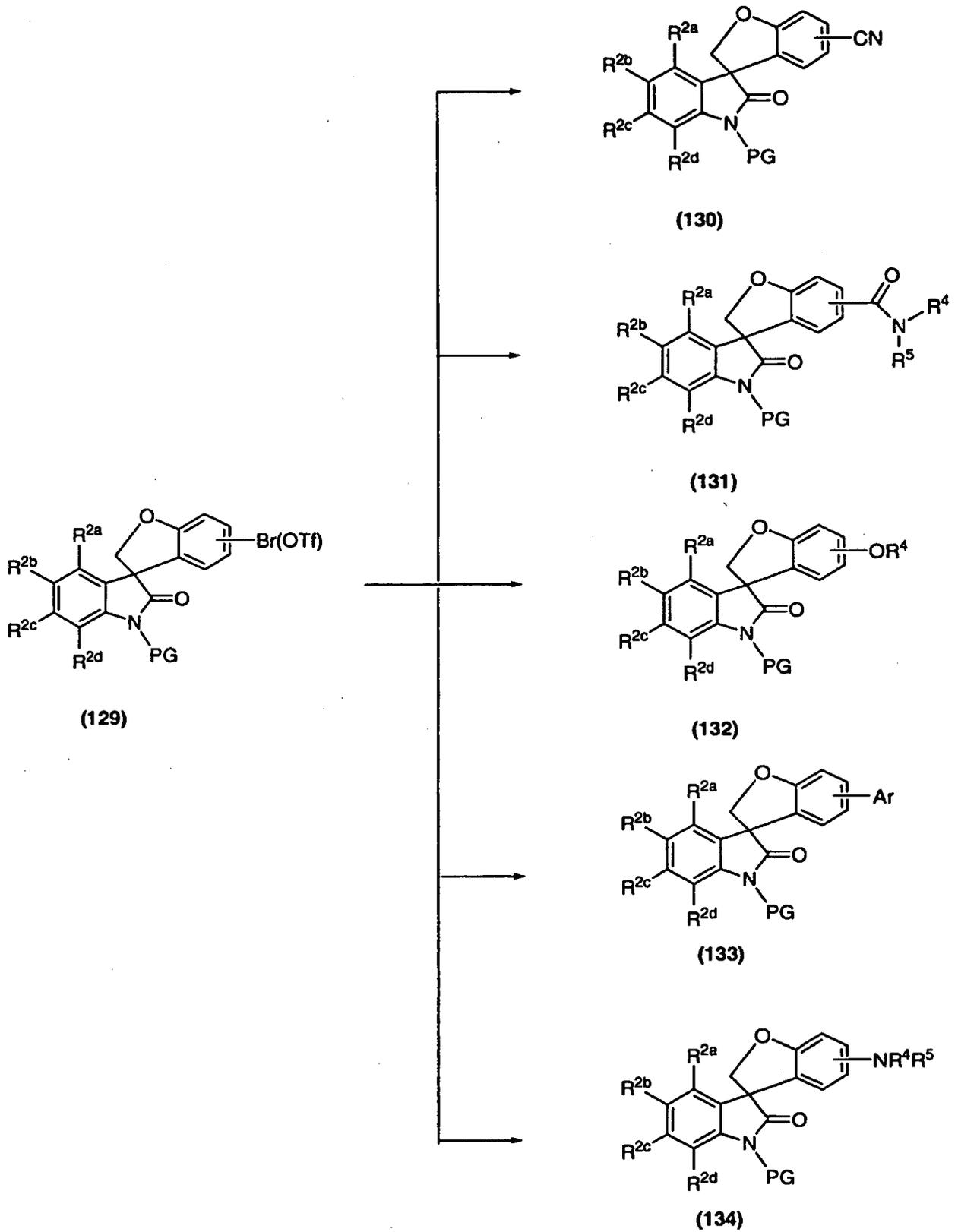
Cuando R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} o R^{3d} del compuesto de fórmula (I) es un grupo bromo o trifluorometilsulfonilo, otros derivados pueden sintetizarse como se muestra en el ESQUEMA DE REACCIÓN 1.5 y ESQUEMA DE REACCIÓN 1.6 más abajo. El compuesto de triflato puede obtenerse mediante el tratamiento del compuesto de bromo con diborano en presencia de un catalizador de paladio seguido por la oxidación secuencial con peróxido de hidrógeno/hidróxido de sodio y la reacción con anhídrido de trifluorometanosulfonilo. Los compuestos de fórmula (123) o (129) (con un grupo de bromo o trifluorometilsulfonilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} o R^{3d}) pueden reaccionar con cianuro de zinc o cianuro de tributilestaño y cianuro de potasio en presencia de un catalizador de paladio tal como, pero sin limitarse a, acetato de paladio o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), y un ligando tal como tri(o-tolil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida o acetonitrilo para proporcionar los compuestos ciano de fórmula (124) o fórmula (130) como compuestos de fórmula (I) (véase Marcantonio, K.M., et al, Org. Lett. (2004), 6:3723-5 y Yang, C., et al, Org. Lett. (2004), 6:2837-40). La reacción de los compuestos de fórmula (123) o fórmula (129) (con un grupo bromo o trifluorometilsulfonilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} o R^{3d}) con una amina primaria o secundaria en presencia de un catalizador de paladio tal como, pero sin limitarse a, acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), bajo una presión de monóxido de carbono en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida o acetonitrilo lleva a la formación de un compuesto de amida de fórmula (125) o fórmula (131) como compuestos de fórmula (I) (Véase Takahashi, T., et al, Tetrahedron Lett. (1999), 40:7843-6 y Schnyder, A., et al, J. Org. Chem. (2001), 66:4311-5). En condiciones de reacción de acoplamiento de Ullmann típicas, los compuestos de fórmula (123) o fórmula (129) (con un grupo bromo o trifluorometilsulfonilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} o R^{3d}) pueden reaccionar con un compuesto de fenol en presencia de un reactivo de cobre tal como yoduro de cobre o bromuro de cobre, una base tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio, un aminoácido tal como N,N-dimetilglicina, en un disolvente tal como, pero sin limitarse a, sulfóxido de dimetilo, dioxano o acetonitrilo, para formar los compuestos de diaril éter de fórmula (126) o fórmula (132) como compuestos de fórmula (I) (véase Sawyer, J.S. Tetrahedron (2000), 56:5045-65 y Ma, D., et al, Org. Lett. (2003), 5(21):3799-802). Los compuestos de fórmula (123) o fórmula (129) (con un grupo bromo o trifluorometilsulfonilo para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} o R^{3d}) pueden reaccionar con un ácido arilborónico en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), con o sin un ligando tal como trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, una base tal como carbonato de sodio, carbonato de cesio, o bicarbonato de sodio, en un disolvente tal como dimetoxietano, dioxano, o tetrahydrofurano para proporcionar el producto acoplado de fórmula (127) o fórmula (133)

- 5 como compuestos de fórmula (I) (véase Kotha, S., et al, Tetrahedron (2002), 58:9633 y Miyaura, N., et al Chem. Rev. (1995), 95:2457). El compuesto de fórmula (123) o fórmula (129) (con un grupo bromo o a trifluorometilsulfoniloxi para R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} o R^{3d}) pueden reaccionar con una amina primaria o secundaria en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), con o sin un ligando tal como trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o 2-(diterc-butilfosfino)bifenilo, una base tal como, pero sin limitarse a, carbonato de sodio, carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio, en un disolvente tal como dioxano o tetrahydrofurano, para proporcionar el compuesto amina de fórmula (128) o fórmula (134) como compuestos de fórmula (I) (véase Muci, A. R., et al, Topics in Current Chemistry (2002), 219:131).

Esquema de Reacción 1.5

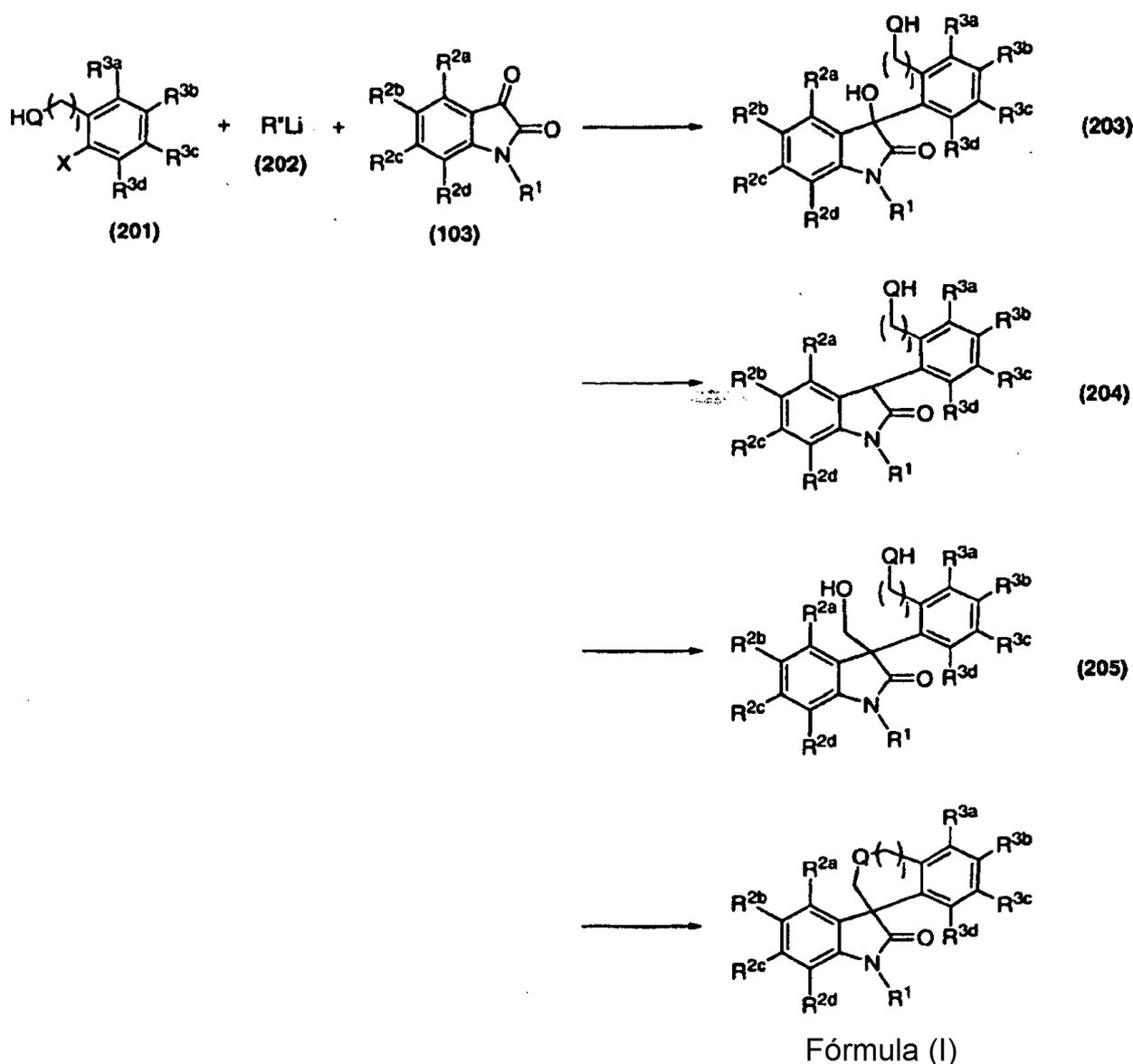


Esquema de Reacción 1.6



Alternativamente, el compuesto de fórmula (2) de la invención donde Q es -O y k es 1 puede sintetizarse siguiendo el procedimiento general como se describe más abajo en el ESQUEMA DE REACCIÓN 2. Como se expone más abajo, un compuesto de fórmula (201) es tratado con un reactivo de litio de fórmula (202), tal como n-BuLi a baja temperatura seguido por la reacción con grupo cetocarboxilo del compuesto de isatina de fórmula (103) en un disolvente, tal como THF para suministrar el oxindol de fórmula (203). El compuesto de fórmula (204) es obtenido después de la eliminación del grupo hidroxilo en la posición C-3 del oxindol mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (203) con silano tal como tretilsilano. El compuesto de fórmula (204) también puede lograrse mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (203) con $\text{SOCl}_2/\text{NEt}_3$ entonces la reducción con Zn en polvo. El compuesto de fórmula (204) es tratado con un compuesto de sililo, tal como, cloruro de trimetilsililo para generar el intermediario de silil éter que es tratado con trifluorometanosulfonato de iterbio (III) y formaldehído para suministrar el compuesto de fórmula (205). Alternativamente, un compuesto de fórmula (205) puede obtenerse mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (204) con una base, tal como LiOH, $i\text{Pr}_2\text{NH}$, o LDA, y posteriormente reaccionando con formaldehído. La ciclización intramolecular a través de la reacción de Mitsunobu produce el compuesto de fórmula (I) de la invención donde Q es -O y k es 1.

Esquema de Reacción 2

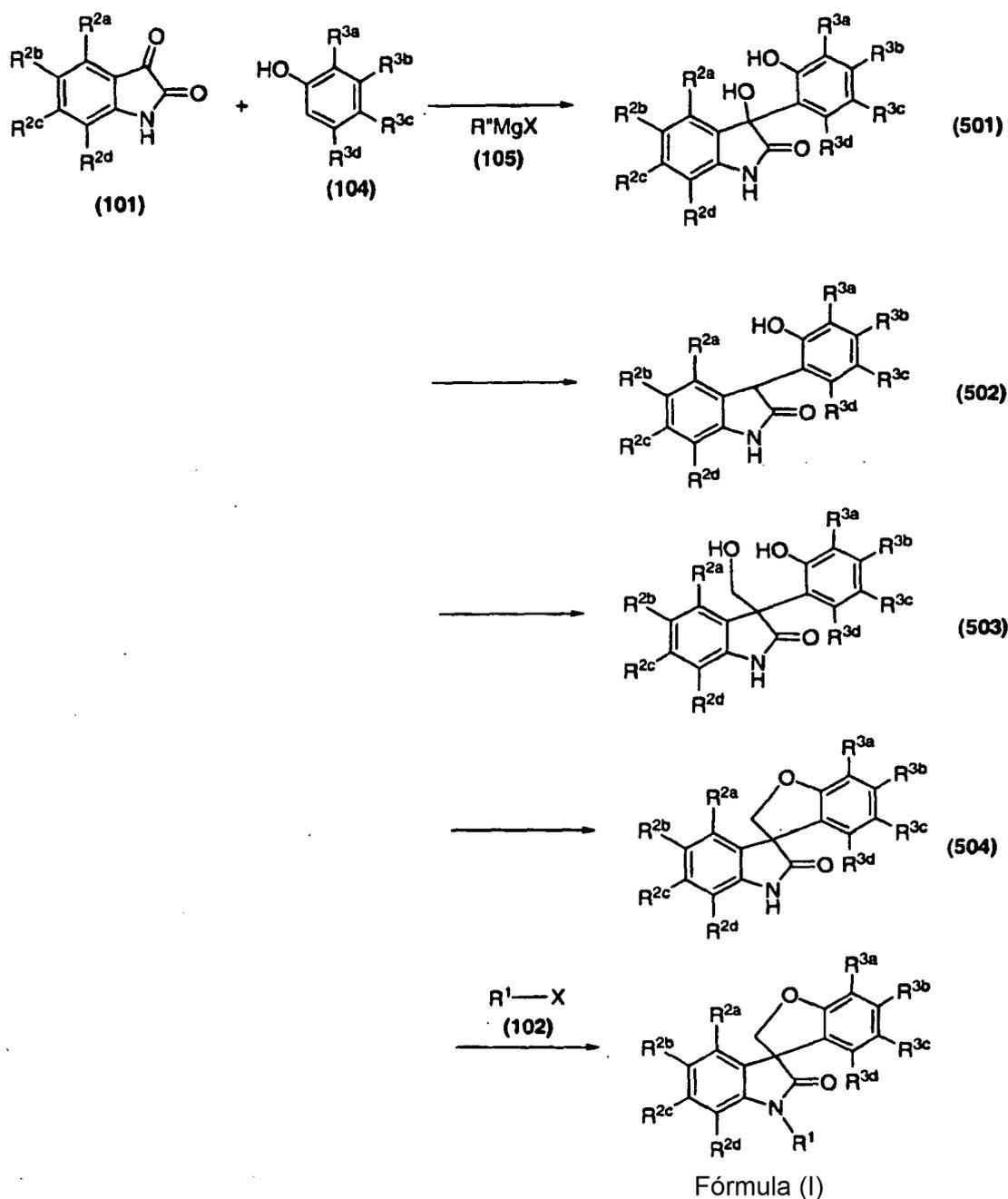


Fórmula (I)

Alternativamente, el compuesto de fórmula (1) de la invención donde Q es -O-, j es 0 y k es 1 puede sintetizarse siguiendo el procedimiento general como se describe más abajo en el ESQUEMA DE REACCIÓN 5. Como se expone más abajo, el compuesto fenol de fórmula (104) es tratado con un reactivo de Grignard de fórmula (105) a baja temperatura (0°C) para formar el intermediario de haluro de fenoximagnesio e que reacciona con el grupo ceto-carboxilo del compuesto de isatina de fórmula (101) en un disolvente, tal como tetrahydrofurano, cloruro de

metileno o tolueno, para suministrar el compuesto heterocíclico de fórmula (501). El compuesto de fórmula (502) puede obtenerse después de la eliminación del grupo hidroxilo del compuesto heterocíclico mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (501) con un silano tal como trietilsilano. El compuesto de fórmula (502) también puede lograrse mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (501) con $\text{SOCl}_2/\text{NEt}_3$ seguido por la reducción con Zn en polvo. El compuesto de fórmula (502) es tratado con un compuesto de sililo tal como cloruro de trimetilsililo, para generar el intermediario de silil éter que es tratado con trifluorometanosulfonato de iterbio (111) y formaldehído para suministrar el compuesto de fórmula (503). Alternativamente, el compuesto de fórmula (503) puede obtenerse mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (502) con una base tal como UGH, $i\text{Pr}_2\text{NH}$, o LDA, y reaccionando posteriormente con formaldehído. La ciclización intramolecular a través de la reacción de Mitsunobu produce el compuesto de fórmula (504) que puede alquilarse con un compuesto de cloro o bromo de fórmula (102) para suministrar el compuesto de fórmula (1) de la invención donde Q es -O-, j es 0 y k es 1.

Esquema de Reacción 5



En las siguientes Preparaciones, que están dirigidas a intermediarios utilizados en la preparación de los compuestos de fórmula (1), y en los siguientes Ejemplos, que están dirigidos a compuestos de fórmula (1), los números de

compuestos presentados en los mismos no corresponden a los números de compuesto en los ESQUEMAS DE REACCIÓN anteriores.

PREPARACIÓN 1

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

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

A una mezcla de hidruro de sodio (2,54 g, 66,3 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) en N,N-dimetil-formamida anhidra (50,0 ml) se añadió 4-bromoindol (10,0 g, 51,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas seguido por la adición de 1-bromopentano (9,25 g, 61,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se desactivó con solución de salmuera (20,0 ml). La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con hexano (100%) para dar el compuesto del título (13,3 g, 98%) como un aceite amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,27 (m, 2H), 7,14 (t, 1 H), 6,88 (t, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 4,08 (t, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,39-1,22 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 136,3, 129,2, 128,4, 122,2, 122,1, 114,9, 108,7, 101,3, 46,8, 29,9, 29,1, 22,3, 13,9.

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

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

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

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

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

A una solución de 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (34,9 g, 80,4 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió ácido trifluoroacético (18,7 g, 161 mmol) y trietilsilano (18,3 g, 161 mmol). La solución marrón se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró *al vacío* hasta sequedad. El residuo se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con solución saturada de cloruro de amonio (50,0 ml), salmuera (3 x 50,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de éter para dar el compuesto del título (16,5 g, 49%) como un sólido marrón: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,21 (m, 2H), 7,14 (dd, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,85 (dd, 2H), 5,01 (s, 1 H), 3,75-3,55 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,35-1,21 (m, 4H), 0,86 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 150,9, 147,6, 145,4, 141,6, 130,3 127,1 126,8, 120,8, 113,3 108,0, 106,7, 101,5, 101,2, 59,9, 48,6, 40,7, 28,9, 26,9, 22,3 13,9; MS (ES+) m/z 418,3 (M + 1), 420,3 (M + 1).

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

A una solución de 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2 H-indol-2-ona (7,50 g, 17,9 mmol) en diclorometano seco (150 ml) se añadió trietilamina (10,9 g, 108 mmol) y clorotrimetilsilano (7,80 g, 71,8 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y se diluyó con diclorometano (100 ml). La mezcla se lavó con agua (3 x 50,0 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío

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

PREPARACIÓN 2

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

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

15 A una suspensión de hidruro de sodio (1,61 g, 41,9 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) en N,N-dimetilformamida anhidra (25,0 ml) se añadió isatina (6,17 g, 41,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas seguido por la adición de (2-bromoetil)ciclopropano (Maercker, A., et al, Justus Liebigs Ann. Chem. (1972), 759:132-157) (9,25 g, 61,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se desactivó con agua (50,0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50,0 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para producir el compuesto del título (6,50 g, 90%) como una goma viscosa: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,51 (m, 2H), 7,05 (t, 1 H), 6,88 (d, 1H), 3,79-3,74 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 2H), 0,70-0,61 (m, 1H), 0,44-0,38 (m, 2H), 0,05-0,02 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 183,7, 158,2, 151,2, 138,4, 125,4, 123,6, 117,5, 110,3, 40,3, 32,2, 8,6, 4,3.

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

25 A una solución de 1,3-benzodioxol-5-ol (1,25 g, 9,06 mmol) en THF (20,0 ml) se añadió en gotas una solución de solución de cloruro de isopropilmagnesio (4,53 ml, 9,06 mmol, 2,0 M en THF) a 0 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas tiempo en el que se formó el precipitado incoloro. Después de que se eliminó el disolvente bajo presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano (20,0ml) y se enfrió hasta 0°C. Una solución de 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona (1,77 g, 8,23 mmol) en diclorometano (20,0 ml) se añadió a la
 30 solución anterior a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se desactivó con solución saturada de cloruro de amonio (30,0 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (3 x 25,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de acetato de etilo y éter para dar el compuesto del título (2,22 g, 76%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,52 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,37 (dt, 1 H), 7,18 (dt, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,84 (dd, 2H), 4,55 (s, 1 H), 3,87-3,63 (m, 2H), 1,64-1,44 (m, 2H), 0,68-0,55 (m, 1H), 0,41-0,27 (m, 2H), -0,02(-0,07) (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 179,1, 152,4, 148,8, 142,7, 141,3, 130,3, 129,1, 126,3, 123,7, 117,3, 109,5, 106,9, 101,9, 101,4, 79,3, 40,6, 32,2, 8,6, 4,3, 4,2; MS (ES+) m/z 337,6 (M - 17).

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

40 A una solución de 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (2,22 g, 6,27 mmol) en diclorometano (30,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,12 g, 18,8 mmol) y trietilsilano (2,14 g, 18,8 mmol). La solución marrón se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se concentró *al vacío* hasta sequedad. El residuo se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua (3 x 50,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (20/80) para dar el compuesto del título (1,69 g, 80%) como un sólido marrón: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,21-9,10 (br, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,84 (dd, 2H), 5,01 (s, 1H), 3,87-3,72 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 2H), 0,69-0,59 (m, 1 H), 0,43-0,30 (m, 2H), 0,09-0,06 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,8, 151,3, 147,6, 144,1, 141,5, 128,7, 126,2, 123,1, 115,2, 109,5, 109,4, 106,5, 101,5, 101,2, 47,4, 40,5, 32,2, 8,6, 4,3, 4,2; MS (ES+) m/z 338,3 (M + 1).

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

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

PREPARACIÓN 3

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

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

- 5 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con bromoacetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (79%) como un polvo amarillo claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64-7,54 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 4,47 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 1,26 (t, 3H); MS(ES+) m/z 256,2 (M + 23).

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

- 10 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con (2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (95%): ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d₆) δ 9,08 (s, 1 H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,93-6,86 (m, 3H), 6,57 (s, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,88 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,13 (q, 2H), 1,19 (t, 3H); MS (ES-) m/z 370,2 (M-1).

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

- 15 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (84%) como un polvo blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,37 (s, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7,01-6,90 (m, 3H), 6,43 (s, 2H), 5,84 (m, 2H), 4,86 (s, 1 H), 4,56 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 1,18 (t, 3H); MS (ES+) m/z 378,2 (M + 23).

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

- 20 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 7,17-6,85 (m, 5H), 6,22 (s, 1 H), 5,83 (s, 2H), 5,04 (t, 1H), 4,56-4,08 (m, 5H), 3,69 (m, 1H), 1,18 (t, 3H); MS (ES+) m/z 408,1 (M + 23).

25 PREPARACIÓN 4

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

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

- 30 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con 3-(bromometil)benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (84%) como un sólido naranja: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,99-7,95 (m, 2H), 7,60 (d, 1 H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,43 (d, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 6,43 (d, 1 H), 4,95 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

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

- 35 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 3-[[3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (96%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,85 (d, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 1 H), 7,04-6,9 (m, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,79 (s, 2H), 5,05 (s, 1 H), 4,83 (dd, 2H), 3,80 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,7, 167,0, 151,0, 148,5, 142,1, 141,1, 135,7, 131,6, 130,5, 130,1, 129,1, 129,0, 128,4, 125,5, 123,9, 116,7, 109,7, 106,5, 101,3, 100,5, 78,6, 60,6, 52,4, 43,6; MS (ES+) m/z 456,1 (M + 23).

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

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

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

- 50 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto

del título (81%) como un polvo blanco: MS (ES+) m/z 470,3 (M + 23), 448,3 (M + 1).

PREPARACIÓN 5

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con 4-(bromometil)benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (84%) como un sólido naranja: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, 2H), 7,61 (d, 1 H), 7,46 (t, 1 H), 7,38 (d, 2H), 7,09 (t, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 4,96 (s, 2H), 3,88 (s, 3H); MS (ES+) m/z 296,1 (M + 1).

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

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

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

15 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 44-[[3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (98%) como un sólido: MS (ES+) m/z 418,1 (M + 1).

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

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

25 PREPARACIÓN 6

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

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

30 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con 2-(3-bromopropil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, se obtuvo el compuesto del título (92%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,80-7,79 (m, 4H), 7,61-7,56 (m, 1 H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1 H), 7,07-7,05 (m, 1 H), 3,72-3,60 (m, 4H), 1,97-1,92 (m, 2H).

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

35 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propil]-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (96%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86-7,78 (m, 4H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 1 H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,15 (s, 1 H), 5,86-5,84 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, 4H), 2,46-2,45 (m, 1 H), 1,94-1,87 (m, 2H); MS (ES+) m/z 473,4 (M - 17).

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

45 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 2-{3-[3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]propil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, se obtuvo el compuesto del título (94%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,81-7,78 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 1 H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,54 (s, 1 H), 6,45 (s, 1H), 5,86 (dd, 2H), 4,82 (s, 1H), 3,96-3,66 (m, 4H), 2,17-2,04 (m, 2H); MS (ES+) m/z 457,0 (M + 1).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 2-{3-[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]propil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, se obtuvo el compuesto del título (94%) como un sólido espumoso: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (s, 1H), 7,81-7,79 (m, 2H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,86 (dd, 2H), 4,64 (d, 1H), 3,67-4,13 (m, 5H), 2,18-2,05 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 180,6, 168,6, 151,2, 147,8, 143,2, 141,2, 134,2, 134,2, 131,9, 130,0, 128,7, 125,1, 123,2, 113,9, 108,7, 108,3, 101,3, 100,6, 64,9, 58,0, 37,6, 36,1, 26,5; MS (ES+) m/z 487,3 (M+1).

PREPARACIÓN 7

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con 2-(2-bromoetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, se obtuvo el compuesto del título (75%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,85-7,78 (m, 4H), 7,65 (td, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 4,00-3,80 (m, 4H); MS (ES+) m/z 321 (M + 1), 343 (M + 23).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (99%): ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,85-7,68 (m, 4H), 7,29 (td, 1H), 7,18-6,96 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,81-4,01 (m, 4H); MS (ES+) m/z 441 (M-17), 458 (M + 23).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 2-[2-[3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, se obtuvo el compuesto del título (90%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 10,15-10,05 (br, 1H), 8,66-8,58 (m, 4H), 8,07-7,70 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,91-4,56 (m, 4H); MS (ES+) m/z 443 (M + 1).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1E, haciendo variaciones para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 2-[2-[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, se obtuvo el compuesto del título (56%): ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 9,97 (s, 1H), 8,72-8,62 (m, 4H), 8,07-7,67 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,79 (t, 1H), 4,88-4,50 (m, 6H); MS (ES+) m/z 455 (M - 17), 473 (M + 1), 495 (M + 23).

PREPARACIÓN 8

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con 1,1'-(bromometileno)dibenceno, se obtuvo el compuesto del título (68%) como un sólido naranja: MS (ES+) m/z 336,4 (M + 23).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-(difenilmetil)-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (99%) como un polvo blancuzco: MS (ES+) m/z 474,5 (M + 23).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (84%) como un sólido blancuzco: MS (ES+) m/z 458,4 (M + 23).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (56%): MS (ES+) m/z 488,3 (M+23).

PREPARACIÓN 9

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

A. Síntesis de 1-[3-(benciloxi)propil]-1H-indol-2,3-diona

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromoindol con isatina, y 1-bromopentano con bencil 3-bromopropil éter, se obtuvo el compuesto del título (95%) como un jarabe amarillo pálido: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57-6,92 (m, 9H), 4,50 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H); MS (ES⁺) m/z 296,3 (M + 1), 318,3 (M + 23).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-[3-(benciloxi)propil]-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (70%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,42 (s, 1 H), 7,32-7,16 (m, 8H), 6,96 (d.), 6,61 (s, 1 H), 6,23 (s, 1H), 5,86-5,83 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,88-3,73(m, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,06-1,85 (m, 2H); MS (ES+) m/z 416,3 (M - 17), 456,3 (M + 23).

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

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

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

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

PREPARACIÓN 10

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con 2-(bromometil)benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (68%) como un sólido amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (dd, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,50-7,31 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (t, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 5,41 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

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

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 2-[[3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (100%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,32 (s, 1 H), 7,94 (dd, 1 H), 7,50-7,34 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,08 (t, 1 H), 7,00-6,86 (m, 2H), 6,76 (s, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 6,38 (s, 1H), 5,93-5,86 (m, 2H), 5,34-5,12 (m, 2H), 4,83 (s, 1 H), 3,87 (s, 3H); MS (ES+) m/z 418,2 (M + 1).

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

Una solución de 2-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo (17,1 g, 40,0 mmol) y paraformaldehído (10,3 g, 330 mmol) en THF (500 ml) se desgasificó haciendo burbujear argón durante 2 horas. A esta solución se añadió solución de diisopropilamida de litio (45,1 ml, solución 2 M, 90,0 mmol) lentamente a -78°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se desactivó con solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se concentró *al vacío* para eliminar THF seguido por la adición de acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título (13,7 g, 75%): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,20 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1H), 7,53-7,33 (m, 3H), 7,08-6,82 (m, 4H), 6,53 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,93-5,86 (m, 2H), 5,31-5,07 (m, 3H), 4,26-4,17 (m, 1 H), 4,00-3,92 (m, 1 H), 3,88 (s, 3H); MS (ES+) m/z 448,3 (M + 1).

PREPARACIÓN 11

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con 1-bromopentano, se obtuvo el compuesto del título (85%) como un sólido naranja: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60-7,52 (m, 2H), 7,08 (td, 1H), 6,87 (d, 1H), 3,69 (t, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 4H), 0,88 (t, 3H).

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

A una solución de 1-pentil-1 H-indol-2,3-diona (2,80 g, 12,8 mmol) en THF (50,0 ml) se añadió bromuro de 3,4-(metilenodioxo)fenilmagnesio (14,0 ml, solución de THF 1 M, 14,0 mmol) lentamente a -78°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y se desactivó con solución de cloruro de amonio. La mezcla se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna flash para suministrar el compuesto del título (3,10 g, 71%) como un aceite naranja: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7,23 (m, 2H), 7,05 (t, 1 H), 6,91-6,85 (m, 2H), 6,83-6,78 (m, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 5,92-5,89 (m, 2H), 3,82-3,55 (m, 2H), 3,40 (br, 1 H), 1,76-1,61 (m, 2H), 1,39-1,28 (m, 4H), 0,87 (t, 3H).

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

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

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

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

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

5 A una solución de [3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pentil-2,3-dihidro-1 H-indol-3-il]acetato de metilo (5,90 g, 15,0 mmol) en THF/agua (2/1 v/v, 120 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,26 g, 28,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mayor parte de THF se eliminó al vacío y se añadió agua (150 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo/hexanos (1/3 v/v, 50,0 ml). La capa de agua se acidificó con solución de HCl 1 N hasta que el valor de pH llegó a 2 y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para suministrar el compuesto del título (5,00 g, 88%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (td, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,05 (td, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,72-6,64 (m, 2H), 5,90-5,86 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,43 (d, 1 H), 3,11 (d, 1 H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,36-1,22 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,2, 174,0, 148,0, 147,1, 143,4, 132,6, 131,4, 128,7, 124,4, 122,7, 119,8, 108,9, 108,2, 107,2, 101,2, 52,6, 41,5, 40,4, 29,0, 26,6, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 404,0 (M + 23), 382,0 (M+1).

PREPARACIÓN 12

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 11D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar bromoacetato de metilo con 3-bromopropionato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (76%) como un aceite incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (td, 1 H), 7,17 (dd, 1H), 7,06 (td, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 6,77 (dd, 1H), 6,68 (d, 1 H), 5,89-5,84 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,69-2,56 (m, 1 H), 2,54-2,41 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 1 H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,38-1,24 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 173,1, 147,9, 146,9, 143,2, 133,5, 131,6, 128,5, 124,9, 122,6, 120,1, 108,7, 108,1, 107,6, 101,1, 55,2, 51,6, 40,2, 32,4, 29,5, 29,1, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 410,1 (M + 1), 432,0 (M + 23).

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

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

PREPARACIÓN 13

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

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

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

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

40 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (98%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,19 (m, 3H), 7,03-6,68 (m, 3H), 5,03 (s, 1 H), 3,76-3,67 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 332 (M + 1).

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

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

PREPARACIÓN 14

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

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

50 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para

reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 4-fluorofenol, se obtuvo el compuesto del título (53%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,42-9,14 (br, 1H), 7,53-6,86 (m, 6H), 6,56-6,48 (m, 1H), 4,58-4,28 (br, 1H), 3,79-3,58 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,41-1,24 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 312 (M - 17), 352 (M + 23).

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

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

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

A una solución de 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (2,10 g, 6,70 mmol) en THF (20,0 ml) se añadieron paraformaldehído (1,76 g, 58,8 mmol) y diisopropilamida de litio (7,35 ml, 2,0 M en THF, 14,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas seguido por la adición de solución de cloruro de amonio (10,0 ml) y acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,55-9,10 (br, 1H), 7,53-6,86 (m, 6H), 6,57-6,49 (m, 1H), 4,74-4,30 (br, 1 H), 4,18-4,07 (m, 2H), 3,79-3,60 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,41-1,24 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 326 (M - 17), 366 (M + 23).

PREPARACIÓN 15

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 4-bromofenol, se obtuvo el compuesto del título (41%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,46-9,25 (br, 1 H), 7,51-6,80 (m, 7H), 4,73-4,51 (br, 1H), 3,79-3,56 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 2H), 1,41-1,22 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 377 (M - 17), 379 (M - 17), 412 (M + 23), 414 (M + 23).

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

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

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

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

PREPARACIÓN 16

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 4-cloro-3-fluorofenol, se obtuvo el compuesto del título (33%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,80 (s, 1 H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 6,96 (d, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 4,15 (s, 1 H), 3,79-3,58 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 346 (M - 17), 386 (M + 23).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 15B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (99%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,0-9,70 (br, 1H), 7,45-7,18 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,90-6,82 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 348 (M + 1).

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

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

PREPARACIÓN 17

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

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

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

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

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

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

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

PREPARACIÓN 18

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 3,4-diclorofenol, se obtuvo el compuesto del título (26%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,60 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,22 (td, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,31-4,12 (br, 1H), 3,79-3,59 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); MS (ES+) m/z 363 (M - 17), 403 (M + 23).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 15B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (86%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,0-9,50 (br, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,22 (td, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,77-3,68 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); MS (ES+) m/z 348 (M + 1).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 376 (M - 17), 416 (M + 23). PREPARACIÓN 19

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con a, a, a-trifluorocresol, se obtuvo el compuesto del título (46%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,75 (s, 1H), 7,50-7,39 (m, 3H), 7,21 (td, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,82-3,59 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); MS (ES+) m/z 362 (M - 17), 402 (M + 23).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 15B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-3-hidroxi-3-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (78%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,20-8,00 (br, 1 H), 7,43-7,14 (m, 5H), 7,02 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 5,11 (s, 1H), 3,82-3,72 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); MS (ES+) m/z 364 (M + 1).

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

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

PREPARACIÓN 20

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 4-bromo-3-metoxifenol, se obtuvo el compuesto del título (48%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,85 (s, 1H), 7,52-7,38 (m, 2H), 7,22 (td, 1 H), 6,94 (d, 1H), 6,89 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,13-4,03 (br, 1 H), 3,86 (s, 3H), 3,80-3,57 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); MS (ES+) m/z 402 (M - 17), 404 (M - 17), 442 (M + 23), 444 (M + 23).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 15B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-3-(5-bromo-2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (83%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,78-9,20 (br, 1H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,79 (d, 1 H), 6,70-6,64 (m, 1 H), 6,38 (dd, 1H), 5,02 (s, 1 H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (t, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 326 (M + 1).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (41%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,79 (s, 1H), 7,51-7,37 (m, 2H), 7,26 (td, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,95 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,34 (dd, 1 H), 4,67 (d, 1 H), 4,14 (d, 1 H), 3,76 (s, 3H), 3,78-3,69 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); MS (ES+) m/z 338 (M - 17), 378 (M + 23).

PREPARACIÓN 21

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con (2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 5-indanol, se obtuvo el compuesto del título (84%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (td, 1 H), 7,20 (t, 1 H), 6,9 (s, 1H), 6,80 (d, 1 H), 6,65 (s, 1H), 4,45 (ABq, 2H), 4,32-4,25 (br, 1 H), 4,20 (q, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,27 (t, 3H); MS (ES+) m/z 350 (M - 17), 390 (M + 23).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 15B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,50-7,90 (br, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,38 (td, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (d, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 4,48 (ABq, 2H), 4,21 (q, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,81-2,61 (m, 2H), 2,09-1,92 (m, 2H), 1,25 (t, 3H); MS (ES+) m/z 352 (M + 1).

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

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

PREPARACIÓN 22

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

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

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 15B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [3-hidroxi-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,32 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 6,84 (d, 1 H), 6,78 (s, 1H), 6,61 (s, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 4,47 (ABq, 2H), 4,21 (q, 2H), 2,76-2,44 (m, 4H), 1,78-1,64 (m, 4H), 1,24 (t, 3H); MS (ES+) m/z 366 (M + 1).

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

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

PREPARACIÓN 23

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar isatina con 4-bromoisatina y (2-bromoetil)ciclopropano con bromoacetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (68%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (t, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 1,27 (t, 3H); MS (ES+) m/z 312 (M + 1), 314 (M + 1), 334 (M + 23), 336 (M + 23).

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

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

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

Una mezcla de [4-bromo-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo (0,90 g, 2,00 mmol), trietilsilano (2,00 ml, 12,2 mmol) y ácido trifluoroacético (0,94 ml, 12,2 mmol) se calentó a 90°C durante dos días. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (200ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos, 1/3) para dar el compuesto del título (0,37 g, 43%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,22 (m, 3H), 6,82-6,71 (m, 2H), 6,52 (t, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 1,23 (t, 3H); MS (ES+) m/z 426,4 (M + 1), 428,4 (M + 1).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con

[4[4-bromo-3-(4,5-difluorohidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (83%): MS (ES+) m/z 456,3 (M + 1), 458,3 (M + 1).

PREPARACIÓN 24

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

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

10 A una solución de 6-(benciloxi)benzofuran-3(2H)-ona (Adams, J. L., et al., J. Med. Chem. (1996), 39(26):5035-46) (1,60 g, 6,67 mmol) en DMF (50,0 ml) se añadieron hidruro de sodio (0,59 g, 14,7 mmol) y yodometano (1,46 ml, 23,3 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se desactivó con cloruro de amonio saturado (50,0 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/10) para dar el compuesto del título (0,85 g, 47%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, 1H), 7,44-7,30 (m, 5H), 6,69 (dd, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 5,10 (s, 2H), 1,43 (s, 6H); MS (ES+) m/z 269,5 (M + 1).

15 B. Síntesis de 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-ol

20 A una solución de 6-(benciloxi)-2,2-dimetilbenzofuran-3(2H)-ona (0,85 g, 3,20 mmol) en metanol (100 ml) se añadió hidróxido de paladio (0,22 g, 20 % en peso de carga, 0,32 mmol). La mezcla resultante se hidrogenó durante 16 horas bajo 60 psi de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/5) para dar el compuesto del título (0,46 g, 88%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,92 (d, 1H), 6,30-6,21 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 2,90 (s, 2H), 1,44 (s, 6H).

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

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

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

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

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

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

PREPARACIÓN 25

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

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

50 A una solución de 5-(benciloxi)-2-bromofenol (Simas, A.B.C., et al, Synthesis, (1999):1017-21) (8,15g 29,3 m mol) en DMF (150 ml) se añadió carbonato de potasio (4,46 g, 32,2 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante media hora, seguido por la adición de 3-bromo-2-metilpropeno (3,35 ml, 32,2 mmol) durante media hora a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se desactivó con cloruro de amonio saturado (50 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/20) para dar el compuesto del título (10,0

g, 94%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,29 (m, 5H), 6,53 (d, 1 H), 6,45 (dd, 1H), 5,15-4,94 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 1,82 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159,1, 155,6, 140,1, 136,5, 133,1, 128,6, 128,1, 127,5, 112,9, 107,2, 103,3, 102,0, 72,4, 70,3, 19,3.

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

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

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

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

PREPARACIÓN 26

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

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

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

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

- 25 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 434,4 (M + 1).

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

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

PREPARACIÓN 27

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

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

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

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

- 50 Una mezcla de 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-6-metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (3,70 g, 110 mmol) y 10% H_2SO_4 (100 ml) se calentó a 100 °C durante 10 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con éter (3 x 100 ml). La solución de éter combinada se lavó con agua (2 x 50,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a

cromatografía en columna para dar 0,37 g (19%) el compuesto del título: MS (ES+) m/z 200,1 (M + 23).

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

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

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

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

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

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

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

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

PREPARACIÓN 28

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

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

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

30

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

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

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

40 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (72%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,23 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,84 (dd, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,09-3,99 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 4H), 0,86 (t, 3H); MS (ES+) m/z 409,2 (M + 1).

45

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

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

PREPARACIÓN 29

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

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

- 5 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar isatina con 4-cloro-1H-indol-2,3-diona, y (2-bromoetil)ciclopropano con bromoacetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (95%) como un sólido incoloro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 1,27 (t, 3H); MS (ES+) m/z 268,6 (M + 1).

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

- 10 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con (4-cloro-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (75%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (br, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,46 (d, 2H), 4,53-4,46 (m, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,08-2,88 (m, 2H), 1,23 (t, 3H); MS (ES+) m/z 387,8 (M - 17).

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

- 20 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [4-cloro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (75%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,27 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,50-6,48 (m, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,54-4,42 (m, 4H), 4,19 (q, 2H), 3,11-2,90 (m, 2H), 1,23 (t, 3H); MS (ES+) m/z 388,8 (M + 1).

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

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

PREPARACIÓN 30

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

- 30 A una solución de (6-bromo-1,3-benzodioxol-5-il)metanol (Mann, J., et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1984):2081-8) (1,27 g, 5,50 mmol) en THF (45,0 ml) se añadió n-BuLi (5,00 ml, 2,0 M, 10,0 mmol) en gotas a -75 °C. La mezcla de reacción se agitó a -75 °C durante 45 minutos seguido por la adición de una solución de 1-pentil-1H-indol-2,3-diona (1,00 g, 4,60 mmol) en THF (20,0 ml) a -75 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se desactivó con solución de cloruro de amonio (5,00 ml). Se añadieron más acetato de etilo y agua y se separaron. La capa orgánica se concentró *al vacío* hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con 50% EtOAc:Hexanos para producir el compuesto del título (0,29 g, 25%)
- 35 como un sólido: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,24 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,90-5,87 (m, 2H), 4,77 (dd, 2H), 3,75-3,56 (m, 1,75-1,58 (m, 2H), 1,26-1,35 (m, 2H), 0,89-0,83 (m, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,8, 147,4, 147,2, 142,8, 133,5, 132,2, 131,1, 130,1, 125,3, 123,8, 111,4, 109,2, 108,1, 101,5, 79,5,
- 40 64,7, 40,4, 29,0, 26,8, 22,3, 13,9; MS (ES+) m/z 352,1 (M - 17).

PREPARACIÓN 31

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

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

- 45 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con n-bromohexano, se obtuvo el compuesto del título (90%) como una goma viscosa: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58-7,51 (m, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 3,68 (t, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,41-1,22 (m, 6H), 0,85 (t, 3H).

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

- 50 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-hexil-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (53%) como un sólido incoloro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,44 (br, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H),

7,17 (t, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 5,84-5,82 (m, 2H), 4,58 (br, 1H), 3,71-3,56 (m, 2H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,32-1,21 (m, 6H), 0,84-0,80 (m, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 179,0, 152,3, 148,8, 142,5, 141,3, 130,3, 129,2, 126,1, 123,7, 117,2, 109,5, 106,8, 101,9, 101,4, 79,2, 40,4, 31,3, 27,1, 26,4, 22,4, 13,9; MS (ES+) m/z 352,5 (M - 17).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-h1-hexil-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (98%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,13 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,84 (dd, 2H), 5,02 (s, 1H), 3,74-3,63 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,37-1,19 (m, 6H), 0,83 (t, (t, 3H); MS (ES+) m/z 354,2 (M + 1).

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

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

PREPARACIÓN 32

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 4-bromoisatina, se obtuvo el compuesto del título (95%) como un sólido beige: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,40 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,04 (t, 1H), 6,90 (d, 1 H), 6,75 (d, 1H), 6,43 (br, 1 H), 6,21 (s, 1H), 5,88 (d, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 178,0, 148,7, 147,0, 145,8, 139,5, 131,3, 130,8, 125,4, 118,8, 118,4, 109,4, 108,9, 101,0, 97,4, 76,6; MS (ES+) m/z 366,4 (M + 1), 364,5 (M + 1).

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

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 31 D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-hexil-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, y bromoacetato de etilo con para-formaldehído, se obtuvo el compuesto del título (70%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (br, 1 H), 7,13-6,95 (m, 3H), 6,84 (d, 1 H), 6,16 (d, 1H), 5,90-5,84 (m, 2H), 5,16-4,83 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 177,8, 150,4, 147,1, 146,8, 139,8, 130,2, 129,3, 125,8, 117,7, 115,8, 109,3, 107,9, 101,2, 97,6, 63,5, 57,4.

PREPARACIÓN 33

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 4-bromoisatina, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 2,3-dihidrobenzofuran-6-ol, se obtuvo el compuesto del título (78%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1 H), 9,15 (s, 1H), 7,49 (1 H), 7,04 (t, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,74 (d, 1H), 6,35 (br, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,45 (t, 2H), 3,05 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 178,4, 160,2, 154,0, 145,7, 131,6, 130,7, 125,5, 125,4, 118,9, 117,7, 116,1, 108,8, 96,8, 76,9, 71,8, 29,1; MS (ES-) m/z 344,4 (M - 17), 360,4 (M - 1).

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

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

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

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

PREPARACIÓN 34

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

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

15 A una solución de 4-bromoaisatina (8,94 g, 39,5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (100 ml) se añadió hidruro de sodio (3,34 g, 86,9 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción marrón se agitó durante 30 minutos seguido por la adición de una solución de hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (10,0 g, 39,5 mmol) neutralizada con hidruro de sodio (1,52 g, 39,5 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) en N,N-dimetilformamida a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se desactivó con agua (100 ml). La
20 mezcla de reacción se extrajo con dietil éter (3 x 100 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se trituró con éter para suministrar el compuesto del título (10,6 g, 85%) como un sólido marrón: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (d, 1 H), 7,67 (t, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,94 (d, 1 H), 5,04 (s, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 180,5, 157,3, 154,2, 152,3, 149,5,
25 138,4, 137,5, 128,6, 123,3, 122,3, 121,5, 116,4, 110,3, 45,8.

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 4-bromo-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2,3-diona, y
30 1,3-benzodioxol-5-ol con 2,3-dihidrobenzofuran-6-ol, se obtuvo el compuesto del título (91%) como un sólido incoloro: mp >225 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 7,70 (dt, 1 H), 7,61 (br, 1 H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,07 (d, 1 H), 7,00 (d, 1H), 6,72 (d, 1 H), 6,60 (br, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,91 (ABq, 2H), 4,47 (t, 2H), 3,06 (d, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) S 176,9, 160,4, 156,3, 153,8, 149,6, 146,1, 137,5, 130,9, 130,8, 126,5, 125,8, 123,1, 121,5, 118,8, 117,3, 116,4, 108,3, 96,7, 76,6, 71,9, 45,7, 29,1; MS (ES+) m/z 455,4 (M + 1), 437,4
35 (M-17).

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

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4 bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con
50 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (34%): MS (ES+) m/z 468,4 (M + 1).

PREPARACIÓN 35

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

A. Síntesis de 5-fluoro-1-[[15-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1H-indol-2,3-diona

5 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar isatina con 5-fluoroisatina, y (2-bromoetil)ciclopropano con 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (59%) como un sólido rojo: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,54-7,50 (m, 1 H), 7,47-7,44 (m, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 7,14-7,13 (m, 1 H), 6,75 (d, 1 H), 4,99 (s, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 182,4 (d), 160,7, 158,5 (d), 157,5, 153,0 (d), 146,5 (d), 139,9 (q), 124,3, 119,3 (d), 114,5 (d), 112,7 (d), 112,0 (d), 110,5, 36,8.

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

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

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

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

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

35 Una mezcla de 5-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (3,64 g, 8,41 mmol), para-formaldehído (2,52 g, 84,1 mmol) y hidróxido de litio monohidratado (1,06 g, 25,2 mmol) en tetrahidrofurano (84,0 ml) y agua (10,0 ml) se agitó a 0 °C durante 4 horas. Después de que el disolvente se eliminó *al vacío*, el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso al 10% (3 x 25,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos (50%) para dar el compuesto del título (0,65 g, 59%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (s, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,99-6,87 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H), 6,48 (d, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,89 (d, 2H), 5,09 (br, 1 H), 4,97 (ABq, 2H), 4,01 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176,1, 160,5; MS (ES+) m/z 466,2 (M + 1), 448,2 (M - 17).

PREPARACIÓN 36

Síntesis de terc-butil-(2-clorometil-5-trifluorometiltiofen-3-iloxi)dimetilsilanoA. Síntesis de 3-terc-butil dimetilsilaniloxi-5-trifluorometil-2-tiofenocarboxilato de metilo

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

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

A una mezcla de hidruro de aluminio litio (1,67 g, 43,9 mmol) en éter anhidro (75,0 ml) se añadió una solución de

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

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

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

PREPARACIÓN 37

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

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

- 20 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar isatina con 5-metilisatina, y (2-bromoetil)ciclopropano con 1,1'-(bromometileno)dibenceno, se obtuvo el compuesto del título (74%) como un sólido naranja brillante: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,26 (m, 11H), 7,09 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,37 (d, 1H), 2,24 (s, 3H).

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

- 25 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-(difenilmetil)-5-metil-1 H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (92%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (br, 1H), 7,40-7,15 (m, 11 H), 6,90-6,85 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,46 (br s, 1H), 2,28 (s, 3H); MS (ES+) m/z 448,4 (M - 17).

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

- 30 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (84%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,25 (m, 9H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,10 (s, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 6,86 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,40 (s, 1 H), 6,38 (d, 1 H), 5,88 (ABq, 2H), 5,07 (s, 1H), 2,23 (s, 3H); MS (ES+) m/z 450,3 (M + 1).

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

- 40 A una solución de 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,61 g, 3,60 mmol) y para-formaldehído (0,43 g, 14,6 mmol) en diclorometano (60,0 ml) se añadió diisopropilamina (7,20 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (60,0 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos (20-60%) para suministrar el compuesto del título (1,07 g, 63%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,09 (br, 1H), 7,37-7,16 (m, 12H), 6,99 (s, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,37 (d, 1 H), 5,87 (d, 2H), 4,45 (ABq, 2H), 2,33 (s, 3H); MS (ES+) m/z 480,4 (M + 1).

45 PREPARACIÓN 38

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

A. Síntesis de 3-hidroxi-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 50 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 2-metil-1,3 benzotiazol-5-ol, se obtuvo el compuesto del título (81%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90 (br, 1H), 9,05 (br, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 7,10-6,95 (m, 2H), 6,90-6,80 (m, 2H), 3,81-3,58 (m, 2H), 2,75 (br, 3H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,50-1,31 (m, 4H), 0,90 (t, 3H); MS (ES+) m/z 383,4 (M + 1).

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

Una suspensión de 3-hidroxi-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (0,50 g, 1,31 mmol) en ácido hidroyódico (10,0 ml) se sometió a reflujo durante 1,5 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa.

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1 E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(5-hidroxi-2-metil-13-benzo tiazol-6-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 367,5 (M + 1).

10 PREPARACIÓN 39

Síntesis de (5-cloro-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanol

A una solución de 5-cloro-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (0,51 g, 2,60 mmol) en metanol anhidro (5,00 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,30 g, 7,99 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con ácido acético (3,00 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado acuoso (3 x 25,0 ml) y cloruro de sodio saturado acuoso (2 x 25,0 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,30 g, 75%) como un semisólido amarillo claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,04 (s, 2H), 2,80 (br, 1 H); MS (ES+) 151,1 (M + 1), 153,1 (M + 1).

PREPARACIÓN 40

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

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

25 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-(difenilmetil)-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ol, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 478,5(M + 1).

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

30 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (73% para dos etapas): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,20 (m, 12H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,97 (s, 1 H), 6,58 (s, 1H), 6,57-6,51 (m, 1H), 6,50 (s, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 4,19 (s, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,18 (s, 3H); MS (ES+) m/z 426,6 (M + 1).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 26C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 492,5 (M + 1)

40 PREPARACIÓN 41

Síntesis de 7-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 7-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

45 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 7-fluoro-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (80%): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,66 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 7,18 (s, 1H), 7,07-6,98 (m, 1H), 6,83-6,74 (m, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 6,48 (s, 1H), 6,18 (s, 1 H), 5,92-5,85 (m, 2H); MS (ES+) m/z 304,5 (M + 1).

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

50 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 7-fl7-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título

(100%): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,90-5,85 (m, 2H), 4,67 (s, 1H); MS (ES+) m/z 288,5 (M + 1).

PREPARACIÓN 42

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

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

10 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con (4-bromo-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 2,3-dihidrobencofuran-6-ol, se obtuvo el compuesto del título (68%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (br, 1H), 7,31-7,19 (m, 3H), 6,73 (dd, 1H), 6,49-6,45 (m, 1H), 5,09-4,36 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 3,14-2,90 (m, 2H), 1,23 (t, 3H); MS (ES+) m/z 432,2 (M - 17).

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

15 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN-2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (81%) como un sólido blanco: ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,31-7,19 (m, 3H), 6,75 (d, 1H), 6,50-6,45 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 5,09-4,36 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 3,14-2,90 (m, 2H), 1,23 (t, 3H); MS (ES+) m/z 433,3 (M + 1).

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

25 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1 E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (99%): MS ((ES+ m/z 463,2 (M + 1).

PREPARACIÓN 43

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

A. Síntesis de (5-cloro-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo

30 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar isatina con 5-cloro-1H-indol-2,3-diona, y (2-bromoetil)ciclopropano con 2-bromoacetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (98%) como sólido: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,23 (q, 2H), 1,27 (t, 3H); MS (ES+) m/z 268,6 (M + 1).

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

40 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con (5-cloro-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 2,3-dihidrobencofuran-6-ol, se obtuvo el compuesto del título (85%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (br, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,53-4,46 (m, 2H), 5,09-4,40 (d, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,08-2,88 (m, 2H), 1,23 (t, 3H); MS (ES+) m/z 387,8 (M - 17).

C. Síntesis de 15-cloro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo

45 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [5-cloro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (94%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,24 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,53-4,46 (m, 4H), 4,21 (q, 2H), 3,14-2,94 (m, 2H), 1,25 (t, 3H); MS (ES+) m/z 388,8 (M + 1).

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

50 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con

[5-cloro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (99%): MS ((ES+ m/z 418,7 (M + 1).

PREPARACIÓN 44

Síntesis de [3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo

5 A. Síntesis de (2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de metilo

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con mbromoacetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (72%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64-7,53 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,76 (s, 3H); MS (ES+) m/z 220,4 (M + 1).

10 B. Síntesis de [3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con (2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de metilo, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 3-clorofenol, se obtuvo el compuesto del título (29%) como un sólido amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1 H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,01 (br, 1H), 6,80-6,64 (m, 3H), 5,28 (br s, 1 H), 4,51 (d, 1 H), 4,44 (d, 1 H), 3,75 (s, 3H); MS (ES+) m/z 370,5 (M + 23), 372,4 (M + 23).

15 C. Síntesis de [3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1 H-indol-1-il]acetato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (83%) como un semisólido; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (t, 1H), 7,29 (bd, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 6,95 (br, 1 H), 6,86-6,78 (m, 3H), 5,13 (br, 1 H), 4,55 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,75 (s, 3H); MS (ES+) m/z 332,5 (M + 1), 334,5 (M + 1).

20 D. Síntesis de [3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1 E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 362,5 (M + 1) 364,5 (M + 1).

PREPARACIÓN 45

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

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

30 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con (2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título como un aceite marrón: MS (ES+) m/z 364,3 (M + 1), 348,5 (M - 17).

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

35 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [[3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (83%) como un aceite amarillo claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (t, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,92-6,82 (m, 2H), 6,73 (dd, 1 H), 5,11 (br, 1 H), 4,50 (d, 1H), 4,43 (d, 1 H), 4,21 (q, 2H), 1,23 (t, 3H); MS (ES+) m/z 448,5 (M + 1).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con [3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 378,3 (M + 1), 361,3 (M - 17).

45 PREPARACIÓN 46

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1C, y haciendo variaciones no críticas para

reemplazar 4-bromo-1-pentil-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 3-bromofenol, se obtuvo el compuesto del título (48%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,66 (br, 1H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,98-6,86 (m, 2H), 6,64 (d, 1H), 4,15 (br, 1H), 3,80-3,55 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); MS (ES+) m/z 391,4 (M + 1), 393,4 (M + 1).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 33-(4-bromo-2-hidroxi fenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (91%) como un polvo blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (t, 1H), 7,31 (d, 1H) 7,24-7,23 (m, 2H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,74 (d, 1 H), 5,05 (br, 1H), 3,80-3,65 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 4H), 0,88 (t, (t, 3H); MS (ES+) m/z 374,4 (M + 1), 376,4 (M + 1).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-3-(4-bromo-2-hidroxifenilpentil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: R_f = 0,5 (EtOAc/Hexanos, $\frac{1}{4}$).

PREPARACIÓN 47

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

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

20 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con isatina, 1,3-benzodioxol-5-ol con 4-bromofenol, se obtuvo el compuesto del título (71 %) como un sólido amarillento: MS (ES+) m/z 319,4 (M + 1), 321,4 (M + 1).

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

25 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 33-(5-bromo-2-hidroxi fenil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (98%) como un polvo blanco: MS (ES+) m/z 306,2 (M + 1), 304,2 (M+1).

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

30 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 35D, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 5-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 334,2 (M + 1) 336,2 (M + 1).

PREPARACIÓN 48

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(hidroximetil)-3-[2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

35 A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-[2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-(difenilmetil)-1 H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 3-(trifluorometoxi)fenol, se obtuvo el compuesto del título (75%): MS (ES+) m/z 514,5 (M + 23).

B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-[2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

40 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-[2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (82%): MS (ES+) m/z 498,4 (M + 23).

C. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(hidroximetil)-3-[2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

45 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1 E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(difenilmetil)-3-[2-hidroxi 4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 488 (M - 17), 528 (M + 23).

PREPARACIÓN 49

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

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

- 5 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1,3-benzodioxol-5-ol con 2,3-dihidrobencofuran-6-ol (Foster et al., *J. Chem. Soc.* 1948:2254-2258) y 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-(difenilmetil)-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (68%) como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 450,4 (M + 1).

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

- 10 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (67%) como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 434,3 (M + 1).

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

- 15 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 26C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (45%) como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 464,5 (M + 1).

PREPARACIÓN 50

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

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

- 25 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1,3-benzodioxol-5-ol con 2,3-dihidrobencofuran-6-ol y 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 4-bromo-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (78%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,49 (1 H), 7,04 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,35 (br, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,45 (t, 2H), 3,05 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 178,4, 160,2, 154,0, 145,7, 131,6, 130,7, 125,5, 125,4, 118,9, 117,7, 116,1, 108,8, 96,8, 76,9, 71,8, 29,1; MS (ES-) m/z 344,4 (M - 17), 360,4 (M - 1).

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

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

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

- 35 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 14C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (16%): R_f = 0,21 (EtOAc/Hexanos, 7/3).

PREPARACIÓN 51

Síntesis de 7-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 40 A. Síntesis de 7-fluoro-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1H-indol-2,3-diona

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromoindol con 7-fluoroisatina, y 1-bromopentano con 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (34%): MS (ES+) m/z 336,2 (M + 23).

- 45 B. Síntesis de 7-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 7-fluoro-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (75%): MS (ES+) m/z 474,3 (M + 23).

C. Síntesis de 7-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 7-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (65%): MS (ES+) m/z 436,4 (M + 1).

D. Síntesis de 7-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 26C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 7-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (67%): MS (ES+) m/z 488,4 (M + 23).

PREPARACIÓN 52

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1 H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 2,3-dihidrobenzofuran-6-ol, se obtuvo el compuesto del título (90%) como un polvo blanco: MS (ES+) m/z 376,3 (M + 23).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (76%): MS (ES+) m/z 338,3 (M + 1).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzo-furan-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (46%): MS (ES+) m/z 368,3 (M + 1), 380,4 (M + 23).

PREPARACIÓN 53

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

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-(difenilmetil)-1H-indol-2,3-diona, y 1,3-benzodioxol-5-ol con 4 bromofenol, se obtuvo el compuesto del título (90%) como un sólido naranja: MS (ES+) m/z 486,2 (M + 1), 488,2 (M + 1).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 15B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (99%) como un polvo blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,20 (m, 11H), 7,11-7,06 (m, 4H), 6,82 (d, 1 H), 6,57-6,51 (m, 1 H), 5,04 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 471,2 (M + 1), 473,2 (M + 1).

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

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 26C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 500,4 (M + 1), 502,4 (M + 1).

PREPARACIÓN 54

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

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

- 5 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2A, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar (2-bromoetil)ciclopropano con 1-bromopentano, se obtuvo el compuesto del título (72%) como un sólido rojo: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 3,64-3,57 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 4H), 0,79 (t, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 183,6, 158,1, 151,0, 138,4, 125,3, 123,5, 117,5, 110,2, 40,2, 28,9, 26,9, 22,2, 13,9.

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

- 10 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2B, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-1H-indol-2,3-diona con 1-pentil-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo el compuesto del título (47%) como un sólido incoloro: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,41 (s, 1 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,37 (dt, 1 H), 7,16 (dt, 1 H), 6,89 (d, 1H), 6,53 (s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,83 (dd, 2H), 4,70 (br, 1H), 3,73-3,54 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,34-1,26 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 178,9, 152,2, 148,8, 142,5, 141,3, 130,3, 129,3, 126,1, 123,8, 117,1, 109,5, 106,8, 101,8, 101,4, 79,3, 40,4, 28,9, 26,8, 22,3, 13,9; MS (ES+1) m/z 355,5 (M + 1).

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

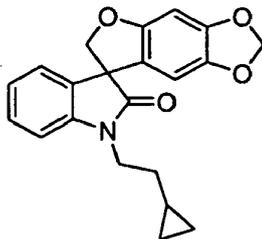
- 20 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 2C, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (81%) como un sólido incoloro: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,67 (br, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,32 (s, 1H), 5,84 (dd, 2H), 5,01 (s, 1H), 3,71-3,63 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 2H), 1,35-1,27 (m, 4H), 0,86 (t, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 178,8, 151,3, 147,6, 143,9, 141,53, 128,7, 126,4, 126,2, 123,1, 115,3, 109,4, 106,5, 101,5, 101,2, 47,4, 40,5, 28,9, 26,9, 22,3, 13,9; MS (ES+) m/z 340 (M + 1).

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

- 25 Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1E, y haciendo variaciones no críticas para reemplazar 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (67%): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,85-10,63 (br, 1H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 6,52 (d, 2H), 5,82 (dd, 2H), 4,63 (d, 1 H), 4,11 (d, 1 H), 3,70 (d, 2H), 2,04-1,74 (br, 1 H), 1,65-1,62 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 4H), 0,84 (t, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 180,3, 152,6, 148,1, 143,2, 141,3, 129,2, 129,1, 126,2, 123,3, 112,4, 109,6, 108,2, 101,9, 101,3, 64,6, 59,8, 40,6, 28,9, 26,9, 22,2, 13,9; MS (ES+) m/z 370,1 (M + 1).

EJEMPLO 1

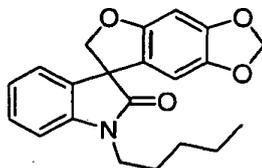
Síntesis de 1'-(2-ciclopropiletil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'-(1'H)-ona



- 35 A una solución de 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (0,92 g, 2,51 mmol) en THF anhidro (20,0 ml) se añadió trifenilfosfina (0,82 g, 3,13 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,55, 3,13 mmol) a -78°C . La solución de reacción marrón se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y se desactivó con cloruro de amonio saturado (50,0 ml). El disolvente orgánico se eliminó bajo presión reducida y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo marrón se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (5% a 20%, gradiente) para dar el compuesto (0,63 g, 72%) que se cristalizó a partir de éter para suministrar un sólido incoloro: mp 125-127 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,25 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (t, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,84 (m, 2H), 4,76 (m, 2H), 3,93-3,74 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 2H), 0,76-0,56 (m, 1 H), 0,48-0,41 (m, 2H), 0,08-0,03 (m, 2H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 177,4, 155,9, 148,8, 142,6, 142,3, 132,4, 128,8, 124,0, 123,1, 119,5, 108,6, 103,1, 101,5, 93,6, 80,6, 58,2, 40,5, 32,5, 30,8, 8,7, 4,4; MS (ES+) m/z 350,3 (M + 1).

EJEMPLO 1.1

Síntesis de 1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando
 5 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar
 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el
 compuesto del título (80%) como un sólido blanco: mp 85-87 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (t, 1 H), 7,15 (d, 1
 H), 7,02 (t, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,11 (s, 1H), 5,84 (dd, 2H), 4,77 (ABq, 2H), 3,85-3,62 (m, 2H), 1,76-1,66
 10 (m, 2H), 1,40-1,33 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 155,9, 148,8, 142,4, 142,3, 132,5, 128,9,
 123,9, 119,6, 108,6, 103,0, 101,5, 93,6, 80,5, 58,2, 40,4, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 352 (M + 1).

EJEMPLO 1.2

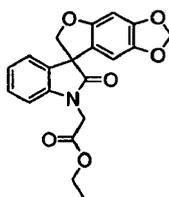
Síntesis de 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando
 15 4-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar
 1-(1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, el compuesto del
 título se obtuvo como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (d, 1H), 7,15 (s, 1 H), 6,84 (dd, 1H), 6,45
 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,86 (dd, 2H), 4,90 (ABq, 2H), 3,83-3,60 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,39-1,28 (m, 4H), 0,89 (t,
 20 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177:1, 157:2, 149,1, 144,6, 142,0, 130,3, 130,1, 127,0, 120,0, 116,5, 107,6, 102,5,
 101,5,93,3, 77,3, 59,6, 40,6, 29,0, 27,0, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 430 (M + 1).

EJEMPLO 1.3

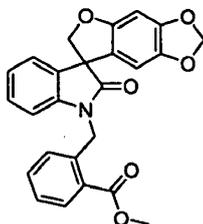
Síntesis de (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando
 25 [3-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar
 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, el compuesto del
 título se obtuvo como un polvo blanco en 90% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31-7,26 (m, 1 H),
 7,17-7,00 (m, 3H), 6,67 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,90-5,89 (m, 2H), 4,76-4,66 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 1,17 (t,
 30 3H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 177,3, 168,3, 155,6, 148,8, 142,4, 142,1, 132,0, 129,3, 124,1, 123,7, 120,4,
 109,6, 103,3, 101,9, 93,8, 79,8, 61,8, 57,8, 41,8, 14,5; MS (ES+) m/z 390,2 (M + 23).

EJEMPLO 1.4

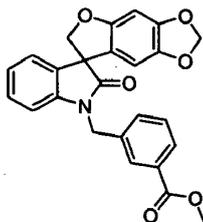
Síntesis de 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo



- 5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, el compuesto del título se obtuvo como un polvo blanco en 74% de rendimiento: mp 166-167 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (m, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,34 (t, 1 H), 7,22-7,10 (m, 3H), 7,03 (m, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,21 (s, 1H), 5,90-5,84 (m, 2H), 5,52-5,33 (m, 2H), 4,99 (d, 1H), 4,72 (d, 1 H), 3,95 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 167,5, 156,0, 148,9, 142,4, 142,3, 137,4, 132,8, 132,1, 131,4, 129,0, 128,6, 127,4, 126,5, 123,9, 123,6, 119,4, 109,5, 103,1, 101,5, 93,7, 80,7, 58,4, 52,3, 42,4; MS (ES+) m/z 430,3 (M + 1), 452,3 (M + 23).
- 10

EJEMPLO 1.5

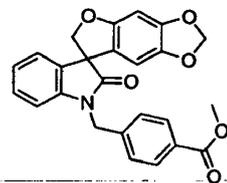
Síntesis de 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo



- 15 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco en 73% de rendimiento; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,97-7,95 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 1 H), 7,45-7,40 (m, 1 H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,73-6,71 (m, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,20 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,18 (d, 1 H), 4,72 (d, 1 H), 4,80 (d, 1 H), 4,69 (d, 1H), 3,89 (s, 1 H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 166,6, 156,0, 149,0, 142,4, 141,7, 136,1, 132,2, 131,7, 130,9, 129,2, 128,1, 124,0, 123,7, 119,4, 109,2, 103,1, 101,6, 93,7, 80,5, 64,3, 58,3, 52,3, 43,7; MS (ES+) m/z 430 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 1.6

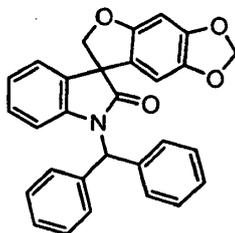
Síntesis de 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo



- 25 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-[[3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]metil]benzoato de metilo para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco en 87% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,02 (t, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,86 (m, 2H), 5,11 (d, 1 H), 4,96 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 3,89 (s, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 166,6, 156,0, 149,0, 142,4, 141,8, 140,8, 132,1, 130,3, 129,8, 129,0, 127,3, 124,1, 123,7, 119,3, 109,2, 103,0, 102,0, 93,7, 80,5, 58,3, 52,2, 43,9; MS (ES+) m/z 430,1 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 1.7

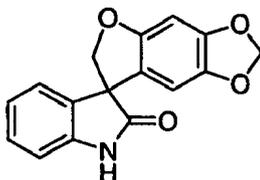
Síntesis de 1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título como un polvo blanco en 26% de rendimiento: MS (ES+) m/z 462,3 (M + 1).

EJEMPLO 1.8

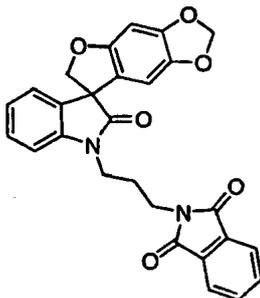
Síntesis de espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 A una solución de 1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (2,10 g, 4,70 mmol) en EtOAc (100 ml) y ácido acético (0,10 ml) se añadió paladio sobre carbono (1,00 g). La mezcla de reacción se hidrogenó bajo 60 psi de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 días y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0,87 g, 66%) como un polvo blanco: mp 252 °C (dec.); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,55 (s, 1 H), 7,25-6,84 (m, 4H), 6,64 (s, 1 H), 6,22 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,76-4,57 (dd, 2H); MS (ES+) m/z 282,2 (M + 1).

EJEMPLO 1.9

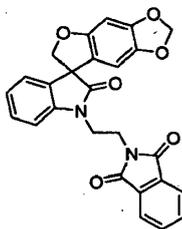
Síntesis de 2-{3-[3-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]propil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



20 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2-{3-[3-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]propil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 45% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83-7,80 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05-7,00 (m, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,85-5,83 (m, 2H), 4,91 (d, 1 H), 4,65 (d, 1 H), 3,94-3,68- (m, 4H), 2,15-2,10- (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 168,2, 155,9, 148,8, 142,4, 141,9, 134,0, 132,5, 132,0, 128,9, 124,1, 123,4, 123,3, 119,4, 108,4, 103,2, 101,5, 93,6, 80,4, 58,2, 38,0, 35,6, 26,8; MS (ES+) m/z 469,3 (M + 1), 491,3 (M + 23).

EJEMPLO 1.10

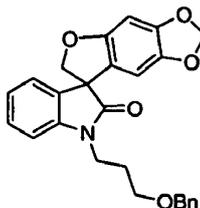
Síntesis de 2-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



- 5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2-{2-[3-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]etil}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2 H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 61% de rendimiento: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,81-7,73 (m, 2H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,18-7,08 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,91-5,81 (ABq, 2H), 4,79 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,18-3,92 (m, 4H), 3,06 (t, 2H), 1,59-1,35 (br, 2H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 178,168,2, 156,1, 148,7, 142,2, 141,9, 134,1, 132,4, 131,8, 128,7, 124,1, 123,4, 123,3, 119,0, 107,8, 103,7, 101,4, 93,4, 80,9, 58,1, 39,0, 35,6; MS (ES+) m/z 455 (M + 1), 477 (M + 23).
- 10

EJEMPLO 1.11

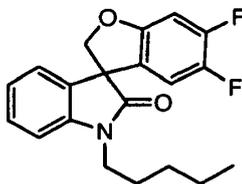
Síntesis de 1'-[3-(Benciloxi)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1-[3-(benciloxi)propil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-onatoplace 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 98% de rendimiento como un jarabe amarillo pálido: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,38-6,95 (m, 9H), 6,49 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (dd, 2H), 5,86 (ABq, 1H), 4,58 (ABq, 1H), 3,96-3,79 (m, 2H), 3,53 (t, 2H), 2,06-2,00 (m, 2H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 177,4, 155,9, 148,8, 142,5, 142,2, 138,1, 132,3, 128,9, 127,9, 127,6, 123,9, 123,1, 119,5, 108,7, 103,0, 101,4, 93,6, 80,4, 73,1, 67,4, 58,1, 37,7, 27,9; MS (ES+) m/z 430,3 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 1.12

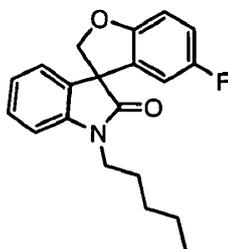
Síntesis de 5,6-difluoro-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 71 % de rendimiento: mp 48-50 °C; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (td, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,77 (dd, 1 H), 6,51 (dd, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 3,87-3,64 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,46-1,28 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 176,6, 156,8, 152,9, 149,8, 144,2, 142,6, 131,8, 129,4, 124,1, 123,5, 111,7, 109,0, 100,2, 80,9, 57,9, 40,6, 29,1, 27,2, 22,5, 14,1; MS (ES+) m/z 344 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 1.13

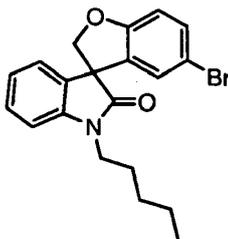
Síntesis de 5-fluoro-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando
 5 3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar
 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el
 compuesto del título en 3% de rendimiento: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,28 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H),
 7,09-7,01 (m, 1 H), 6,98-6,82 (m, 3H), 6,45-6,37 (m, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 4,69 (d, 1 H), 3,89-3,63 (m, 2H), 1,81-1,65
 10 (m, 2H), 1,48-1,28 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,7, 159,4, 156,6, 132,2, 130,1, 129,3, 124,1,
 123,4, 116,3, 110,8, 110,5, 108,9, 80,4, 58,4, 40,6, 29,2, 27,3, 22,5, 14,1; MS (ES+) m/z 326 (M + 1).

EJEMPLO 1.14

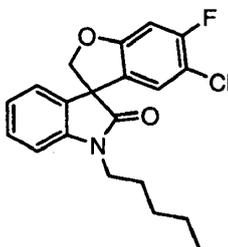
Síntesis de 5-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando
 15 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar
 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el
 compuesto del título en 4% de rendimiento: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,23 (m, 2H), 7,17-7,01 (m, 2H), 6,93
 (d, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 6,79 (d, 1H), 4,95 (d, 1 H), 4,69 (d, 1 H), 3,89-3,64 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,48-1,28 (m,
 4H), 0,92 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,7, 160,1, 142,6, 132,7, 132,1, 131,4, 129,3, 126,5, 124,1, 123,5,
 20 113,1, 112,2, 108,9, 80,3, 58,0, 40,6, 29,2, 27,3, 22,5, 14,2; MS (ES+) m/z 386 (M + 1), 388 (M + 23).

EJEMPLO 1.15

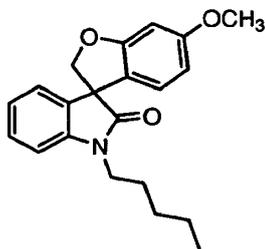
Síntesis de 5-cloro-6-fluoro-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando
 25 3-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar
 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el
 compuesto del título en 80% de rendimiento; mp 74-76 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,27 (m, 1 H),
 7,18-7,02 (m, 2H), 6,94 (d, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 4,98 (d, 1H), 4,72 (d, 1 H), 3,87-3,64 (m, 2H), 1,82-1,65
 (m, 2H), 1,47-1,28 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,5, 160,6, 157,4, 142,6, 133,9, 131,8, 129,5,
 30 124,6, 124,1, 123,5, 113,1, 109,0, 100,0, 81,2, 57,5, 40,6, 29,2, 27,2, 22,5, 14,1; MS (ES+) m/z 360 (M + 1).

EJEMPLO 1.16

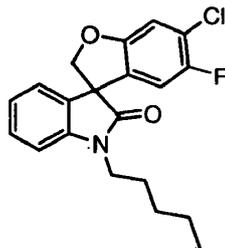
Síntesis de 6-metoxi-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando
 5 3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar
 1-(2-ciclopropiletíl)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el
 compuesto del título en 99 % de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (td, 1H), 7,14 (dd, 1 H), 7,03 (t, 1 H),
 6,91 (d, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 6,52 (d, 1H), 6,36 (dd, 1H), 4,93 (d, 1 H), 4,69 (d, 1 H), 3,91-3,63 (m, 2H), 3,77 (s, 3H),
 10 1,81-1,65 (m, 2H), 1,46-1,29 (m, 4H), 0,91 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 162,1, 161,5, 142,5, 132,9,
 128,8, 123,9, 123,5, 123,1, 121,0, 108,5, 107,5, 96,6, 80,5, 57,6, 55,6, 40,3, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES⁺) m/z
 338 (M + 1).

EJEMPLO 1.17

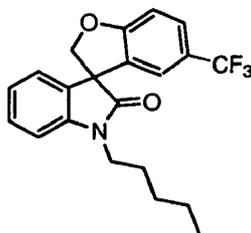
Síntesis de 6-cloro-5-fluoro-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando
 15 3-(4-cloro-5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar
 1-(2-ciclopropiletíl)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el
 compuesto del título en 44% de rendimiento ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (td, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,06 (td, 1H),
 6,98 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,70 (d, 1H), 3,87-3,63 (m, 2H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,47-1,29 (m,
 20 4H), 0,91 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 176,2, 156,9, 154,8, 151,6, 142,5, 131,5, 129,4, 128,6, 123,7, 121,7,
 121,9, 111,2, 108,9, 80,6, 57,9, 40,5, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES⁺) m/z 360 (M + 1).

EJEMPLO 1.18

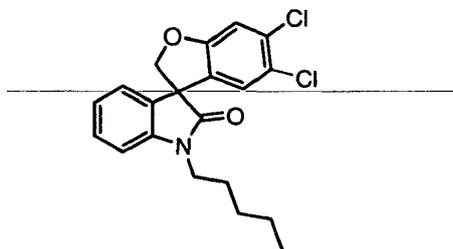
Síntesis de 1'-pentil-5-(trifluorometil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando
 25 3-(hidroximetil)-3-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar
 1-(2-ciclopropiletíl)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el
 compuesto del título en 27% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (dd, 1 H), 7,35 (td, 1H), 7,16-6,90 (m,
 5H), 5,02 (d, 1 H), 4,76 (d, 1H), 3,91-3,65 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,47-1,29 (m, 4H), 0,91 (t, 3H); ¹³C RMN (75
 30 MHz, CDCl₃) δ 176,5, 163,3, 142,6, 131,8, 129,8, 129,3, 127,7, 124,1, 124,0, 123,9, 123,6, 121,0, 110,6, 108,9, 80,5,
 57,6, 40,5, 29,0, 27,1, 22,3, 13,9; MS (ES⁺) m/z 376 (M + 1).

EJEMPLO 1.19

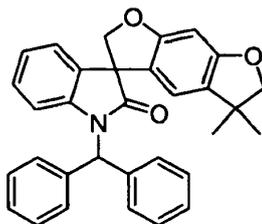
Síntesis de 5,6-dicloro-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando
 5 3-(4,5-dicloro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar
 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el
 compuesto del título en 43 % de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (td, 1H), 7,17-7,03 (m, 3H), 6,94 (d,
 1 H), 6,76 (s, 1 H), 4,98 (d, 1H), 4,72 (d, 1 H), 3,88-3,65 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,47-1,29 (m, 4H), 0,92 (t, 3H).
 10 ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 176,2, 159,9, 142,5, 133,3, 131,5, 129,4, 124,6, 124,5, 123,9, 123,4, 112,4, 108,9, 80,8,
 57,5, 40,5, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 376 (M + 1), 378 (M + 1).

EJEMPLO 1.20

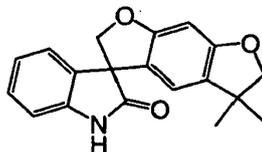
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO1, y haciendo variaciones no críticas utilizando
 15 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para
 reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se
 obtuvo el compuesto del título: mp 190-192°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,26 (m, 10H), 7,19-7,15 (m, 1 H),
 7,07-6,93 (m, 3H), 6,55-6,51 (m, 1H), 6,38 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 4,98 (d, 1 H), 4,71 (d, 1 H), 4,17 (s, 2H), 1,17 (s,
 3H), 1,14 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 161,1, 161,0, 141,8, 137,9, 137,2, 132,8, 130,0, 128,6, 128,5,
 20 128,4, 128,2, 128,0, 127,8, 123,9, 123,1, 120,8, 116,1, 112,1, 93,4, 85,4, 80,4, 58,7, 57,4, 41,3, 27,7, 27,6; MS (ES+)
 m/z 474,5 (M + 1).

EJEMPLO 1.21

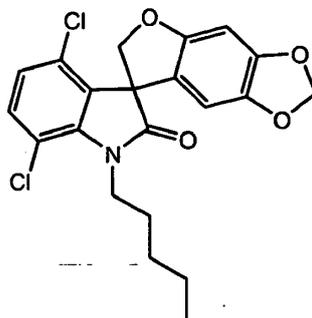
Síntesis de 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución de 1'-(difenilmetil)-5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,23
 g, 0,49 mmol) en metanol (50,0 ml) se añadió paladio sobre carbono (0,10 g). La mezcla se hidrogenó bajo 120 psi
 de hidrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se
 lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en
 25 columna (acetato de etilo/hexano, 1/2) para dar el compuesto del título (0,10 g, 68%): mp 95-100 °C; ¹H RMN (300
 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (s, 1 H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,15 (d, 1 H), 7,03 (t, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 6,40 (s, 1H),
 30 4,94 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 180,4, 161,3, 161,0,
 140,3, 133,0, 130,1, 128,8, 124,2, 123,4, 120,0, 116,6, 110,1, 93,4, 85,5, 80,6, 58,3, 41,4, 27,7, 27,6; MS (ES+) m/z
 308,6 (M + 1).

EJEMPLO 1.22

Síntesis de 4',7'-dicloro-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



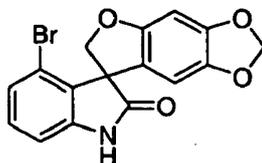
5 A una solución de 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2 H-indol-2-ona (0,69 g, 1,57 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15,0 ml) se añadió trifetilfosfina (0,54 g, 2,04 mmol) seguido por la lenta adición de azodicarboxilato de diisopropilo (0,41 g, 2,04 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción marrón se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se desactivó con solución de cloruro de amonio (2,00 ml). El disolvente orgánico se eliminó *al vacío*. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20,0 ml), se lavó con solución acuosa de HCl al 10% (10,0 ml), se seó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (35%) para dar un sólido, que se cristalizó a partir de acetato de etilo/éter para dar el compuesto del título (0,13 g, 20%) como un sólido incoloro: mp 106-108 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,16 (m, 1H), 6,81 (d, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,86 (dd, 2H), 4,87 (dd, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H) 1,36-1,31 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 157,0, 149,2, 142,1, 140,0, 132,3, 131,0, 130,2, 124,6, 116,0, 113,8, 102,3, 101,5, 93,3, 77,2, 58,5, 42,1, 29,5, 28,7, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 420,4 (M + 1).

10

15

EJEMPLO 1.23

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

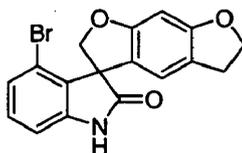


20 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-bromo 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 71% de rendimiento como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s, 1 H), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,90 (dd, 1 H), 6,58 (s, 1H), 6,25 (s, 1 H), 5,90 (d, 2H), 4,74 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,5, 157,0, 148,8, 144,5, 141,9, 131,2, 130,6, 126,1, 119,2, 117,5, 109,8, 103,3, 101,8, 93,3, 77,6, 59,7; MS (ES-) m/z 360,4 (M - 1), 358,4 (M-1).

25

EJEMPLO 1.24

Síntesis de 4'-bromo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



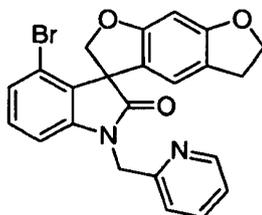
30 A una solución de 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,80 g, 4,80 mmol) en acetato de etilo anhidro (50 ml) se añadió tributilfosfina (1,26 g, 1,54 ml, 6,24 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Una solución de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,44 g, 6,24 mmol) en acetato de etilo anhidro (15,0 ml) se añadió durante 10 minutos. La solución de la reacción se agitó durante 2 horas, y después se desactivó con solución saturada de cloruro de amonio (30,0 ml). Después de que la capa acuosa se separó, la capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl al 10% (2 x 25,0 ml), se seó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo-hexano (70%) para obtener un sólido que se trituró con dietil éter para dar el compuesto del título (0,64 g, 37%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,77 (s, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,08 (d, 1 H), 6,90 (d, 1H),

35

6,47 (s, 1 H), 6,30 (s, 1H), 4,80 (ABq, 2H), 4,46 (t, 2H), 2,92 (t, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 178,7, 162,2, 161,7, 144,5, 131,1, 131,0, 126,1, 119,8, 119,2, 119,1, 118,3, 109,7, 92,4, 77,6, 72,5, 59,2, 28,8; MS (ES-) m/z 358,4 (M - 1), 356,3 (M - 1).

EJEMPLO 1.25

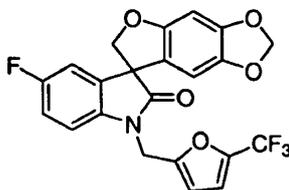
5 Síntesis de 4'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de 4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1-(piridin-2-ilmetil) 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,81g, 3,88mmol), trifenilfosfina (2,04g, 7,77mmol) y diisopropilazodicarboxilato (1,57 g, 7,77 mmol) en dioxano anhidro (60 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo gomoso se diluyó con acetato de etilo (50,0 ml), se lavó con agua (3 x 25,0 ml), salmuera (3 x 25,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (80%) para dar el compuesto del título (0,64 g, 37%) como sólido incoloro: mp >200 °C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (d, 1 H), 7,77 (dt, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,27 (dt, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,03 (d, 1 H), 4,93 (d, 1 H), 4,74 (d, 1 H), 4,48 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,96 (t, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 177,4, 162,2, 161,8, 155,3, 149,8, 145,3, 137,6, 131,0, 130,5, 126,8, 123,3, 122,2, 119,9, 119,5, 119,0, 118,1, 109,3, 92,4, 77,5, 72,5, 58,8, 45,3, 28,8; MS (ES+) m/z 451,3 (M + 1).

EJEMPLO 1.26

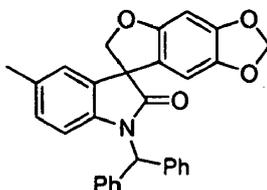
Síntesis de 5'-fluoro-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución de 5-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (3,34 g, 7,18 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80,0 ml) se añadió tributilfosfina (2,18 g, 2,70 ml, 10,8 mmol) bajo nitrógeno. Una solución de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (2,49 g, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25,0 ml) se añadió durante 10 minutos. La solución de la reacción se agitó durante 1 hora, y se desactivó con cloruro de amonio saturado (30,0 ml). Después de que el disolvente se eliminó bajo presión reducida, el material gomoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 75,0 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl al 10% (2 x 25,0 ml), carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (3 x 25,0 ml), salmuera (3 x 25,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (30%) para suministrar el compuesto del título (1,10 g, 34%) como un sólido incoloro: mp 139-141 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,02-6,96 (m, 1 H), 6,93-6,89 (m, 2H), 6,74-6,73 (m, 1H), 6,50 (s, 1 H), 6,38 (d, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,87 (dd, 2H), 4,95 (ABq, 2H), 4,78 (ABq, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,9, 161,5, 158,3, 155,9, 151,7, 149,2, 142,6, 137,1, 137,1, 133,7, 118,6, 115,6, 115,3, 112,7, 112,4, 112,0, 109,7, 109,6, 109,4, 102,8, 101,7, 93,8, 80,1, 58,6, 37,1; MS (ES+) m/z 448,2 (M + 1).

EJEMPLO 1.27

Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

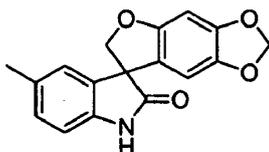


A una solución de 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

(1,31 g, 2,72 mmol) en acetato de etilo (50,0 ml) se añadió tributilfosfina (0,82 g, 4,07 mmol). Una solución de azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,94 g, 4,07 mmol) en acetato de etilo (45,0 ml) se añadió a la mezcla de reacción anterior durante un periodo de tiempo de 5 minutos. Después de agitar durante 10 minutos bajo N₂, la reacción se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (60,0 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con solución de ácido clorhídrico 1,0 N (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (10-50%) para suministrar el compuesto del título (0,98 g, 78% de rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,25 (m, 10H), 7,02, (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,08 (s, 1 H), 5,86 (d, 2H), 4,82 (ABq, 2H), 2,20 (s, 3H).

10 EJEMPLO 1.28

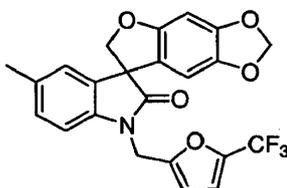
Síntesis de 5'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Un recipiente de hidrogenación de acero inoxidable se cargó sucesivamente con 1'-(difenilmetil)-5' espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,90 g, 1,95 mmol), ácido acético glacial (50,0 ml) y hidróxido de paladio (0,10 g, 1,35 mmol, 20 % en peso sobre carbono). El recipiente se enjuagó con nitrógeno, se selló después se calentó hasta 60 °C y se colocó bajo 120 Psi de H₂. Después de 4 días de agitación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con agua (6 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (40-50%) para suministrar el compuesto del título (0,25 g, 43%): mp 269-271 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 7,00 (d, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 5,87 (d, 2H), 4,64 (ABq, 2H), 2,17 (s, 3H); MS (ES+) m/z 296,28 (M + 1).

EJEMPLO 1.29

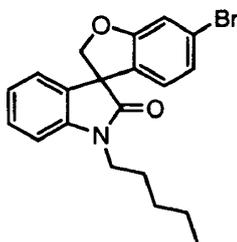
Síntesis de 5'-metil-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una suspensión de hidruro de sodio (0,03 g, 0,63 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) en N,N-dimetilformamida (5,00 ml) lentamente se añadió una solución de 5'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' H)-ona (0,10 g, 0,33 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,00 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 15 minutos a 0 °C, se añadió una solución de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano (0,11 g, 0,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (40,0 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se desactivó con agua (20,0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50,0 ml) y salmuera (2 x 25,0 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (15-50%) para suministrar el compuesto del título (0,11 g, 77% de rendimiento): mp 96-98 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, 1 H), 7,00 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,74 (d, 1 H), 6,52 (s, 1H), 6,38 (d, 1 H), 6,11 (s, 1H), 5,88 (d, 2H), 4,96 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+) m/z 444,2 (M + 1).

EJEMPLO 1.30

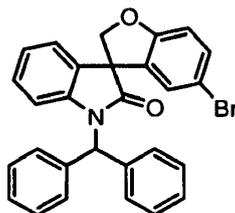
Síntesis de 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 82% de rendimiento como un sólido incoloro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (td, 1 H), 7,15-7,14 (m, 2H), 7,04 (dd, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H), 6,56 (d, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 4,69 (d, 1 H), 3,89-3,64 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,6, 161,6, 142,5, 132,1, 129,1, 128,4, 124,4, 123,9, 123,3, 122,8, 114,1, 108,8, 80,4, 57,6, 40,4, 29,0, 27,1, 22,3,14,0; MS (ES+) m/z 386,3 (M + 1), 388,3 (M + 1).

EJEMPLO 1.31

10 Síntesis de 5-bromo-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

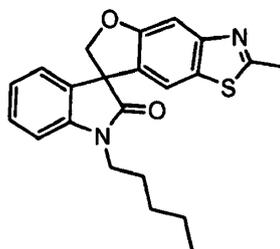


Después del procedimiento como se describe en Ejemplo 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(1-(2-ciclopropiletil-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (72%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,25 (m, 11H), 7,14-6,93 (m, 4H), 6,83 (d, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 5,0 (d, 1H), 4,73 (d, 1 H); MS

(ES+) m/z 484,4 (M + 1), 482,4 (M + 1).

EJEMPLO 1.32

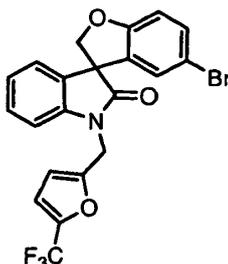
Síntesis de 2-metil-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(hidroximetil)-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (50%) como un sólido blanco: mp 105-107 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, 1 H), 7,28 (dt, 1 H), 7,02-6,92 (m, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,77 (d, 1 H), 4,01 (m, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 2,54 (s, 3H), 1,92-1,71 (m, 2H), 1,54-1,34 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,7, 169,2, 160,2, 149,2, 142,7, 138,3, 132,7, 129,0, 128,6, 123,5, 122,7, 122,1, 120,2, 108,6, 108,3, 80,1, 58,1, 40,7, 29,1, 27,0, 22,5, 20,2, 14,1; MS (ES+) m/z 379,5 (M + 1).

EJEMPLO 1.33

30 Síntesis de 5-bromo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

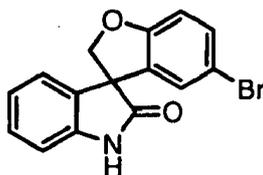


Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando

3-(hidroximetil)-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (30%) como un sólido blanco: mp 143-145 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,27 (m, 2H), 7,17-6,98 (m, 3H), 6,84 (d, 1 H), 6,78-6,73 (m, 2H), 6,40 (d, 1H), 5,07-4,87 (m, 3H), 4,69 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 464,2 (M + 1), 466,2 (M + 1).

EJEMPLO 1.34

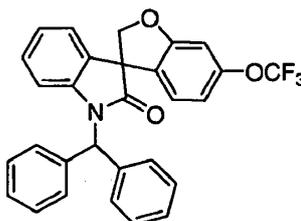
Síntesis de 5-bromoespиро[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (25%) como un sólido blanco: mp 225-228 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,65 (s, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,24 (dt, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,99-6,88 (m, 3H), 6,83 (d, 1 H), 4,81 (d, 1 H), 4,69 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 316,1 (M + 1), 318,1 (M + 1).

EJEMPLO 1.35

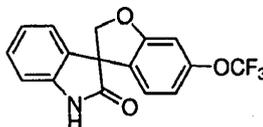
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-6-(trifluorometoxi)espиро[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución de 1-(difenilmetil)-3-(hidroximetil)-3-[2-hidroxi-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (17,3 mmol) en THF anhidro (200 ml) se añadió trifenilfosfina (6,34 g, 24,2 mmol) seguido por azodicarboxilato de dietilo (4,39 ml, 24,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se desactivó con cloruro de amonio saturado (40,0 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/4) para dar el compuesto del título (6,00 g, 71%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45-6,51 (m, 18H), 5,08 (d, 1H), 4,81 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 488 (M + 1).

EJEMPLO 1.36

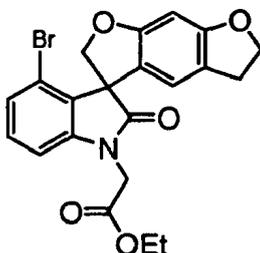
Síntesis de 6-(trifluorometoxi)espиро[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una suspensión de 1'-(difenilmetil)-6-(trifluorometoxi)espиро[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (6,00 g, 12,3 mmol) en metanol (100 ml) y ácido acético (1,00 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10 % (0,65 g, 0,62 mmol), y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente bajo 130 psi de hidrógeno durante 5 días. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía flash eluyendo con 30% acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título (2,95 g, 75%) como un sólido blanco: mp 180-182 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,19 (s, 1H), 7,29-6,92 (m., 4H), 6,86-6,64 (m, 3H), 5,03 (d, 1 H), 4,75 (d, 1 H); ¹³C RMN(75 MHz, CDCl₃) δ 179,9, 161,9, 150,6, 132,3, 129,4, 127,4, 125,6, 124,3, 124,2, 123,8, 120,5, 114,1, 110,7, 104,3, 80,8, 58,2; MS (ES+) m/z 322 (M + 1).

EJEMPLO 1.37

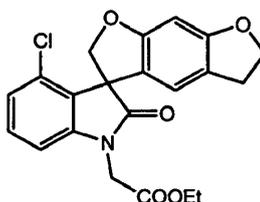
Síntesis de (4'-bromo-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



- 5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando [4-bromo-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (41%) como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 445,5 (M + 1).

EJEMPLO 1.38

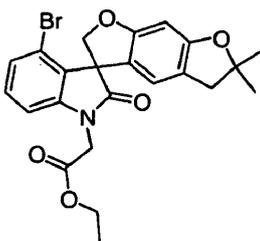
Síntesis de (4'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



- 10 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando [4-cloro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 63% de rendimiento como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 400,8 (M + 1).

15 EJEMPLO 1.39

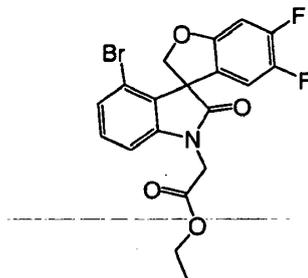
Síntesis de (4'-bromo-6,6-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



- 20 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando [4-bromo-3-(6-hidroxi-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 52% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,10 (m, 2H), 6,70 (d, 1 H), 6,48 (s, 1H), 6,30 (s, 1 H), 5,0 (d, 1 H); 4,86 (d, 1 H), 4,63 (d, 1 H), 4,35 (d, 1 H), 4,28-4,18 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (t, 3H); MS (ES+) m/z 472,5 (M + 1), 474,5 (M + 1).
- 25

EJEMPLO 1.40

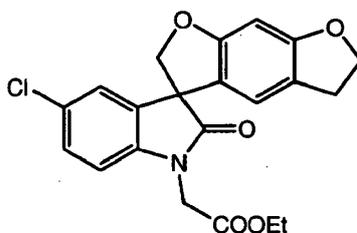
Síntesis de (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando [4-bromo-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar 11-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 81% de rendimiento: MS (ES+) m/z 438,4 (M + 1), 440,4 (M + 1).

EJEMPLO 1.41

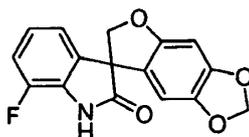
Síntesis de (5'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



10 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando [5-cloro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar 4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 90% de rendimiento como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 400,8 (M + 1).

EJEMPLO 1.42

Síntesis de 7'-fluoroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

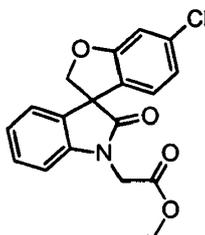


20 Una solución de 7-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (2,00 g, 7,00 mmol) y paraformaldehído (2,10 g, 61,0 mmol) en THF (50 ml) se desgasificó haciendo burbujear argón durante 1 hora, seguido por la adición lenta de diisopropilamida de litio (48,8 ml, solución 0,50 M recientemente fabricada, 25 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se desactivó con cloruro de amonio saturado (50,0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo anhidro (50 ml) seguido por la adición de tributilfosfina (2,10 ml, 8,00 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (1,90 g, 8,00 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se desactivó con cloruro de amonio saturado (30,0 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol (70,0 ml) seguido por la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio (30,0 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/5) para dar el compuesto del título (0,27 g, 17%): ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d₆) δ 11,06 (s, 1 H), 7,17-7,08 (m, 1H), 7,00-6,88 (m, 2H), 6,64 (s, 1 H), 6,33 (s, 1H), 5,92-5,85 (m, 2H), 4,74 (d, 1H), 4,62 (d, 1 H).

35

EJEMPLO 1.43

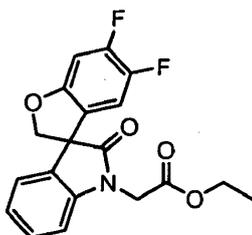
Síntesis de (6-cloro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de metilo



5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando [3-(4-cloro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de metilo para reemplazar 4,7,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 74% de rendimiento como un sólido incoloro: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (dt, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,81-6,74 (m, 3H), 5,03 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,75 (s, 3H); MS (ES+) m/z 344,5 (M + 1), 346,5 (M + 1).

10 EJEMPLO 1.44

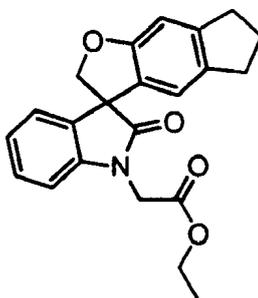
Síntesis de (5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



15 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando [3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar 4,4,7-dicloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título en 46% de rendimiento como un aceite amarillo claro: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (dt, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,08 (dt, 1H), 6,81-6,71 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,74 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,37 (d, 4,24 (q, 7,1 Hz), 1,28 (t, 3H); MS (ES+) m/z 360,5 (M + 1).

EJEMPLO 1.45

20 Síntesis de (2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[indeno[5,6-b]furan-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo

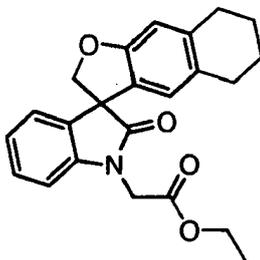


25 A una solución de [3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1 H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo (4,20 mmol) en THF anhidro (60,0 ml) se añadió trifenilfosfina (1,43 g, 5,46 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,95 g, 5,46 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se desactivó con cloruro de amonio saturado (20,0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/4) para dar el compuesto del título (0,25 g, 16 % en tres etapas): $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (td, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,24 (q, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,73-2,65 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,29 (t, 3H); MS (ES+) m/z 364 (M + 1).

30

EJEMPLO 1.46

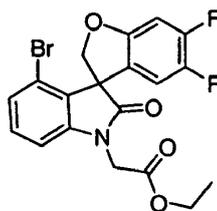
Síntesis de (2-oxo-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-nafto[2,3-b]furan]-1(2H)-il)acetato de etilo



5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1.45, y haciendo variaciones no críticas utilizando [3-(hidroximetil)-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar [3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (24 % en tres etapas): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (td, 1 H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,91 (d, 1 H), 4,67 (d, 1H), 4,52 (ABq, 2H), 4,24 (q, 2H), 2,77-2,51 (m, 4H), 1,77-1,64 (m, 4H), 1,29 (t, 3H); MS (ES+) m/z 378 (M + 1).

10 EJEMPLO 1.47

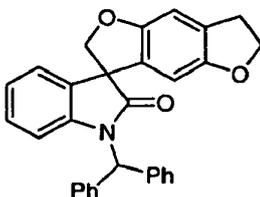
Síntesis de (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



15 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1.45, y haciendo variaciones no críticas utilizando [4-bromo-3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo para reemplazar [3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-(hidroximetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (41%): mp 133-134 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,26-7,15 (m, 3 H), 6,78-6,58 (m, 2H), 5,08 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,24 (q, 2H), 1,29 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,5, 166,8, 157,1, 143,7, 130,7, 129,0, 127,8, 120,0, 111,8, 111,6, 107,5, 99,8, 99,5, 62,2, 59,1, 41,7, 14,1; MS (ES+) m/z 438 (M + 1), 440 (M + 1), 460 (M + 23), 462 (M + 23).

20 EJEMPLO 1.48

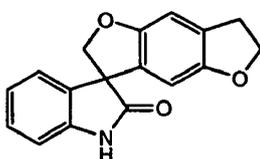
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (43%): MS (ES+) m/z 446,4 (M + 1).

EJEMPLO 1.49

Síntesis de 6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

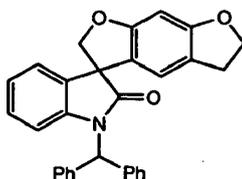


Una mezcla de 1'-(difenilmetil)-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,29 g, 0,65 mmol) y hidróxido de paladio (0,10 g, 20% sobre carbono activado) en ácido acético (20,0 ml) se hidrogenó a 60 °C bajo presión normal de hidrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetona (50,0 ml). El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,13 g, 69%):

5 MS (ES+) m/z 280,2 (M + 1).

EJEMPLO 1.50

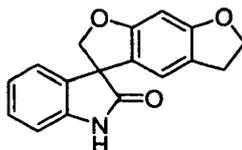
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1'-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (51%) como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 446,3 (M + 1).

EJEMPLO 1.51

Síntesis de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

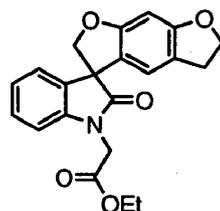


15 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1,49, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1'-(difenilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 1'-(difenilmetil)-6,7 hidrosespiro[benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (68%): mp 208-210 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1 H), 7,39-6,76 (m, 4H), 6,45 (s, 1 H), 6,35 (s, 1H), 4,68 (ABq, 2H), 4,45 (t, 2H), 2,92 (t, 2H); MS (ES+) m/z 280,2 (M + 1).

20

EJEMPLO 1.52

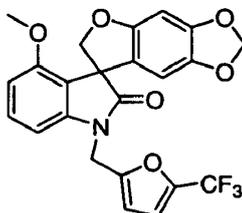
Síntesis de (2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



25 Una mezcla de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]2'(1'H)-ona (0,28 g, 1,00 mmol), 2-bromoacetato de etilo (0,17 g, 1,00 mmol) y carbonato de cesio (0,98 g, 3,00 mmol) en acetona (20,0 ml) se agitó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,23 g, 63%) como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 366,4 (M + 1).

EJEMPLO 1.53

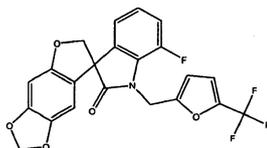
30 Síntesis de 4'-metoxi-1'[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-4-metoxi-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (33%) como un sólido blanco: mp 149-153 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32-7,24 (m, 1 H), 6,82-6,62 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,87 (ABq, 2H), 4,92 (ABq, 2H), 4,82 (ABq, 2H), 3,70 (s, 3H); MS (ES+) m/z 460,3 (M + 1).

EJEMPLO 1.54

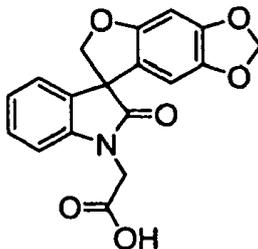
Síntesis de 7'-fluoro-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 7-fluoro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (32%) como un sólido blanco: mp 116-118 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,36-6,88 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,90 (d, 2H), 5,07 (q, 2H), 4,75 (dd, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176,9, 155,8, 154,1, 149,1, 148,8, 145,6, 142,4, 140,9, 140,3, 139,2, 139,2, 135,2, 135,2, 128,5, 128,4, 124,9, 128,4, 124,9, 124,8, 124,7, 121,2, 120,4, 120,4, 119,8, 117,6, 117,2, 117,0, 114,5, 114,5, 109,5, 103,2, 102,0, 93,8, 80,1, 58,3, 58,2, 39,0, 38,9; MS (ES+) m/z 448,3 (M + 1).

EJEMPLO 2

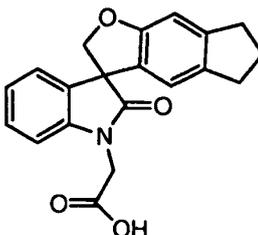
Síntesis de ácido (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético



20 A una suspensión de (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo (10,5 g, 24,5 mmol) en THF (200 ml) y agua (100 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (3,98 g, 95,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se neutralizó con HCl 4 M (15,0 ml). El residuo obtenido con la eliminación del disolvente se acidificó mediante la adición de HCl 4 M (6,2 ml) hasta pH 3. El sólido se filtró, se lavó con agua y hexano, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (8,48 g, 87%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,06 (m, 4H), 6,79 (d, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,84 (m, 2H), 4,92 (m, 1 H), 4,69-4,63 (m, 2H), 4,45 (m, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 171,8, 155,8, 149,0, 142,4, 141,2, 132,0, 129,0, 124,1, 124,0, 119,2, 108,3, 103,4, 101,5, 93,5, 80,2, 58,2, 41,1; MS (ES-) m/z 338,2 (M-1).

EJEMPLO 2.1

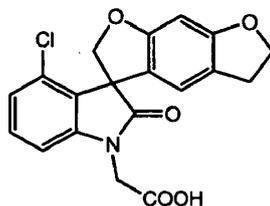
Síntesis de ácido (2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[indeno[5,6-b]furan-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético



35 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 2, y haciendo variaciones no críticas utilizando (2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[indeno[5,6-b]furan-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo para reemplazar (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en 74% de rendimiento; MS (ES-) m/z 354 (M - 1).

EJEMPLO 2,2

Síntesis de ácido (4'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético



5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 2, y haciendo variaciones no críticas utilizando (4'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo para reemplazar (2'-oxoespiro[furo[2,f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en 92% de rendimiento como un sólido incoloro: mp 228-229 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,21 (m, 1H), 7,03 (dd, 1 H), 6,71 (dd, 1H), 6,52 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 4,93 (dd, 2H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 3H), 2,95 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 170,9, 162,1, 162,1, 143,1, 131,7, 130,0, 128,6, 124,7, 119,6, 118,7, 117,0, 106,7, 92,8, 77,2, 72,3, 58,1, 41,2, 28,9; MS (ES-) m/z 370,4 (M-1).

10

EJEMPLO 2.3

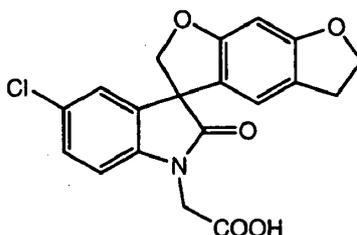
Síntesis de ácido (4'-bromo-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético



15 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 2, y haciendo variaciones no críticas utilizando (4'-bromo-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo para reemplazar (2'-oxoespiro[furo[2,f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (98%) como un sólido incoloro: MS (ES-) m/z 415,2 (M-1).

EJEMPLO 2.4

Síntesis de ácido (5'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético

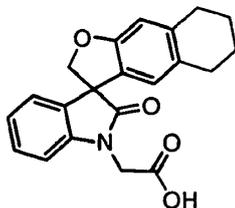


20 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 2, y haciendo variaciones no críticas utilizando (5'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo para reemplazar (2'-oxoespiro[furo[2,f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en 98% de rendimiento como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,25 (m, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 4,93 (dd, 2H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 3H), 2,95 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 170,9, 162,1, 162,1, 143,1, 131,7, 130,0, 128,6, 124,7, 119,6, 118,7, 117,0, 106,7, 92,8, 77,2, 72,3, 58,1, 41,2, 28,9; MS (ES-) m/z 370,4 (M - 1).

25

EJEMPLO 2.5

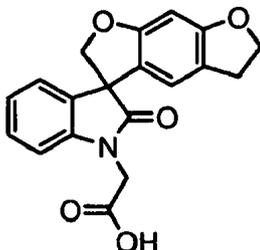
Síntesis de ácido (2'-oxo-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-nafto[2,3-b]furan]-1'(2H)-il)acético



- 5 Después del procedimiento como se describe en Ejemplo 2, y haciendo variaciones no críticas utilizando (2'-oxo-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-nafto[2,3-b]furan]-1'(2H)-il)acetato de etilo para reemplazar (2'-oxoespiro[furo[1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título (99%): MS (ES-) m/z 348 (M - 1).

EJEMPLO 2.6

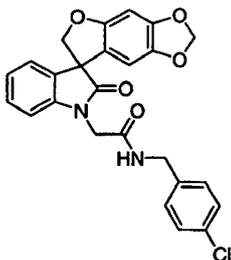
Síntesis de ácido (2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il) acético



- 10 Una mezcla de (2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo (0,23 g, 0,63 mmol) y LiOH (0,10 g, 4,20 mmol) en MeOH/H₂O (1/1, 20,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se acidificó con HCl 0,1 M hasta pH 2-3. El sólido se filtró y se secó para dar el compuesto del título (0,15 g, 70%): MS (ES-) m/z 336,3 (M-1).

15 EJEMPLO 3

Síntesis de N-(4-clorobencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida



A. Preparación de solución madre de (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetil carbonato de isobutilo

- 20 A una solución de ácido (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético (0,30 g, 0,88 mmol) en diclorometano (12,5 ml) se añadió N-metilmorfolina (0,09 g, 0,88 mmol) y clorocarbonato de iso-butilo (0,12 g, 0,88 mmol) en gotas a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas y a temperatura ambiente durante 3 horas. Esta mezcla se utilizó como un anhídrido mixto para la siguiente etapa de formación de amida.

B. Síntesis de N-(4-clorobencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida

- 25 A la solución madre de anhídrido mixto anterior (2,50 ml, 0,18 mmol) se añadió una solución de 4-clorobencilamina en diclorometano (0,35 ml, 0,50 M, 0,18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas, se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado y agua. Después de la eliminación del disolvente, se añadió dietil éter y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (0,04 g, 46%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-6,97 (m, 8H), 6,49 (s, 1 H), 6,29 (br, 1H), 6,01 (s, 1 H), 5,85 (m, 2H), 4,87 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,53-4,29 (m, 4H); MS (ES+), m/z 485,2 (M + 23).
- 30

EJEMPLO 3.1

Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando condiciones similares como se describe en el EJEMPLO 3. Los números de compuestos detallados más abajo no corresponden a los números de compuestos proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Name	MS (<i>m/z</i> , M + 1)
1	<i>N</i> -(3-fluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	433,2
2	<i>N</i> -butil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	395,2
3	1'-(2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	407,2
4	<i>N</i> -butil- <i>N</i> -metil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	409,3
5	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -fenilacetamida	415,2
6	<i>N</i> -(4-fluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	433,3
7	<i>N</i> -(3-fluorobencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	447,3
8	<i>N</i> -(3-clorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	449,2
9	<i>N</i> -(2-fluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	433,3
10	<i>N</i> -(2-etilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	443,2
11	<i>N</i> -(4-etilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	443,3
12	<i>N</i> -(3-metilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	429,3
13	<i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	443,3
14	<i>N</i> -(3,5-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	443,4
15	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -pentilacetamida	409,4
16	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -propilacetamida	381,3
17	<i>N</i> -isopropil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	381,4
18	<i>N</i> -(3-metilbutil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	409,3
19	<i>N</i> -isobutil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	395,3
20	<i>N</i> -hexil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	423,4
21	<i>N</i> -ciclohexil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	421,4
22	<i>N</i> -ciclopentil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	407,3
23	<i>N</i> -heptil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	437,5
24	<i>N</i> -(2-clorobencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	463,2
25	<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	443,3
26	<i>N</i> -(2-metoxifenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	445,3
27	<i>N</i> -[(5-metil-2-furil)metil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	433,2
28	<i>N</i> -etil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	367,4
29	<i>N</i> -metil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	353,3
30	<i>N</i> -(2-fluorobencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	447,2
31	<i>N</i> -[2-(3-metoxifenil)etil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	473,3
32	<i>N</i> -(2-etoxietil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	411,3

ES 2 488 618 T3

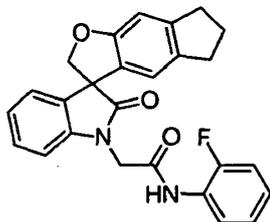
33	<i>N</i> -(4-metoxibencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	459,3
34	<i>N</i> -(2,4-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	443,3
35	<i>N</i> -(3-isopropoxipropil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	439,4
36	<i>N</i> -(2-furilmetil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	419,3
37	<i>N</i> -(ciclohexilmetil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	435,3
38	<i>N</i> -(3-fluoro-2-metilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	447,3
39	<i>N</i> -(4-metoxifenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	445,3
40	<i>N</i> -ciclobutil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	393,4
41	<i>N</i> -(2,5-difluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	451,3
42	<i>N</i> -bencil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	429,3
43	<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	393,2
44	<i>N</i> -butil- <i>N</i> -etil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	423,3
45	<i>N</i> -octil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	451,2
46	<i>N</i> -(3,3-dimetilbutil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	423,2
47	<i>N</i> -(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	463,1
48	<i>N</i> -(3-metoxifenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	445,0
49	<i>N</i> -(2-fluoro-4-metilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	447,0
50	<i>N</i> -(3,4-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	443,1
51	<i>N</i> -(3-clorobencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	463,1
52	<i>N</i> -(3-metoxibencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	459,1
53	<i>N</i> -(3,4-difluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	451,1
54	<i>N</i> -(3-metilbencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	443,1
55	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	459,2
56	<i>N</i> -(4-isopropilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	457,2
57	<i>N</i> -(2,3-difluorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	451,1
58	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-2-ilmetil)acetamida	423,1
59	<i>N</i> -[2-(4-metilfenil)etil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	457,1
60	<i>N</i> -[2-(3-clorofenil)etil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	477,1
61	<i>N</i> -(4-cianofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	440,1
62	<i>N</i> -(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	455,1
63	<i>N</i> -(2-metoxietil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	397,1
64	<i>N</i> -[2-(4-metoxifenil)etil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	473,1
65	<i>N</i> -(2-cianoetil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	392,1
66	<i>N</i> -(2,4-diclorobencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	497,0
67	<i>N</i> -(3,5-difluorobencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	465,0
68	<i>N</i> -(2,4-difluorobencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	465,0
69	<i>N</i> -(2-metilbencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	443,1

ES 2 488 618 T3

70	<i>N</i> -(3,4-difluorobencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	465,1
71	<i>N</i> -(2,5-difluorobencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	465,1
72	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)- <i>N,N</i> -dipropilacetamida	423,2
73	<i>N,N</i> -dibutil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	451,2
74	<i>N</i> -(2,6-difluorobencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	465,1
75	<i>N</i> -[2-(metiltio)fenil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	461,1
76	<i>N</i> -(2-isopropilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	457,2
77	<i>N</i> -(4-bromofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	493,0
78	<i>N</i> -(4-clorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	449,0
79	<i>N</i> -(2,4-diclorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	483,0
80	<i>N</i> -(3,5-diclorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	483,1
81	<i>N,N</i> -dietil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	395,1
82	<i>N</i> -metil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -fenilacetamida	429,1
83	<i>N</i> -(4-idroxiobutil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	411,1
84	<i>N</i> -alil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	379,1
85	<i>N</i> -(2-fluoro-5-metilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	447,1
86	<i>N</i> -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	473,1
87	<i>N</i> -ciclopropil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	379,1
88	<i>N</i> -(2-ciclopropiletil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	407,2
89	<i>N</i> -(3,4-diclorobencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	497,1
90	<i>N</i> -(2,3-diclorobencil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	497,1
91	<i>N</i> -(2,5-dimetilfenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	443,1
92	<i>N</i> -(3,4-diclorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	483,3
93	<i>N,N</i> -dimetil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	367,2
94	<i>N</i> -metil-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -(2-feniletil)acetamida	457,2
95	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -(2-fenilpropil)acetamida	457,2
96	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexiletil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	449,2
97	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-ciclohexiletil]-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	449,2
98	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -(2-piperidin-1-iletil)acetamida	451,4
99	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)fenil]acetamida	483,1
100	<i>N</i> -(3-cianofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxole-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	440,1
101	1'-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	409,1
102	2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -(2-feniletil)acetamida	443,1
103	<i>N</i> -(4-bromo-2-clorofenil)-2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	527,0

EJEMPLO 3.2

Síntesis de N-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[indeno[5,6-b]furan-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida

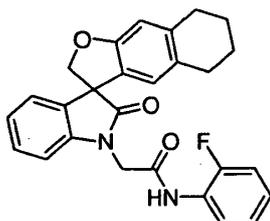


5 A una solución de ácido 2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[indeno[5,6-b]furan-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético (0,18 g, 0,54 mmol) en cloroformo (5,00 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,09 ml, 1,07 mmol) con una gota de DMF. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas, y se evaporó bajo vacío reducido hasta sequedad. Al residuo anterior se añadieron Et3N (0,66 ml, 4,72 mmol), 2-fluoroanilina (0,10 ml, 1,00 mmol) y THF (5,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se evaporó hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (25% acetato de etilo en hexano) para producir el compuesto del título (0,04 g, 17%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,26 (t, 1 H), 8,05-7,90 (br, 1 H), 7,33 (td, 1 H), 7,26-6,96 (m, 6H), 6,83 (s, 1H), 6,61 (s, 1 H), 4,98 (d, 1 H), 4,73 (d, 1 H), 4,71 (d, 1 H), 4,52 (d, 1 H), 2,85 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,12-1,94 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,6, 165,0, 159,8, 146,9, 141,5, 137,5, 132,5, 129,2, 126,3, 125,2, 124,8, 124,4, 124,3, 121,9, 118,9, 115,2, 114,9, 109,0, 106,8, 79,9, 58,2, 45,3, 33,2, 32,0, 26,1; MS (ES+) m/z 429 (M + 1), 451 (M + 23).

10

EJEMPLO 3.3

15 Síntesis de N-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-nafto[2,3-b]furan]-1(2H)-il)acetamida

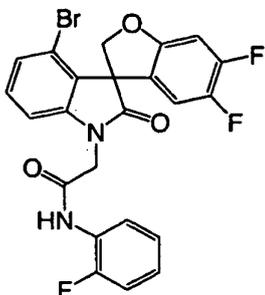


Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 3.2, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (2'-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-nafto[2,3-b]furan]-1-(2H)-il)acético para reemplazar ácido 2'-oxo-6,7-dihidro-5H-espiro[indeno[5,6-b]furan-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el compuesto del título en 5% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (t, 1 H), 8,04-7,90 (br, 1 H), 7,33 (td, 1 H), 7,26-6,97 (m, 6H), 6,69 (s, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 4,94 (d, 1 H), 4,69 (d, 1 H), 4,71 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 2,81-2,45 (m, 4H), 1,82-1,60 (m, 4H); MS (ES+) m/z 443 (M + 1), 465 (M + 23).

20

EJEMPLO 3.4

Síntesis de 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida



25

A. Síntesis de ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético

Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 2, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo para reemplazar (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título en 100% de rendimiento. El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

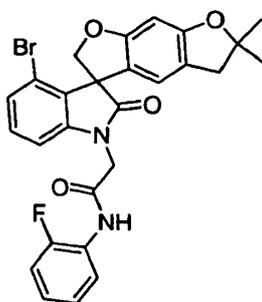
30

B. Síntesis de 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2' H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida

A una solución de ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético (0,24 g, 0,59 mmol) y cloruro de oxalilo (0,15 ml, 1,76 mmol) en tolueno (7,00 ml) se añadió una gota de DMF y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (5,00 ml) y se añadió 2-fluoroanilina (0,18 ml, 1,89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más diclorometano (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/5) para dar el compuesto del título (0,23 g, 76%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (t, 1H), 7,80 (br, 1 H), 7,27-7,17 (m, 2H), 7,16-7,03 (m, 3H), 6,97-6,88 (m, 1 H), 6,78-6,60 (m, 2H), 5,08 (d, 1H), 4,93 (d, 1 H), 4,68 (d, 1 H), 4,49 (d, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,1, 163,9, 157,8, 143,6, 131,0, 128,8, 128,1, 124,7, 121,8, 120,0, 115,0, 111,6, 108,1, 99,8, 77,5, 59,2, 44,7; MS (ES+) m/z 503,4 (M + 1), 505,4 (M + 1).

EJEMPLO 3.5

Síntesis de 2-(4'-bromo-6,6-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida

A. Síntesis de ácido (4'-bromo-6,6-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético

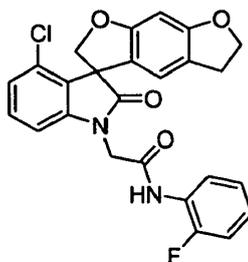
Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 2, y haciendo variaciones no críticas utilizando (4'-bromo-6,6-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo para reemplazar ((2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo, se obtuvo el compuesto del título. El producto se utilizó directamente en la siguiente etapa.

B. Síntesis de 2-(4'-bromo-6,6-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida

Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 3.4B, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (4'-bromo-6,6-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el compuesto del título (61% para dos etapas): MS (ES+) m/z 537,4 (M + 1), 539,4 (M + 1).

EJEMPLO 3.6

Síntesis de 2-(4'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida

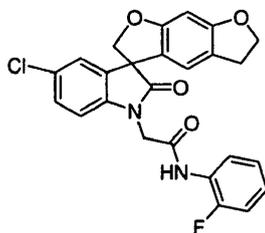


Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 3.4B, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (4'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el compuesto del título (69%) como un sólido incoloro: mp 243-245 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (t, 1H), 7,96 (s, 1 H), 7,21-7,27 (m, 1 H), 7,10-7,02 (m, 4H), 6,88 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,96 (dd, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,57-4,53 (m, 3H), 2,97 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,2, 164,4, 162,2, 162,1, 143,2, 131,6, 130,2, 128,5, 125,2, 125,1, 124,9, 124,6, 121,9,

119,7, 118,6, 116,8, 115,1, 114,8, 107,3, 92,9, 77,2, 72,4, 58,2, 44,9, 28,9; MS (ES+) m/z 465,5 (M + 1).

EJEMPLO 3.7

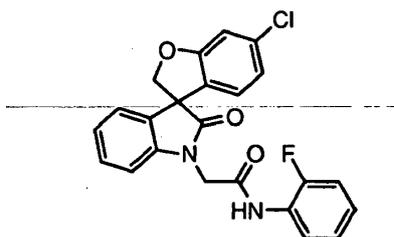
Síntesis de 2-(5'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 3.4B, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (5'-cloro-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el compuesto del título (91%) como un sólido incoloro: mp 229-230 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (t, 1 H), 7,88 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,13-7,04 (m, 3H), 6,90 (d, 1 H), 6,57 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,95 (d, 1 H), 4,70-4,66 (m, 2H), 4,56-4,43 (m, 3H), 2,99 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 170,9, 162,1, 162,1, 143,1, 131,7, 130,0, 128,6, 124,7, 119,6, 118,7, 117,0, 106,7, 92,8, 77,2, 72,3, 58,1, 41,2, 28,9; MS (ES+) m/z 465,4 (M + 1).

EJEMPLO 3.8

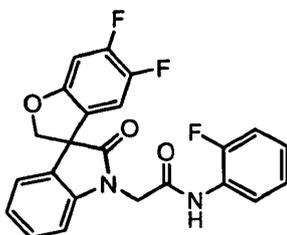
Síntesis de 2-(6-cloro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 3.4B, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (6-cloro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran 3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el compuesto del título (10%) como un sólido blanco: mp 70-75 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (t, 1 H), 7,99 (br, 1 H), 7,32 (dt, 1 H), 7,19-6,93 (m, 7H), 6,80 (dd, 1H), 6,73 (d, 1 H), 5,01 (d, 1 H), 4,75 (d, 1H), 4,69 (d, 1 H), 4,50 (d, 1 H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 164,6, 161,4, 141,4, 135,5, 131,6, 129,4, 127,3, 125,2, 125,0, 124,7, 124,6, 124,4, 124,3, 124,1, 121,9, 121,8, 115,1, 114,8, 111,3, 109,0, 80,3, 57,6, 44,9; MS (ES+) m/z 423,4 (M + 1).

EJEMPLO 3.9

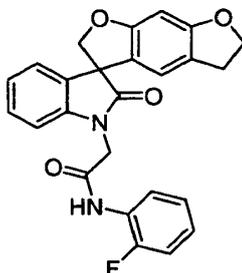
Síntesis de 2-(5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 3.4B, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2' H)-il)acético, se obtuvo el compuesto del título (35%) como un sólido blanco: mp 97-100 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20-8,10 (m, 2H), 7,31 (dt, 1H), 7,19-7,00 (m, 5H), 6,95 (d, 1 H), 6,77-6,40 (m, 2H), 5,02 (d, 1 H), 4,74 (d, 1H), 4,69 (d, 1 H), 4,51 (d, 1 H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 164,3, 141,4, 131,2, 129,7, 125,6, 125,5, 125,3, 125,2, 125,1, 124,7, 124,4, 124,1, 121,8, 115,1, 114,9, 112,1, 111,8, 109,1, 100,3, 100,0, 80,7, 57,9; MS (ES+) m/z 425,5 (M + 1).

EJEMPLO 3.13

Síntesis de N-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida



- 5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 3.4B, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el compuesto del título (68%) como un sólido blanco: mp 210-212 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (s, 1H), 8,17-7,67 (m, 1H), 7,55-6,90 (m, 7H), 6,54 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,68 (m, 4H), 4,46 (t, 2H), 2,93 (t, 2H); MS (ES+) m/z 431,4 (M + 1).

EJEMPLO 3.14

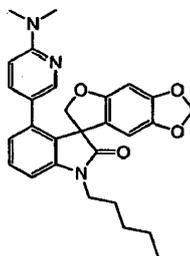
- 10 Síntesis de 2-(4'-fluoro-7'-metil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida



- 15 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 3.4B y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido (4'-fluoro-7'-metil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético para reemplazar ácido (4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo el compuesto del título (21%) como un sólido blanco: mp 250-255 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, 1H), 7,99-7,69 (m, 1H), 7,36-7,01 (m, 4H), 6,74 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,90 (d, 2H), 4,88 (t, 2H), 4,76 (ABq, 2H), 3,30 (s, 3H); MS (ES+) m/z 463,4 (M + 1).

EJEMPLO 4

- 20 Síntesis de 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Un matraz seco en horno se cargo con ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico (37,0 mg, 0,17 mmol), Pd(PPh₃)₄ (13,5 mg, 0,012 mmol) seguido por evaporación instantánea con nitrógeno. Al matraz se añadió una solución de 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (50,0 mg, 0,12 mmol) en dioxano anhidro (2,00 ml) seguido por la adición de 2,0 M Na₂CO₃ (0,24 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (2,00 ml), se lavó con cloruro de amonio saturado (2,00 ml), y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,87 (dd, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,88 (d, 2H), 4,56 (ABq, 2H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,05 (s, 6H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,39-1,35 (m, 4H), 0,90 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 0 177,9, 158,3, 156,1, 148,8, 147,3, 142,9, 142,0, 137,8,
- 30

137,2, 129,9, 128,9, 125,6, 122,0, 121,0, 107,6, 104,3, 102,5, 101,5, 93,6, 77,8, 58,5, 40,5, 38,2, 29,1, 27,2, 22,4, 14,0; MS (ES+, m/z) 472,0 (M + 1).

EJEMPLO 4.1

- 5 Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando condiciones similares como se describe en el EJEMPLO 4. Como se observó previamente, los números de compuestos detallados más abajo no corresponden a los números de compuestos proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M+1)
105	4'-(3,5-dimetoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	488,4
106	4'-(4-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	447,3
107	4'-(3,5-diclorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	496,3
108	4'-[4-(dimetilamino)fenil]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	471,3
109	1'-pencil-4'-(3,4,5-trimetoxifenil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	518,3
110	4-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)benzonitrilo	453,3
111	4'-dibenzo[b,d]furan-4-il-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	518,3
112	4'-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	508,4
113	4'-(2-metoxipirimidin-5-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	460,3
114	4'-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	490,4
115	4-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)benzamida	471,3
116	4'-{4-[(dimetilamino)metil]fenil}-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	484,6
117	4'-(1-benzofuran-2-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	467,5
118	4'-(6-metoxipiridin-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,5
119	N,N-dimetil-4-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)benzamida	498,6
120	4'-dibenzo[b,d]thien-4-il-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	533,6
121	3-(2'-oxo-1'-pencil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)benzonitrilo	452,5
122	1'-pencil-4'-piridin-3-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	428,5
123	4'-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	475,5
124	1'-pencil-4'-[2-(trifluorometoxi)fenil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	511,5
125	4'-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	563,5
126	1'-pencil-4'-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	496,5
127	4'-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	475,5
128	4'-(4-etoxi-3-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	489,5
129	4'-(1-benzothien-2-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	483,6
130	4'-isobutil-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	407,5
131	1'-pencil-4'-[4-(trifluorometoxi)fenil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	511,5
132	4'-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	475,5
133	4'-(1,3-benzodioxol-5-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	471,5
134	1'-pencil-4'-fenilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	427,5
135	1'-pencil-4'-[2-(trifluorometil)fenil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	495,5

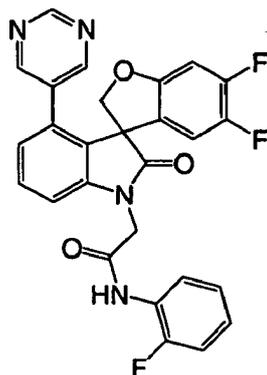
ES 2 488 618 T3

136	4'-(4-clorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	461,9
137	4'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	485,5
138	1'-pentil-4'-quinolin-3-ilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	478,5
139	4'-(3,5-difluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	463,5
140	4'-isoquinolin-4-il-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	478,5
141	4'-(6-metoxipiridin-2-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	458,5
142	4'-(1 <i>H</i> -indol-5-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	466,5
143	<i>N</i> -[2-(2'-oxo-1'-pentil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)fenil]acetamida	484,5
144	4'-(4-fluoro-2-metilfenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	459,5
145	1'-pentil-4'-quinolin-6-ilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	478,5
146	<i>N</i> -[4-(2'-oxo-1'-pentil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)fenil]metanosulfonamida	520,6
147	4'-(5-cloro-2-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	492,0
148	1'-pentil-4'-[3-(trifluorometoxi)fenil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	511,5
149	1'-pentil-4'-(4-fenoxifenil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	519,6
150	4'-(2,4-dimetoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	487,5
151	4'-(3-furil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	417,5
152	4'-(3,4-dimetoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	487,5
153	<i>N</i> -[4-(2'-oxo-1'-pentil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-il)fenil]acetamida	484,5
154	1'-pentil-4'-[(<i>E</i>)-2-fenilvinil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	453,5
155	4'-(4-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	457,5
156	4'-(6-fluoropiridin-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	446,5
157	4'-(3-cloro-4-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	479,9
158	4'-(3-clorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	461,9
159	4'-(1-benzothien-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	483,6
160	1'-pentil-4'-(2-fenoxifenil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	519,6
161	4'-(4-isopropoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	485,6
162	4'-[(<i>E</i>)-2-(4-fluorofenil)vinil]-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	471,5
163	4'-(6-fluoropiridin-2-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	446,5
164	1'-pentil-4'-[1-(fenilsulfonil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	606,7
165	4'-(3-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	445,5
166	4'-(3-acetilfenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	469,5
167	4'-(2-furil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	417,5
168	4'-(4-metilfenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	441,5
169	4'-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	430,5
170	4'-(2,5-difluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	463,5
171	4'-(2-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	445,5
172	4'-(2-clorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	461,9

173	4'-(2,4-difluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	463,5
174	4'-(4-morfolin-4-ilfenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	512,6
175	5-metoxi-3-(2'-oxo-1'-pentil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-4'-il)-1' <i>H</i> -indol-1-carboxilato de terc-butilo	596,7
176	1'-pentil-4'-pirimidin-5-ilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	429,5
177	4-[2-(2'-oxo-1'-pentil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-4'-il)fenil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo	611,7
178	4'-(2-metoxipiridin-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	458,5
179	4'-(5-metoxipiridin-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	458,5
180	4'-(4-butoxi-3-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	517,6
181	1'-pentil-4'-piridin-4-ilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	428,5
182	1'-pentil-4'-fenoxathiin-4-ilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	549,6
183	4'-[(1 <i>Z</i>)-3-cloroprop-1-en-1-il]-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	425,9
184	1'-pentil-4'-(3-tienil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	433,5
185	4'-(2,3-dimetoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	487,5
186	4'-(4-butilfenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	483,6
187	4'-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	475,5
188	4'-[3-fluoro-4-(pentiloxi)fenil]-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	531,6
189	4'-(2-butoxi-5-fluorofenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	517,6
190	4'-(3-butoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	499,6
191	4'-(4-butoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	499,6
192	4'-(4-isobutoxifenil)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	499,6
193	4'-[2-cloro-4-[(3,5-dimetoxibencil)oxi]fenil]-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	628,1
194	4'-[4-(benciloxi)-3-clorofenil]-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	568,1
195	4'-(1-metil-1' <i>H</i> -indol-5-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	480,6
196	4'-(4-metoxipiridin-3-il)-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	458,5
197	4'-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-1'-pentilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]bezodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	473,5

EJEMPLO 4.2

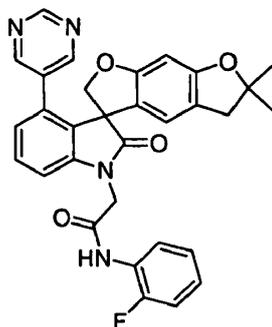
Síntesis de 2-(5,6-difluoro-2'-oxo-4'-pirimidin-5-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida



5 A una solución de 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2' H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida (0,15 g, 0,30 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (5,00 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,03 g, 0,03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron ácido pirimidina-5-borónico (0,06 g, 0,45 mmol) y carbonato de sodio (0,90 ml de solución 2 M, 1,80 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 120 °C durante 16 horas, se diluyó con acetato de etilo (50,0 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) para dar el compuesto del título (0,13 g, 84%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (s, 1 H), 8,29-8,10 (m, 3H), 7,62 (s, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 7,16-7,03 (m, 4H), 6,91 (d, 1 H), 6,85-6,76 (m, 1 H), 6,46-6,37 (m, 1H), 4,85-4,73 (m, 2H), 4,61-4,47 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,1, 163,9, 157,7, 156,4, 155,7, 141,9, 132,9, 130,0, 126,0, 124,7, 121,9; 115,0, 111,6, 109,8, 100,2, 79,4, 57,9, 44,7; MS (ES+) m/z 503,5 (M + 1).

EJEMPLO 4.3

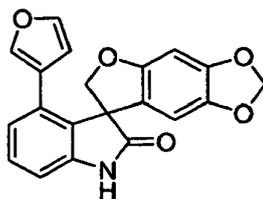
Síntesis de 2-(6,6-dimetil-2'-oxo-4'-pirimidin-5-il-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida



15 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4.2, haciendo variación utilizando 2-(4'-bromo-6,6-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida para reemplazar 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida, se obtuvo el compuesto del título (95%): mp > 250 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1 H), 8,24 (t, 1 H), 8,15 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,40 (t, 1 H), 7,16-7,03 (m, 4H), 6,88 (d, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 4,84-4,73 (m, 2H), 4,54 (d, 1 H), 4,44 (d, 1 H), 2,79 (s, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,4, 164,5, 161,1, 157,4, 155,8, 154,1, 150,8, 141,7, 132,9, 132,2, 131,3, 129,4, 125,9, 125,2, 124,7, 121,9, 120,8, 119,3, 118,8, 115,0, 109,5, 93,5, 88,5, 78,9, 58,0, 45,0, 42,0, 28,0, 27,9; MS (ES+) m/z 537,5 (M + 1).

EJEMPLO 4.4

25 Síntesis de 4'-(3-furil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

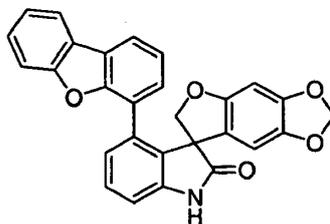


30 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4, haciendo variaciones utilizando 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (66%) como un sólido incoloro: mp 270-272 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (t, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,91 (d, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 6,30 (s, 1H), 6,04 (d, 1 H), 5,89 (dd, 2H), 4,68 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 180,4, 156,2, 149,2, 142,9, 142,1, 141,2, 140,4, 131,3, 129,2, 128,5, 125,3, 122,6, 120,6, 111,0, 109,5, 102,9, 101,6, 94,0, 77,2, 59,0; MS (ES+) m/z 348,4 (M + 1).

35

EJEMPLO 4.5

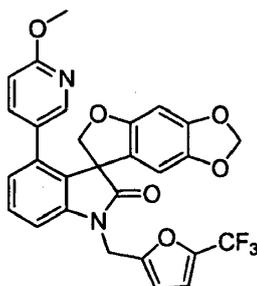
Síntesis de 4'-dibenzo[b,d]furan-4-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido dibenzo[b,d]furan-4-ilborónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (10%) como un sólido incoloro: mp >230 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1 H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (dd, 1 H), 7,43-7,42 (m, 3H), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,16 (t, 1H), 6,98 (d, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 5,69 (d, 2H), 4,41 (ABq, 2H); MS (ES+) m/z 448,5 (M + 1).

10 EJEMPLO 4.6

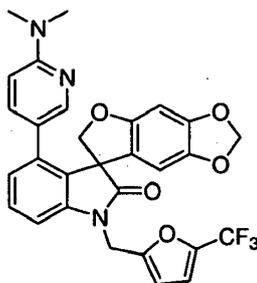
Síntesis de 4'-(6-metoxipiridin-3-il)-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-4'-bromo-1 pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico o para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (51%) como un sólido incoloro: mp 174-176°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, 1H), 7,69 (d, 1 H), 7,34 (t, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 6,89-6,86 (m, 2H), 6,65 (d, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 6,17 (d, 2H), 5,87 (d, 2H), 4,99 (ABq, 2H), 4,56 (ABq, 2H), 3,90 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 163,5, 158,4, 156,1, 151,8, 151,8, 149,2, 147,8, 146,1, 142,3, 141,6, 138,8, 136,9, 132,6, 130,0, 129,1,-127,8, 127,2, 126,2, 119,9, 112,7, 112,7, 110,9, 109,6, 109,5, 108,5, 102,3, 101,6, 93,6, 78,2, 58,5, 53,6, 37,0; MS (ES+) m/z 537,4 (M + 1).

20 EJEMPLO 4.7

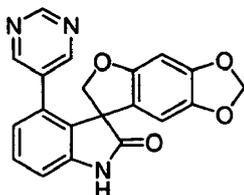
25 Síntesis de 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



30 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-4'-bromo-1-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (37%) como un sólido incoloro: mp 174-176 °C; MS (ES+) m/z 550,4 (M + 1).

EJEMPLO 4.8

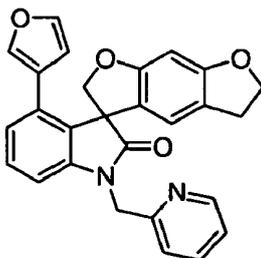
Síntesis de 4'-pirimidin-5-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido pirimidin-5-ilborónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (32%) como un sólido incoloro: mp 185-187 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,85 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,89 (d, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 178,7, 157,5, 156,0, 155,6, 148,8, 142,3, 133,1, 132,6, 131,8, 129,5, 124,5, 120,3, 110,9, 103,2, 101,9, 93,3, 79,5, 66,8, 58,5; MS (ES+) m/z 360,4 (M + 1).

EJEMPLO 4.9

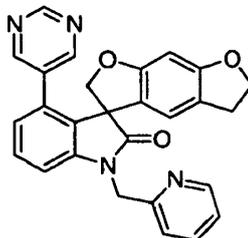
Síntesis de 4'-(3-furil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido 3-furanborónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (75%) como un sólido incoloro: mp 195-197 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,32-7,21 (m, 4H), 6,97 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,12 (ABq, 2H), 4,71 (ABq, 2H), 4,57 (t, 2H), 3,03 (t, 2H); MS (ES+) m/z 437,4 (M + 1).

EJEMPLO 4.10

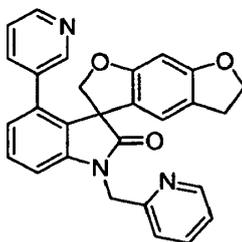
Síntesis de 1'-(piridin-2-ilmetil)-4'-pirimidin-5-il-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



25 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido pirimidin-5-ilborónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (16%) como un sólido incoloro: mp >200 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,09 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,18 (ABq, 2H), 4,62 (ABq, 2H), 4,62-4,48 (m, 2H), 3,02 (t, 2H); MS (ES+) m/z 449,5 (M + 1).

EJEMPLO 4.11

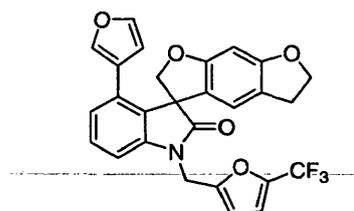
Síntesis de 4'-piridin-3-il-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido piridin-3-ilborónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (9%) como un sólido incoloro: mp >200 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, 1 H), 8,42 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (t, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,29 (t, 2H), 7,18-7,08 (m, 2H), 7,00 (d, 1 H), 6,81 (d, 1H), 6,72 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,08 (ABq, 2H), 4,56-4,40 (m, 4H), 3,10-2,90 (m, 2H); MS (ES+) m/z 448,5 (M + 1).
- 10

EJEMPLO 4.12

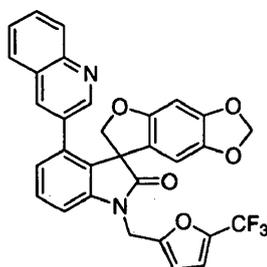
Síntesis de 4'-(3-furil)-1'-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido 3-furilborónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (27%) como un sólido incoloro: mp 167-169 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,29 (m, 2H), 7,01 (dd, 1 H), 6,95 (dd, 1 H), 6,77 (dd, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,41 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,00 (dd, 1H), 4,97 (ABq, 2H), 4,67 (ABq, 2H), 4,56 (t, 2H), 3,01 (t, 2H); MS (ES+) m/z 494,4 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 4.13

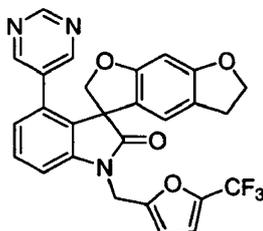
Síntesis de 4'-quinolin-3-il-1'-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-4'-bromo-1-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, ácido quinolin-3-ilborónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (50%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (d, 1 H), 8,09 (d, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 1 H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,32 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,78-6,77 (m, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 5,94 (d, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,89 (d, 1 H), 5,03 (ABq, 2H), 4,52 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 156,0, 151,8, 150,0, 149,3, 147,0, 142,4, 141,8, 136,8, 135,8, 131,1, 130,2, 129,9, 129,3, 129,0, 128,8, 128,0, 127,1, 127,0, 126,4, 126,0, 120,4, 112,7, 109,5, 108,8, 102,5, 101,7, 93,7, 78,3, 58,5, 37,1; MS (ES+) m/z 557,4 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 4.14

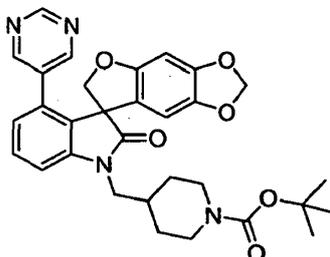
Síntesis de 4'-pirimidin-5-il-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b]difuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona



5 Una mezcla de 4'-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b]difuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona (0,11 g, 0,21 mmol), ácido pirimidina-5-borónico (0,04 g, 0,33 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,03 g, 0,02 mmol), carbonato de sodio 2,00 M (1,00 ml) y 1,2-dimetoxietano (10,0 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas bajo nitrógeno. Después de que el disolvente orgánico se evaporó *al vacío*, el residuo negro se extrajo con acetato de etilo (3 x 35,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (35%) para suministrar el compuesto del título (0,03 g, 26%): mp 263-266 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,10, (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,03 (ABq, 2H), 4,62-4,48 (m, 2H), 4,58 (ABq, 2H), 3,01 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 162,5, 161,0, 157,4, 155,9, 151,6, 142,2, 141,7, 132,8, 132,3, 131,3, 129,3, 125,7, 120,6, 120,2, 118,3, 117,0, 112,7, 109,7, 109,4, 93,5, 78,9, 72,5, 57,7, 37,1, 28,9; MS (ES+) m/z 506,5 (M + 1).

EJEMPLO 4.15

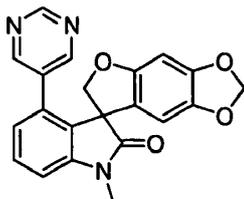
Síntesis de 4-[(2'-oxo-4'-pirimidin-5-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



20 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4.14, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-[(4'-bromo-2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para reemplazar 4'-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (91%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,13 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,24-7,37 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,14 (dd2H), 5,91 (d, 2H), 4,55 (ABq, 2H), 4,15 (d, 2H), 3,84-3,58 (m, 3H), 2,69 (t, 2H), 1,44 (s, 9H); MS (ES+) m/z 557,5 (M + 1).

EJEMPLO 4.16

Síntesis de 1'-metil-4'-pirimidin-5-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1H)-ona

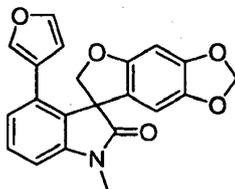


30 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4.14, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (22%) como sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,87 (d, 2H), 4,54 (ABq, 2H), 3,32 (s, 1H); MS (ES+)

m/z 374,5 (M + 1).

EJEMPLO 4.17

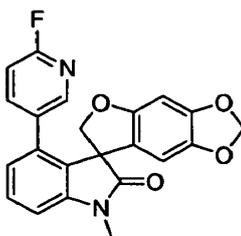
Síntesis de 4'-(3-furil)-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4,14, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido 3-furanborónico para reemplazar ácido pirimidina-5-borónico, se obtuvo el compuesto del título (81%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,28 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,90-6,78 (m, 2H), 6,45-6,38 (m, 1 H), 6,23-6,16 (m, 1H), 6,07-5,97 (m, 1H), 5,97-5,80 (m, 2H), 4,75-4,50 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 3H); MS (ES+) m/z 362,4 (M + 1).

EJEMPLO 4.18

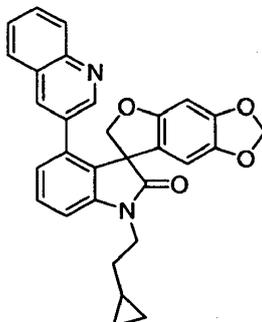
Síntesis de 4'-(6-fluoropiridin-3-il)-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4,14, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-[5-(trifluorometil)-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido (6-fluoropiridin-3-il)borónico para reemplazar ácido pirimidina-5-borónico, se obtuvo el compuesto del título (100%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,75-7,65 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 1 H), 7,19-7,05 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 1 H), 6,90-6,80 (m, 1 H), 6,78-6,64 (m, 1 H), 6,24-6,12 (m, 2H), 5,92-5,79 (m, 2H), 4,74-4,63 (m, 1 H), 4,40-4,29 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 3H); MS (ES+) m/z 391,4 (M + 1).

EJEMPLO 4.19

Síntesis de 1'-(2-ciclopropiletil)-4'-quinolin-3-ilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

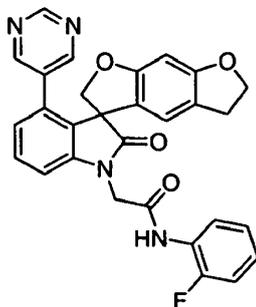


- 25 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-1'-(2-ciclopropiletil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,1][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido quinolin-3-ilborónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título: MS (ES+) m/z 477,5 (M + 1)

30

EJEMPLO 4.20

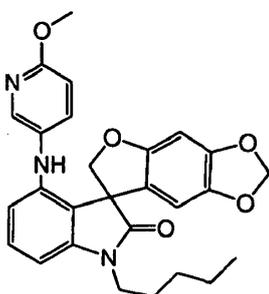
Síntesis de N-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-4'-pirimidin-5-il-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'-il)acetamida



- 5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2-(4'-bromo-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y ácido pirimidina-5-borónico para reemplazar ácido [6-(dimetilamino)piridin-3-il]borónico, se obtuvo el compuesto del título (53%) como un sólido incoloro: mp 229-230 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1 H), 8,26-8,15 (m, 3H), 7,98 (s, 1 H), 7,41 (t, 1 H), 7,15-7,05 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 6,68 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 4,81-4,76 (m, 2H), 4,59-4,42 (m, 4H), 3,00 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,2, 164,4, 162,5, 161,0, 157,0, 155,8, 141,8, 132,6, 131,1, 129,4, 125,8, 125,5, 125,4, 125,2, 125,1, 124,7, 121,9, 120,6, 119,9, 118,7, 115,1, 114,8, 109,5, 93,4, 79,0, 72,4, 57,8, 44,9, 28,9; MS (ES+) m/z 509,5 (M + 1).

EJEMPLO 5

- 15 Síntesis de 4'-[(6-metoxipiridin-3-il)amino]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- A un matraz de base redonda de 25 ml de dos cuellos secado en horno equipado con un condensador se cargó con 4'-bromo-1'-pentilespiro-(6,7-dihidrofuro-[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-2'-(1'H)-ona (50,5 mg, 0,12 mmol), 5-amino-2-metoxipiridina (22,3 mg, 0,18 mmol), Pd₂(dba)₃ (10 % en mol), BINAP (10 % en mol) y metóxido de sodio (12,9 mg, 0,24 mmol). El matraz se enjuagó con nitrógeno durante 5 minutos seguido por la adición de tolueno desgasificado (5,00 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20,0 ml) y se lavó con cloruro de amonio saturado (10,0 ml), salmuera (10,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo marrón se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo-hexano (20% a 50%) para producir el compuesto del título (30,0 mg) en 54% de rendimiento: MS (ES+), m/z 474,3 (M + 1).

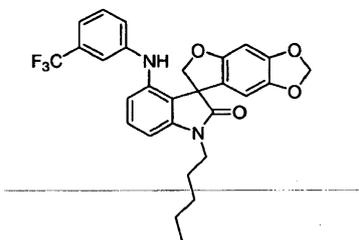
EJEMPLO 5.1

- Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando condiciones similares como se describe en el EJEMPLO 5. Como se observó previamente, los números de compuestos detallados más abajo no corresponden a los números de compuestos proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
198	4'-[(3,5-difluorofenil)amino]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	479,1
199	4'-[(4,6-dimetilpiridin-2-il)amino]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	473,3 (M+2)
200	4'-[(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	464,1

EJEMPLO 5.2

Síntesis de 1'-pentil-4'-[3-(trifluorometil)fenil]amino}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Una mezcla de 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,05 g, 0,12 mmol), 3-(trifluorometil)anilina (0,03 g, 0,17 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,02 g, 0,01 mmol), xantfos (0,007 g, 0,01 mmol), terc-butóxido de sodio (0,02 g, 0,17 mmol) en tolueno (5,00 ml) se calentó a 110 °C durante 4 días. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,06 g, 71%) como un sólido: MS (ES+) m/z 511,5 (M + 1).

EJEMPLO 5.3

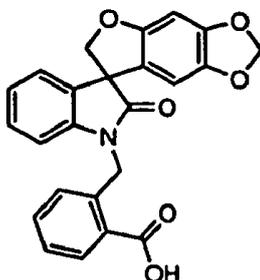
Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando condiciones similares como se describe en el EJEMPLO 5.2. Como se observó previamente, los números de compuestos detallados más abajo no corresponden a los números de compuestos proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

15

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
201	4'-morfolino-1'-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	437,5
202	4'-(4-metilpiperazin-1-il)-1'-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	450,5
203	1'-pentil-4'-(pirimidin-4-ilamino)-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	445,5
204	1'-pentil-4'-(piridin-3-ilamino)-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	444,5
205	4'-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenilamino)-1'-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	545,5
206	1'-pentil-4'-(pirimidin-2-ilamino)-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	444,5
207	4'-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-1'-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	487,5
208	4'-(3-fluorofenilamino)-1'-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	461,5
209	4'-(naftalen-2-ilamino)-1'-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	493,5
210	4'-(2-metoxifenilamino)-1'-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	473,2
211	4'-(4-metiltiazol-2-ilamino)-1'-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	464,1
212	4'-(4,6-dimetilpiridin-2-ilamino)-1'-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	473,3
213	4'-(3,5-difluorofenilamino)-1'-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	479,1
214	4'-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-1'-pentil-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona	474,3

EJEMPLO 6

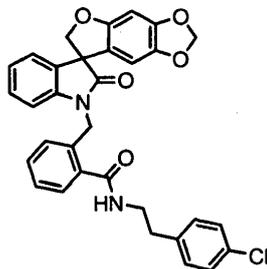
Síntesis de ácido 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico



5 A una solución de 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo (7,56 g, 17,6 mmol) en una mezcla de THF/agua (2/1 v/v, 180 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (1,48 g, 35,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró *al vacío* seguido por la adición de agua (150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo/hexanos, 1/3 v/v, 50,0 ml). La capa de agua se acidificó con solución HCl 1 N hasta que el valor de pH llegó a 2. El precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título (7,30 g, 100%) como un sólido blanco: mp > 250 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,25 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1 H), 7,49 (dt, 1 H), 7,37 (t, 1 H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,11-6,98 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,68 (s, 1 H), 6,36 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,37-5,19 (m, 2H), 4,88-4,68 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 177,6, 168,8, 156,0, 148,8, 143,0, 142,3, 137,6, 133,1, 132,1, 131,5, 129,9, 129,4, 127,7, 126,5, 124,2, 123,6, 120,1, 109,8, 103,8, 101,9, 93,8, 80,5, 58,0, 42,6.

EJEMPLO 7

15 Síntesis de N-[2-(4-clorofenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida



A. Preparación de solución madre de cloruro de 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoílo

20 Una solución de ácido 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico (0,21 g, 0,50 mmol), cloruro de oxalilo (0,09 ml, 1,00 mmol) y una gota de DMF en tolueno (10,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío para suministrar un sólido, que se disolvió en diclorometano (5,00 ml) para formar una solución madre de cloruro de ácido (0,10 mmol/ml) para su uso.

B. Síntesis de N-[2-(4-clorofenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida

25 La solución madre de cloruro de ácido obtenida más arriba (1,00 ml, 0,10 mmol) se añadió a una mezcla de 2-(4-clorofenil)etilamina (0,02 g, 0,13 mmol), trietilamina (0,14 ml, 1,00 mmol) en diclorometano (1,00 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se diluyó con diclorometano (5,00 ml). La mezcla se lavó con HCl 1 N, solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título como un polvo blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70-7,13 (m, 10H), 7,10-6,96 (m, 2H), 6,65-6,54 (br, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,89-5,82 (m, 2H), 30 5,09-4,88 (m, 3H), 4,68 (d, 1 H), 3,79-3,66 (m, 2H), 2,93 (t, 2H); MS (ES+), m/z 553,3 (M + 1), 575,3 (M + 23).

EJEMPLO 7.1

Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando condiciones similares como se describe en el EJEMPLO 7. Como se observó previamente, los números de compuestos detallados más abajo no corresponden a los números de compuestos proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Name	MS (m/z, M + 1)
215	<i>N</i> -(3-metilbutil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	485,3
216	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -fenilbenzamida	491,2
217	<i>N,N</i> -diisopropil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	499,4
218	<i>N</i> -(3-fluorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	509,3
219	<i>N</i> -(4-clorobencil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	539,3
220	<i>N</i> -butil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	471,3
221	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -pentilbenzamida	485,3
222	<i>N</i> -hexil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	499,4
223	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -propilbenzamida	457,3
224	<i>N</i> -isopropil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	457,3
225	<i>N</i> -ciclohexil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	497,3
226	<i>N</i> -ciclopentil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	483,3
227	<i>N</i> -heptil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	513,4
228	<i>N</i> -(4-fluorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	509,1
229	<i>N</i> -(3-fluorobencil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	523,1
230	<i>N</i> -(3-clorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	525,0
231	<i>N</i> -(2-fluorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	509,1
232	<i>N</i> -(2-etilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	519,1
233	<i>N</i> -(4-etilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	519,2
234	<i>N</i> -(3-metilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	505,2
235	<i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	519,2
236	<i>N</i> -(3,5-dimetilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	519,1
237	1'-[2-(piperidin-1-ilcarbonil)bencil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	483,1
238	<i>N</i> -isobutil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	471,2
239	<i>N</i> -(2-clorobencil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	539,1
240	<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	519,1
241	<i>N</i> -(2-metoxifenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	521,1
242	<i>N</i> -(3-metoxipropil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	487,2
243	<i>N</i> -[2-(4-metilfenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	533,2

ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Name	MS (m/z, M + 1)
244	2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-2-ilmetil)benzamida	499,2
245	<i>N,N</i> -dibencil-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	595,2
246	2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]- <i>N</i> -(3-fenilpropil)benzamida	533,2
247	<i>N</i> -[2-(3-clorofenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	553,1
248	<i>N</i> -[2-(4-fluorofenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	537,1
249	<i>N</i> -(4-fluorobencil)-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	523,1
250	<i>N</i> -(3-etoxipropil)-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	501,1
251	<i>N</i> -hexil- <i>N</i> -metil-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	513,2
252	<i>N</i> -(3-isopropoxipropil)-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	515,2
253	<i>N</i> -(4-metoxibencil)-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	535,2
254	<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	469,1
255	<i>N</i> -(2-etoxietil)-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	487,2
256	<i>N</i> -(ciclohexilmetil)-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	511,2
257	<i>N</i> -(2-furilmetil)-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	495,0
258	<i>N</i> -(2,4-dimetilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	519,2
259	<i>N</i> -(4-cianofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	516,2
260	<i>N</i> -(3,5-diclorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	559,0
261	<i>N</i> -(3-fluoro-2-metilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	523,1
262	<i>N</i> -(4-metoxifenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	521,1
263	<i>N</i> -(5-cloro-2-metilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	539,1
264	2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)fenil]benzamida	559,1
265	2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]- <i>N</i> -(piridin-4-ilmetil)benzamida	506,1
266	<i>N</i> -ciclobutil-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	469,1
267	<i>N</i> -metil-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	429,1
268	<i>N</i> -etil-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	443,1
269	2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	497,1
270	<i>N</i> -(2,2-difeniletal)-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	595,2
271	<i>N</i> -[2-(dietilamino)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo(2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzamida	514,2

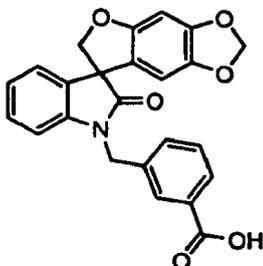
ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Name	MS (m/z, M + 1)
272	<i>N</i> -(3,3-dimetilbutil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	499,2
273	<i>N</i> -(2-etilbutil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	499,2
274	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(2-pirrolidin-1-ilet)il]benzamida	512,4
275	<i>N</i> -[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	526,4
276	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(2-piperidin-1-ilet)il]benzamida	526,5
277	<i>N</i> -(2-morfolin-4-ilet)il]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	528,4
278	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-ciclohexilet)il]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	525,5
279	<i>N</i> -(2-fluoro-5-metilfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	523,4
280	<i>N</i> -(2,4-difluorofenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	527,3
281	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(4-propilfenil)benzamida	533,4
282	<i>N</i> -(3,3-difenilpropil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	609,4
283	<i>N</i> -(2-metoxietil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	473,4
284	<i>N</i> -(2,5-difluorobencil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	541,3
285	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(2-tienilmetil)benzamida	511,4
286	<i>N</i> -[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	593,3
287	<i>N</i> -[2-(4-metoxifenil)etil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	549,4
288	<i>N</i> -(3,5-diclorobencil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	573,2
289	<i>N</i> -(3-clorobencil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	539,3
290	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -[2-(2-tienil)etil]benzamida	525,4
291	<i>N</i> -(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	531,4
292	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -[4-(trifluorometil)bencil]benzamida	573,3
293	<i>N</i> -[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	577,5
294	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(piridin-3-ilmetil)benzamida	506,4
295	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -[2-(trifluorometil)bencil]benzamida	573,3
296	<i>N</i> -(3-metilpiridin-2-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	506,4
297	<i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	588,4

Número de compuesto	Name	MS (m/z, M + 1)
298	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(trifluorometil)fenil]benzamida	559,4
299	N-[(1R)-1-ciclohexiletíl]-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	525,5
300	N-(2-cianoetil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	468,3
301	N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	522,4
302	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-1,3-tiazol-2-ilbenzamida	498,3
303	2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbenzamida	499,3
304	N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	520,3
305	N-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	531,4
306	1'-{2-[(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]bencil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	562,4
307	1'-(2-[(4-(1,3-benzodioxol-5-il)metil)piperazin-1-il]carbonil]bencil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	618,4
308	N-2-adamatil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	549,5
309	N-1-adamatil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	549,5
310	N-1-naftil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	541,4
311	N-(3,5-difluorfenil)-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	527,3
312	1'-[2-(morfolin-4-ilcarbonil]bencil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	485,4
313	N-[3-(dimetilamino)propil]-N-metil-2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	514,4

EJEMPLO 8

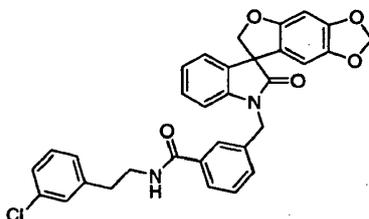
Síntesis de ácido 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 6, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-[oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo para reemplazar 22-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (100%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 13,03 (s, 1 H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,59-7,57 (m, 1 H), 7,48-7,44 (m, 1 H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,68 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,90 (s, 2H), 5,05 (ABq, 2H), 4,75 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 167,5, 155,9, 148,9, 142,5, 142,3, 137,3, 132,2, 131,7, 129,6, 129,4, 128,8, 128,1, 124,3, 123,7, 120,1, 109,9, 103,3, 101,9, 93,9, 80,3, 58,0, 43,2; MS (ES+) m/z 416,2 (M + 1).
- 10

EJEMPLO 9

Síntesis de N-[2-(3-clorofenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida



0 A. Preparación de solución madre de cloruro de 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico

5 A una suspensión agitada de ácido 3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico (2,08 g, 5,00 mmol) en cloroformo seco (50,0 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,95 g, 7,5 mmol) a temperatura ambiente seguido por 1 gota de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se evaporó hasta sequedad *al vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano seco (60,0 ml) para formar una solución madre de cloruro de ácido para su uso.

10 B. Síntesis de N-[2-(3-Clorofenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida

15 A una solución de 2-(3-clorofenil)etilamina (0,02 ml, 0,24 mmol) en diclorometano seco (2,00 ml) y trietilamina (0,05 ml, 0,32 mmol) se añadió la solución madre de cloruro de ácido (2,0 ml, 0,081 M en diclorometano) obtenida más arriba a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, se lavó con solución de HCl al 15% y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y el producto se precipitó por la adición de hexano. El sólido blanco se filtró y se recolectó para producir el compuesto del título (0,06 g) in 65% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,97-7,95 (m, 2H), 7,53-7,50 (m, 1 H), 7,45-7,40 (m, 1 H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 1 H), 6,73-6,71 (m, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,86 (s, 1H), 5,18 (d, 1 H), 4,72 (d, 1 H), 4,80 (d, 1 H), 4,69 (d, 1 H), 3,89 (s, 1H); MS (ES+) m/z 554,0 (M + 1).

EJEMPLO 9.1

Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando el procedimiento similar como se describe en el EJEMPLO 9. Como se observó previamente, los números de compuestos detallados más abajo no corresponden a los números de compuestos proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z M + 1)
314	N-(3-metilbutil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	485,5
315	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-fenilbenzamida	491,5
316	N,N-diisopropil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	499,6
317	N-(3-fluorofenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	509,5
318	N-(4-clorobencil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	540,0
319	N-butil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	471,5
320	N-(3-fluorobenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	523,5
321	N-(3-clorofenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	526,0
322	N-(2-fluorofenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	509,5
323	N-(2-etilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,6
324	N-(4-etilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,6

ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z M + 1)
325	<i>N</i> -(3-metilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	505,5
326	<i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	519,6
327	<i>N</i> -(3,5-dimetilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	519,6
328	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -pentilbenzamida	485,5
329	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -propilbenzamida	457,5
330	<i>N</i> -isopropil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	457,5
331	1'-[3-(piperidin-1-ilcarbonil)encil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	483,5
332	<i>N</i> -isobutil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	471,5
333	<i>N</i> -hexil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	499,6
334	<i>N</i> -ciclohexil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	497,6
335	<i>N</i> -ciclopentil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	483,5
336	<i>N</i> -heptil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	513,6
337	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	535,6
338	<i>N</i> -(2-metoxifenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	521,5
339	<i>N</i> -ciclopropil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	455,5
340	<i>N</i> -(3-metoxipropil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	487,5
341	<i>N</i> -(2,4-dimetilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	519,6
342	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-2-ilmetil)benzamida	499,5
343	<i>N,N</i> -dibencil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	595,7
344	<i>N</i> -[2-(dietilamino)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	514,6
345	<i>N</i> -metil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	429,4
346	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)fenil]benzamida	559,5
347	<i>N</i> -etil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	443,5
348	<i>N</i> -(3-etoxipropil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	501,5
349	<i>N</i> -(4-metoxibencil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	535,6
350	<i>N</i> -(3,5-diclorofenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	560,4
351	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -piridin-3-ilbenzamida	492,5
352	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(piridin-4-ilmetil)benzamida	506,5

ES 2 488 618 T3

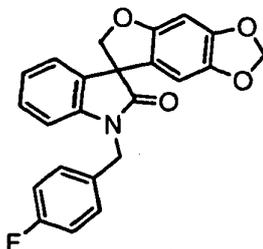
Número de compuesto	Denominación	MS (m/z M + 1)
353	<i>N</i> -(2-furilmetil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	495,5
354	<i>N</i> -(3-fluoro-2-metilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	523,5
355	<i>N</i> -hexil- <i>N</i> -metil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	513,6
356	<i>N</i> -(3-isopropoxipropil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	515,6
357	<i>N</i> -(2-etoxietil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	487,5
358	<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	469,5
359	<i>N</i> -(4-metoxifenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	521,5
360	<i>N</i> -ciclobutil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	469,5
361	<i>N</i> -[2-(4-fluorofenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	537,5
362	<i>N</i> -(ciclohexilmetil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	511,6
363	<i>N</i> -[2-(4-metilfenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	533,6
364	<i>N</i> -(2-etilbutil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	499,6
365	<i>N</i> -bencil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	505,5
366	<i>N</i> -(2-metoxietil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	473,5
367	1'-[3-(morfolin-4-ilcarbonil)bencil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	485,5
368	<i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	588,7
369	<i>N</i> -[2-(4-metoxifenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	549,6
370	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(2-piperidin-1-iletil)benzamida	526,6
371	<i>N</i> -(1-ciclohexiletal)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	525,6
372	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(2-tienilmetil)benzamida	511,6
373	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(4-propilfenil)benzamida	533,6
374	<i>N</i> -(2,4-difluorobencil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	541,5
375	<i>N</i> -(3,5-difluorofenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	527,5
376	<i>N</i> -(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	531,6
377	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -[4-(trifluorometil)bencil]benzamida	573,5
378	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -[2-(2-tienil)etil]benzamida	525,6
379	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(piridin-3-ilmetil)benzamida	506,5

ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z M + 1)
380	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-[2-(trifluorometil)bencil]benzamida	573,5
381	N-[2-(4-clorofenil)etil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	554,0
382	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-pirrolidin-1-ilet)il]benzamida	512,6
383	N-(3-metilpiridin-2-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	506,5
384	N-1,3-benzodioxol-5-il-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	535,5
385	N-(2-morfolin-4-ilet)il]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	528,6
386	1'-{3-[(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]carbonil]bencil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	562,6
387	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-1,3-tiazol-2-il]benzamida	498,5
388	N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	522,5
389	N-(3,5-diclorobencil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	574,4
390	N-1-naftil-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	541,6
391	N-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	520,5
392	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-pirimidin-4-il]benzamida	493,5
393	N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	512,5
394	N-(4-metilbencil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	519,6
395	N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	523,6
396	1'-{3-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bencil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	498,5
397	N-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	539,6
398	3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida	499,5
399	N-(3,3-dimetilbutil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	499,6
400	N-(4-morfolin-4-ilfenil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	576,6
401	N-[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	526,6
402	N-(2-cianoetil)-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	
403	N-(2,2-difenilet)il]-3-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	595,4

EJEMPLO 10

Síntesis de 1'-(4-fluorobencil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 A una solución de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,16 g, 0,57 mmol) en etilmetilcetona (5,00 ml) se añadió Cs₂CO₃ (0,40 g, 1,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos seguido por la adición de bromuro de 4-fluorobencilo (0,20 g, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de EtOAc/Hexano para producir el compuesto del título (0,111 g) como un sólido blanco en 50% de rendimiento: MS (ES+) *m/z* 390,3 (*M* + 1).

10 EJEMPLO 10.1

Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando el procedimiento similar como se describe en el EJEMPLO 10, Como se observó previamente, los números de compuestos detallados más abajo no corresponden a los números de compuestos proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Denominación	MS (<i>m/z</i> , <i>M</i> + 1)
404	1'-{[1-(2,6-difluorobencil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]metil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	489,3
405	1'-prop-2-in-1-ilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	320,3
406	1'-bencilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	372,2
407	1'-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	441,2
408	1'-(3,5-difluorobencil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	408,3
409	1'-(3-nitrobencil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	417,2
410	1'-{[6-cloropiridin-3-il]metil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	407,2
411	1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	380,2
412	1'-(3-fluorobencil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	390,3
413	1'-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	365,2
414	3'-{[2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i> -il)metil]benzonitrilo	397,2
415	1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	430,3
416	1'-(2-etoxietil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	354,2
417	1'-{(2 <i>E</i>)-pent-2-en-1-il}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	350,2
418	1'-hex-5-en-1-ilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	364,3
419	1'-(ciclobutilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	350,2

ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
420	1'-pent-2-in-1-ilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	348,2
421	1'-(5-cloropentil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	386,2
422	1'-[4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)bencil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	438,3
423	1'-[(7-metoxi-2-oxo-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	471,3
424	1'-(4-fluorobutil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	356,2
425	1'-(5-metilhexil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	380,3
426	1'-[(3 <i>Z</i>)-4-metilhex-3-en-1-il]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	378,2
427	1'-[(5-metil-2-fenil-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	453,2
428	1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	430,2
429	1'-(3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,5-benzodioxepin-7-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	444,3
430	1'-(bifenil-4-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	448,2
431	4'-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo	473,3
432	1'-(2-bromoetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	389,1
433	1'-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	363,2
434	1'-(bifenil-2-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	448,3
435	1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	448,3
436	5-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)pentanonitrilo	363,2
437	1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	384,2
438	1'-(ciclopropilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	336,2
439	1'-(4,4,4-trifluorobutil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	392,2
440	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-carboxilato de etilo	449,3
441	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo	449,3
442	[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]fosfonato de dietilo	446,1
443	1'-(1,3-tiazol-4-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	379,3
444	1'-[(5-cloro-1-benzothien-3-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	462,1
445	1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	373,1
446	1'-(piridin-4-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	373,1

ES 2 488 618 T3

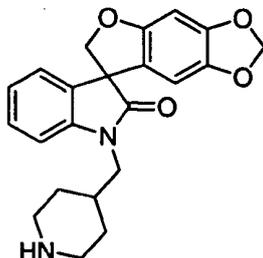
Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
447	1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	373,1
448	1'-[2-(1H-pirrol-1-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	375,2
449	1'-[4-cloro-2-(trifluorometil)quinolin-6-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	525,1
450	1'-(4-fluoro-3-metilbencil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	404,3
451	1'-(5-fluoro-2-metilbencil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	404,3
452	1'-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	393,2
453	1'-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	329,3
454	1'-(2,5-difluorobencil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	408,2
455	1'-[4-(1H-pirrol-1-il)bencil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	437,3
456	1'-[3-(1H-pirrol-1-il)bencil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	437,3
457	1'-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	430,3
458	1'-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	430,3
459	1'-[(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	427,2
460	1'-[(4-clorofenoxi)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	422,2
461	1'-[2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
462	1'-[2-fluoro-6-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
463	1'-[3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
464	1'-[4-fluoro-3-(trifluorometil) -in]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
465	1'-[2-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
466	1'-[4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
467	1'-[5-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
468	1'-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	458,1
469	1'-[3-(1H-pirrol-1-il)propil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	389,2
470	1'-[(2,2,3,3-tetrafluorociclobutil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	422,1
471	1'-[(3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	453,3
472	1'-[2-(dietilamino)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	381,2
473	1'-(2,3-difluorobencil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	408,1
474	1'-[(1-bromo-2-naftil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	501,2
475	1'-[(7-metoxi-2-oxo-2H-cromen-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	470,3

ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
476	1'-[(benciloxi)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	402,3
477	1'-[2-(2,5,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	438,2
478	1'[(6-fluoro-4 <i>H</i> -1,3-benzodioxin-8-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	448,2
479	1'-alquilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	322,3
480	1'-(1-naftilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	423,3
481	1'-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	458,1
482	1'-(2,4-difluorobencil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	408,1
483	1'-(2,6-difluorobenril)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	408,3
484	1'-[(5-fenil-1,3-oxazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	439,2
485	1'-(3,5,5-trimetilhexil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	408,3
486	1'-(2-etilbutil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	366,3
487	1'-(4-metilpentil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	366,3
488	1'-(3-metoxibencil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	402,3
489	1'-(3-metilbutil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	352,2
490	1'-(3-metilbut-2-en-1-il)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	350,2
491	1'-pent-4-en-1-ilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	350,2
492	4-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il) butanenitrilo	349,1
493	1'-[4-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)bencil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	439,2
494	1'-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	416,2
495	1'-[4,4-bis(4-fluorofenil)butil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	526,2
496	1'-[(2-metilciclopropil)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	350,4
497	1'-(3-ciclopropilpropil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	364,3
498	1'-hexilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	366,3
499	1'-[(2-ciclopropil-6-hidroxi pirimidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	430,3

EJEMPLO 10.2

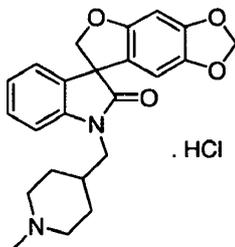
Síntesis de 1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-(bromometil)peridina-1-carboxilato de terc-butilo para reemplazar bromuro de 4-fluorobencilo, se obtuvo el compuesto del título en 67% de rendimiento como un sólido blanco con la acidificación del intermediario con 33% HBr: MS (ES+) m/z 379,3 (M + 1).

EJEMPLO 10.3

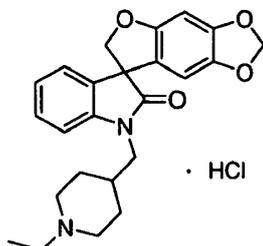
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 A una solución de 1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,19 g, 0,50 mmol) en dicloroetano (5,00 ml) se añadió formaldehído (0,10 ml, solución al 33%, 0,03 g, 1,10 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,30 g, 1,40 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20,0 ml) y se lavó con agua (2 x 20,0 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna y el producto se disolvió en diclorometano (5,00 ml) y se añadió exceso de HCl en éter. El precipitado se filtró para dar el compuesto del título en 20% de rendimiento: MS (ES+) m/z 393,3 (M + 1).

EJEMPLO 10.4

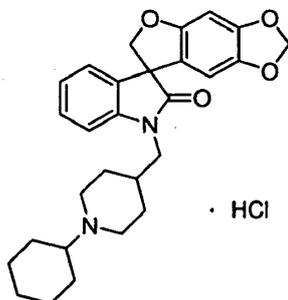
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(1-etilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando acetaldehído para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 20% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 407,3 (M + 1).

EJEMPLO 10.5

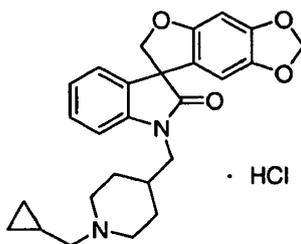
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(1-ciclohexil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando ciclohexanona para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título 24% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 461,5 (M + 1).

EJEMPLO 10.6

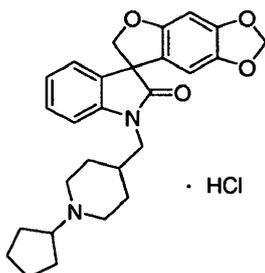
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[[1-ciclopropil]piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando ciclopropanocarbaldehído para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 14% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 433,5 (M + 1).

EJEMPLO 10.7

15 Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(1-ciclopentil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

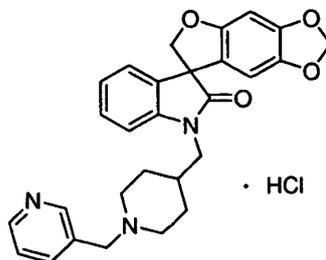


Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando ciclopentanona para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 37% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 447,3 (M + 1).

20

EJEMPLO 10.8

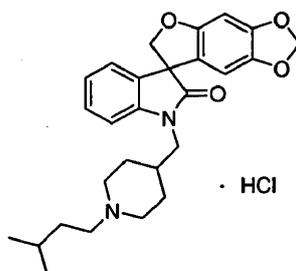
Síntesis de hidrocloruro de 1'-[[1-(piridina-3-ilmetil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando nicotinaldehído para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 11 % de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 470,4 (M + 1).

EJEMPLO 10.9

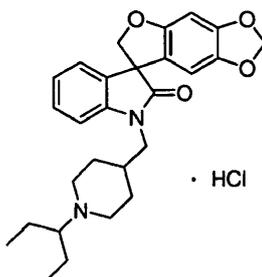
Síntesis de hidrocloruro de 1'-[[1-(3-metilbutil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-metilbutanal para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 15% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 449,5 (M + 1).

15 EJEMPLO 10.10

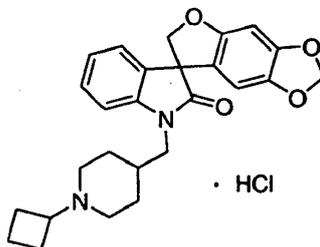
Síntesis de hidrocloruro de 1'-[[1-(1-etilpropil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 20 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando pentan-3-ona para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 17% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 449,4 (M + 1).

EJEMPLO 10.11

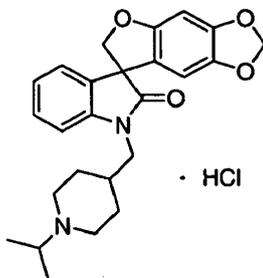
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 siguiendo el procedimiento como se describe en el EJEMPLO10,3 y haciendo variaciones no críticas utilizando ciclobutanona para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 31% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 433,4 (M + 1).

EJEMPLO 10.12

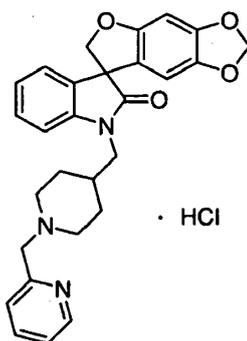
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 10 Después del procedimiento como se describe en EJEMPLO 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando acetona para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 31 % de rendimiento como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,36 (s, 1 H), 7,79-6,87 (m, 4H), 6,82-6,48 (m, 1 H), 6,38-6,15 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,67 (ABq, 2H), 4,12 (s, 1 H), 3,79-0,60 (m, 16H); MS (ES+) m/z 421,4 (M + 1).

EJEMPLO 10.13

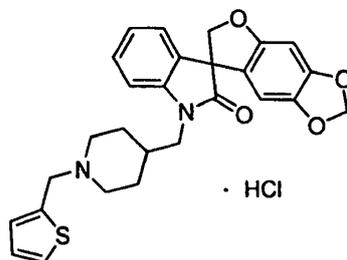
- 15 Síntesis de hidrocloreto de 1'-[[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 20 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando picolinaldehído para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 15% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 470,4 (M + 1).

EJEMPLO 10.14

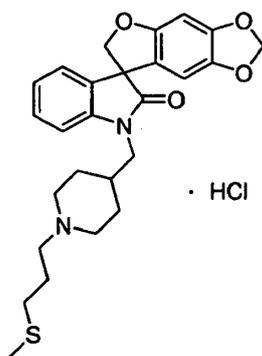
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[[1-(2-tienilmetil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando tiofeno-2-carbaldehído para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 21% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 475,3 (M + 1).

EJEMPLO 10.15

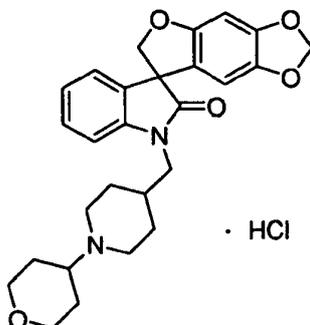
10 Síntesis de hidrocloreto de 1'-[[1-[3-(metiltio)propil]piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(metiltio)propanal para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 7% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 467,5 (M + 1).

15 EJEMPLO 10.16

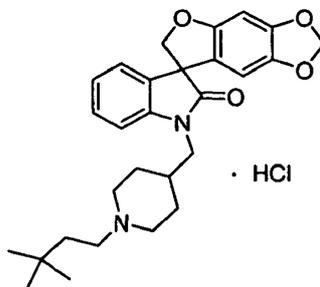
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 20 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando tetrahydro-4H-piran-4-ona para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 33% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 463,4 (M + 1).

EJEMPLO 10.17

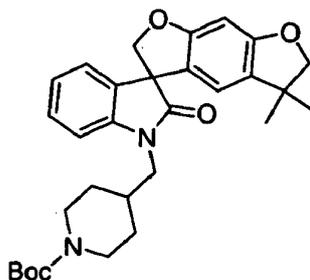
Síntesis de hidrocloreuro de 1'-[[1-(3,3-dimetilbutil)piperidin-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona de



- 5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.3, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3,3-dimetilbutanal para reemplazar formalina, se obtuvo el compuesto del título en 19% de rendimiento como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 463,5 (M + 1).

EJEMPLO 10.18

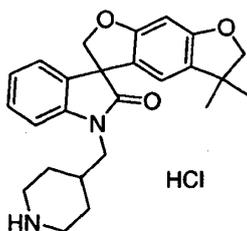
10 Síntesis de 4-[(5,5-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de



- 15 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-(tosiloximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para reemplazar bromuro de 4-fluorobencilo, se obtuvo el compuesto del título en 70% de rendimiento: mp 65-75 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (td, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,05 (t, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 4,88 (d, 1 H), 4,64 (d, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,17-4,01 (br, 2H), 3,74-3,53 (m, 2H), 2,74-2,59 (m, 2H), 2,11-1,92 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,37-1,19 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 161,3, 161,0, 54,7, 142,8, 132,6, 129,9, 128,7, 124,2, 123,3, 120,3, 116,2, 108,5, 93,4, 85,4, 80,6, 79,5, 57,7, 45,7, 41,3, 35,0, 30,0, 28,4, 27,8, 27,5; MS (ES+) m/z 527,5 (M + 23).

EJEMPLO 10.19

Síntesis de hidrocloreuro de 5,5-dimetil-1'-(piperidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona de

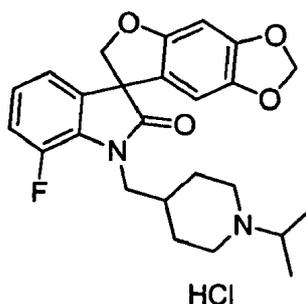


- 25 A una solución agitada de 4-[(5,5-dimetil-2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,16 m mol) en 10,0 ml de diclorometano se añadió ácido bromhídrico (0,50 ml de ácido bromhídrico ≥33% en ácido acético glacial, 1,60 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se trató con 10,0 ml de solución de hidróxido de sodio 2 N y se extrajo con diclorometano (3 x 30,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (2% metanol en acetato de etilo) para dar 5,5-dimetil-1'-(piperidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,03 g, 46%), que se trató con HCl 2,0 M en dietil éter para dar el compuesto del título: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,41 (td, 1 H), 7,25-7,12 (m, 3H), 6,43 (s, 0 1 H), 6,37 (s, 1 H), 4,87 (d, 1H), 4,72 (d, 1 H), 4,23 (s, 2H), 3,80 (d, 2H), 3,51-3,38 (m, 2H), 3,11-2,94 (m, 2H), 2,39-2,19 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,67-1,49 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) S 181,4, 163,9, 163,4, 144,7, 34,7, 132,3, 131,0, 125,9, 125,8, 122,6, 118,4, 111,3, 94,9, 87,4, 82,6, 60,2, 46,7, 45,7, 45,6, 43,3, 34,6, 28,8, 28,7, 28,6; MS (ES+) m/z 405,4 (M + 1).

EJEMPLO 10.20

10 Síntesis de hidrocloruro de 7'-fluoro-1'-[(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

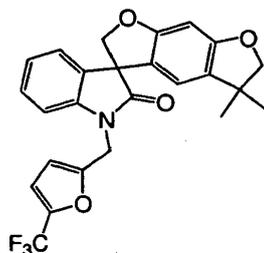


1. A. Después del procedimiento como se describe en los EJEMPLOS 10.18 y 10.19, y haciendo variaciones no críticas utilizando 7'-fluoroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 7'-fluoro-1'-[(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2-,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona y se utilizó en la siguiente etapa.

2. B. A una solución agitada de 7'-fluoro-1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (120 mg, 0,28 mmol) y trietilamina (3,9 ml, 0,028 mmol) en 5,00 ml de diclorometano se añadió acetona (4,1 ml, 0,56 mmol) seguido con triacetoxiborohidruro de sodio (124 mg, 0,56 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se desactivó con agua (10,0 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en columna (2% metanol en acetato de etilo/hexano) para dar 7'-fluoro-1'-[(1-isopropilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (85 mg, 69%) como un sólido blanco, que se trató con HCl 2,0 M en dietil éter para dar el compuesto del título: mp 157-160 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,22-7,05 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,21 (s, 1 H), 5,86 (s, 2H), 4,83 (d, 1H), 4,68 (d, 1 H), 3,95-3,77 (m, 2H), 3,55-3,42 (m, 3H), 3,12-2,96 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 1 H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,76-1,52 (m, 2H), 1,34 (d, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) S 179,7, 157,6, 150,6, 150,4, 147,1, 143,9, 136,6, 125,8, 121,2, 120,3, 118,0, 103,9, 103,0, 94,3, 81,8, 60,1, 59,7, 47,6, 35,33, 35,30, 28,6, 28,5, 16,98, 16,96; MS (ES+) m/z 439,27 (M + 1).

EJEMPLO 10.21

Síntesis de 5,5-dimetil-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

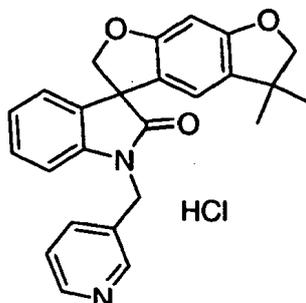


35 A una solución de 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,09 g, 0,29 mmol) en 2-butanona (10,0 ml) se añadió 2-bromometil-5-(trifluorometil)furano (0,08 g, 0,35 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,19 g, 0,58 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/5) para dar el compuesto del título (0,06 g, 45%): mp 155-160 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (t, 1 H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (t, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 6,73 (t, 1 H), 6,42-6,37 (m, 2H), 6,30 (s, 1 H), 5,08 (d, 1 H),

4,94-4,84 (m, 2H), 4,65 (d, 1 H), 4,18 (s, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,5, 161,2, 161,0, 152,0, 141,4, 132,5, 130,1, 128,8, 124,2, 123,8, 120,1, 116,4, 112,6, 109,3, 108,7, 93,4, 85,5, 80,6, 57,7, 41,4, 36,9, 27,6, 27,5; MS (ES+) m/z 456,5 (M + 1).

EJEMPLO 10.22

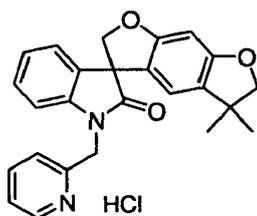
5 Síntesis de hidrocloreto de 5,5-dimetil-1'-(piridin-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 A una solución de 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,08 g, 0,26 mmol) en DMF (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,03 g, 0,78 mmol) lentamente a 0 °C. Después de 30 minutos, se añadió hidrobromuro de 3-(bromometil)-piridina (0,10 g, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se desactivó con cloruro de amonio saturado (10,0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 2/1) para dar 5,5-dimetil-1'-(piridin-3-ilmetil)-5,6 dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona como un sólido blanco (0,05 g, 48%), que se trató con HCl 2,0 M en dietil éter para dar el compuesto del título: mp 124-126 °C; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (br, 1 H), 8,82 (br, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 7,3 (t, 1 H), 7,32 (td, 1 H), 7,23-7,17 (m, 1 H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,32 (s, 1 H), 5,35-5,14 (m, 2H), 4,93-4,84 (m, 1 H), 4,74 (d, 1H), 4,18 (s, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,14 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 178,9, 161,6, 161,1, 145,4, 141,3, 141,1, 132,5, 130,1, 128,8, 124,0, 123,9, 120,1, 116,2, 108,8, 92,6, 85,1, 80,2, 57,8, 41,0, 40,5, 26,5, 26,4; MS (ES+) m/z 399,5 (M+1).

EJEMPLO 10.23

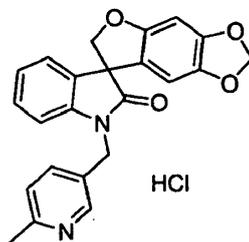
20 Síntesis de hidrocloreto de 5,5-dimetil-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



25 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.22, y haciendo variaciones no críticas utilizando hidrobromuro de 2-(bromometil)-piridina para reemplazar hidrobromuro de 3-(bromometil)-piridina, se obtuvo el compuesto del título (45%): mp 145-147°C; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (dd, 1 H), 8,56 (td, 1 H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,37 (td, 1 H), 7,31-7,25 (m, 1 H), 7,24-7,16 (m, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,55 (s, 1H), 6,37 (s, 1 H), 5,52 (d, 1 H), 5,38 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,79 (d, 1 H), 4,23 (s, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,20 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 177,4, 160,0, 159,6, 150,3, 144,7, 141,0, 139,7, 131,0, 128,6, 127,2, 124,3, 123,7, 122,6, 122,4, 118,5, 114,8, 107,2, 91,0, 83,6, 78,7, 56,3, 40,1, 39,4, 24,9, 24,8; MS (ES+) m/z 399,5 (M + 1).

EJEMPLO 10.24

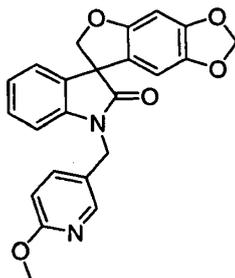
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(6-metilpiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-metilbencenosulfonato de (6-metilpiridin-3-il)metilo para reemplazar 2-bromometil-5-(triflorometil)furano, y espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-[(6-metilpiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (56%), que se trató con HCl 2,0 M en dietil éter para dar el compuesto del título: ^1H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,77 (s, 1H), 8,46 (dd, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,24-7,09 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,93-4,85 (m, 1 H), 4,71 (d, 1 H), 2,77 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 180,0, 157,6, 155,1, 150,6, 146,6, 143,8, 142,7, 141,2, 135,7, 133,5, 130,3, 129,5, 125,3, 125,2, 120,5, 110,3, 103,8, 103,0, 94,3, 81,5, 59,7, 41,5, 19,5; MS (ES+) *m/z* 387,4 (M + 1).

EJEMPLO 10.25

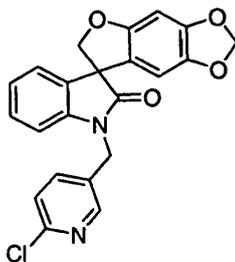
Síntesis de 1'-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-metilbencenosulfonato de (6-metoxipiridin-3-il)metilo para reemplazar 2-bromometil-5-(triflorometil)furano, y espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (45%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,26-7,12 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,89-5,82 (m, 2H), 5,00-4,90 (m, 2H), 4,76 (d, 1H), 4,65 (d, 1 H), 3,93 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 163,7, 155,9, 149,0, 145,3, 142,4, 141,6, 138,9, 132,2, 129,0, 124,4, 124,1, 123,7, 119,2, 111,7, 109,0, 102,9, 101,5, 93,7, 80,4, 58,2, 53,9, 41,1; MS (ES+) *m/z* 403,2 (M + 1).

EJEMPLO 10.26

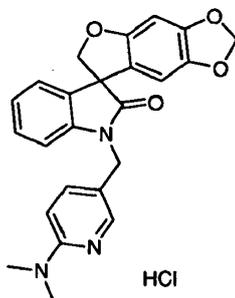
Síntesis de 1'-[(6-cloropiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Seguendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2-cloro-5-(clorometil)piridina para reemplazar 2-bromometil-5-(triflorometil)furano, y espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (69%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, 1H), 7,63 (dd, 1 H), 7,34-7,14 (m, 3H), 7,05 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,89-5,84 (m, 2H), 5,07-4,78 (m, 3H), 4,66 (d, 1H); MS (ES+) *m/z* 407,3 (M+1).

EJEMPLO 10.27

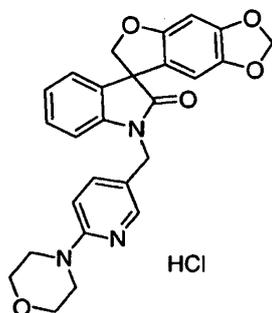
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[[6-(dimetilamino)piridin-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 A un tubo sellado se añadió 1'-((6-cloropiridin-3-il)metil)-6 H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona (0,10 g, 0,25 mmol) y dimetilamina (2,00 ml de solución de THF 2 M, 4,00 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/2) para dar
- 10 1'-[[6-(dimetilamino)piridin-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona como un sólido blanco (50 mg, 48%), que se trató con HCl 2,0 M en dietil éter para dar el compuesto del título: mp 146-150 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,36 (td, 1H), 7,25-7,12 (m, 4H), 6,57 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,07-4,87 (m, 3H), 4,72 (d, 1H), 3,27 (s, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 179,9, 157,6, 154,6, 150,5, 143,8, 143,4, 142,9, 137,7, 133,5, 130,2, 125,1, 121,8, 120,6, 113,2, 110,4, 103,7, 103,0, 94,3, 81,4, 59,7, 41,1, 39,5; MS (ES+) m/z 416,5 (M + 1).

15 EJEMPLO 10.28

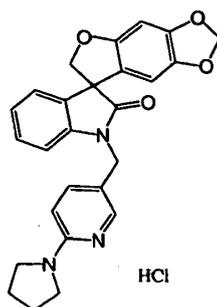
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 20 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.27, y haciendo variaciones no críticas utilizando morfolina para reemplazar solución de dimetilamina, se obtuvo el compuesto del título (52%): mp 185-200 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,13-8,04 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,26-7,14 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 5,10-4,87 (m, 3H), 4,72 (d, 1H), 3,91-3,84 (m, 4H), 3,73-3,67 (m, 4H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 180,0, 157,6, 153,7, 150,5, 145,1, 143,8, 142,8, 136,3, 133,5, 130,3, 125,2, 125,1, 123,6, 120,6, 114,6, 110,4, 103,7, 103,0, 94,3, 81,5, 66,7, 59,7, 47,2, 40,9; MS (ES+) m/z 458,5 (M + 1).

EJEMPLO 10.29

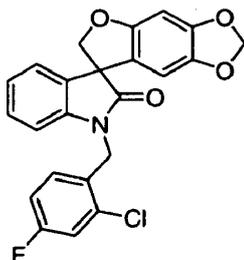
- 25 Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.27, y haciendo variaciones no críticas utilizando pirrolidina para reemplazar solución de dimetilamina, se obtuvo el compuesto del título (45%): mp 160-165 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,99-7,91 (m, 2H), 7,33 (td, 1 H), 7,22-7,06 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 6,05 (s, 1 H), 5,86 (s, 2H), 5,04-4,82 (m, 3H), 4,68 (d, 1H), 3,57 (t, 4H), 2,13 (t, 4H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 177,0, 154,6, 148,0, 147,6, 141,1, 140,8, 139,9, 132,5, 130,5, 127,3, 122,2, 118,8, 117,6, 112,0, 107,4, 100,7, 100,0, 91,3, 78,5, 56,7, 38,0, 23,2; MS (ES+) m/z 442,2 (M + 1).

EJEMPLO 10.30

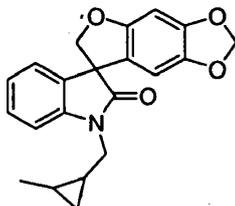
Síntesis de 1'-(2-cloro-4-fluorobencil)espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorobenceno para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (54%) como un sólido blanco: mp 174-175 °C; MS (ES+) m/z 424,2 (M + 1).

15 EJEMPLO 10.31

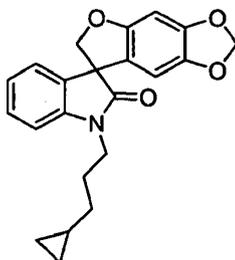
Síntesis de 1'-(2-metilciclopropil)metil]espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-2-metilciclopropano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (37%) como un sólido blanco: MS (ES+) m/z 350,3 (M+1).

EJEMPLO 10.32

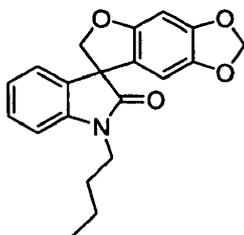
Síntesis de 1'-(3-ciclopropilpropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y (3-bromopropil)ciclopropano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (51%) como un sólido blanco: mp 111-113 °C; MS (ES+) m/z 364,3 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 10.33

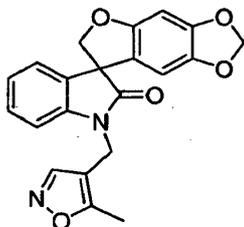
Síntesis de 1'-butilspiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-bromobutano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (62%) como un sólido blanco: mp 119-120 °C; MS (ES+) m/z 338,3 (M + 1).

EJEMPLO 10.34

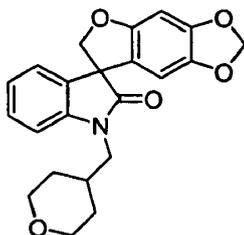
- 10 Síntesis de 1'-[(5-metilisoxazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-(bromometil)-5-metilisoxazol para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (25%) como un sólido blanco: mp 159-161 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39-6,91 (m, 4H), 6,50 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,94 (d, 1 H), 5,85 (ABq, 2H), 4,95 (ABq, 2H), 4,78 (ABq, 2H), 2,37 (s, 3H); MS (ES+) m/z 377,3 (M + 1).

EJEMPLO 10.35

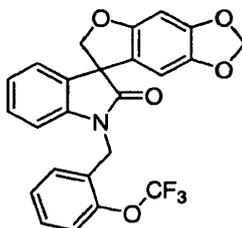
Síntesis de 1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-(bromometil)tetrahydro-2H-piran para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (25%) como un sólido blanco: mp 142-144 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34-6,85 (m, 4H), 6,50 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,85 (ABq, 2H), 4,76 (ABq, 2H), 4,18-3,86 (m, 2H), 3,63 (ddd, 2H), 3,34 (t, 2H), 2,38-1,92 (m, 1 H), 1,70-1,36 (m, 4H); MS (ES+) m/z 380,3 (M + 1).
- 25

EJEMPLO 10.36

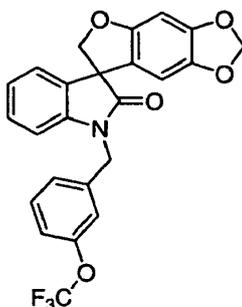
Síntesis de 1'[2-(trifluorometoxi)bencil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-2-(trifluorometoxi)benceno para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (77%) como un sólido blanco: mp 130-135 °C; MS (ES+) m/z 456,3 (M + 1).

EJEMPLO 10.37

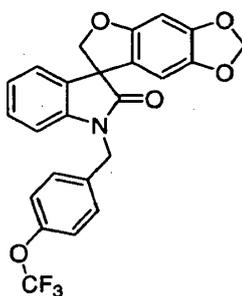
- 10 Síntesis de 1'[3-(trifluorometoxi)bencil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-3-(trifluorometoxi)benceno para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (65%) como un sólido blanco: mp 88-91 °C; MS (ES+) m/z 456,3 (M + 1).

EJEMPLO 10.38

Síntesis de 1'[4-(trifluorometoxi)bencil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

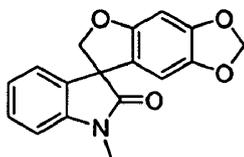


- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (50%) como un sólido blanco: mp 99-101 °C; MS (ES+) m/z 456,3 (M + 1).

25

EJEMPLO 10.39

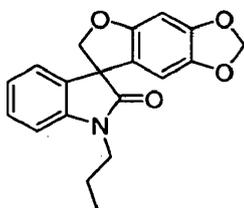
Síntesis de 1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y yodometano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (72%) como un sólido blanco: mp 142-144 °C; MS (ES+) m/z 296,2 (M + 1).

EJEMPLO 10.40

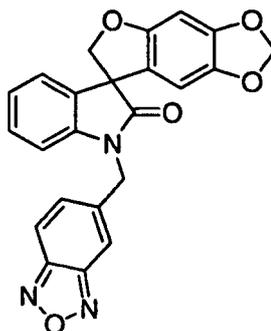
- 10 Síntesis de 1'-propilespiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-bromopropano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (64%) como un sólido blanco: mp 158-160 °C; MS (ES+) m/z 324,4 (M + 1).

EJEMPLO 10.41

Síntesis de 1'-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

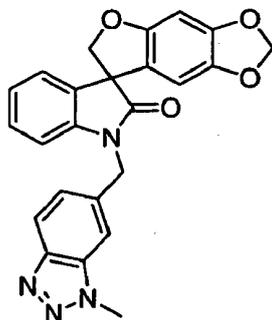


- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 5-(bromometil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (17%) como un sólido blanco: mp 163-165 °C; MS (ES+) m/z 414,4 (M + 1).

25

EJEMPLO 10.42

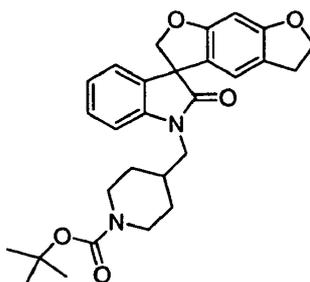
Síntesis de 1'-[(1-metil-1H-benzotriazol-6-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 6-(bromometil)-1-metil-1H-benzotriazol para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (17%) como un sólido blanco: mp 230-235 °C; MS (ES+) *m/z* 427,3 (M + 1).

EJEMPLO 10.43

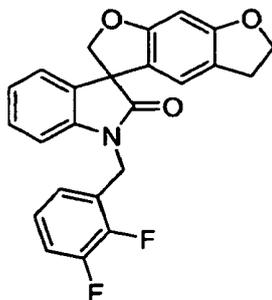
- 10 Síntesis de 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-(bromometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (58%) como un sólido blanco: mp 96-98°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84-6,85 (m, 4H), 6,40 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,68 (ABq, 2H), 4,46 (t, 2H), 4,06-3,73 (m, 2H), 3,68-3,45 (m, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,04-1,82 (m, 1H), 1,76-0,66 (m, 13H); MS (ES+) *m/z* 477,4 (M + 1).

EJEMPLO 10.44

Síntesis de 1'-(2,3-difluorobencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

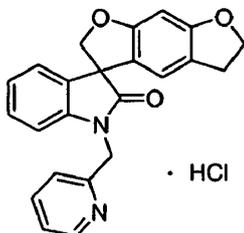


- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (67%) como un sólido blanco: mp 156-158 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50-6,85 (m, 7H), 6,43 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,01 (q, 2H),

4,75 (dd, 2H), 4,46 (t, 2H), 2,92 (t, 2H); MS (ES+) m/z 406,2 (M + 1).

EJEMPLO 10.45

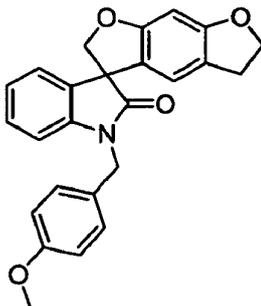
Síntesis de hidrocloreto de 1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo
- 10 1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]2'(1'H)-ona (27%) como un sólido blanco, que se trató en CH₂Cl₂ con exceso de HCl en éter para dar el compuesto del título: mp 208-210 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78-8,53 (m, 1 H), 8,05 (t, 1 H), 7,64-7,47 (m, 2H), 7,30-6,92 (m, 4H), 6,59 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,24-5,06 (m, 2H), 4,78 (ABq, 2H), 4,46 (t, 2H), 2,94 (t, 2H); MS (ES+) m/z 371,4 (M + 1).

EJEMPLO 10.46

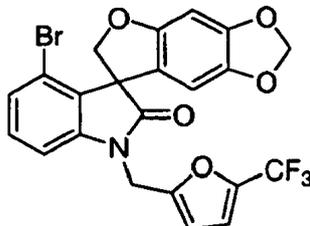
Síntesis de 1'-(4-metoxibencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (56%) como un sólido
- 20 blanco: mp 120-121 °C; MS (ES+) m/z 400,2 (M + 1).

EJEMPLO 10.47

Síntesis de 4'-bromo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

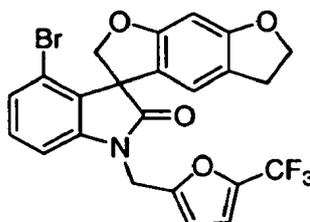


- 25 A una solución de 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,48 g, 1,33 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,00 ml) se añadió hidruro de sodio (0,08 g, 1,98 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) en un porción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas seguido por la adición de una solución de 2-(bromometil)-5-trifluorometil)furano en N,N-dimetilformamida (1,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se desactivó mediante la adición lenta de agua (5,00 ml). La mezcla de
- 30 reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 20,0 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (35%) para suministrar el compuesto del título (0,46 g, 69%) como un sólido

incoloro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,22-7,14 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,86 (dd, 2H), 4,94 (ABq, 2H), 4,92 (ABq, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,0, 157,2, 151,6, 151,5, 149,3, 143,4, 142,2, 130,5, 127,8, 129,6, 120,1, 116,0, 112,7, 109,5, 107,9, 102,5, 101,6, 93,3, 77,1, 59,6, 37,1; MS (ES+) m/z 508,2 (M + 2).

5 EJEMPLO 10.48

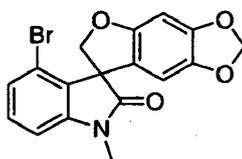
Síntesis de 4'-bromo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4'-bromo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (76%) como un sólido incoloro: mp 182-184 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,21-7,11 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,53 (t, 2H), 2,98 (t, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,3, 162,4, 162,2, 151,5, 143,4, 130,2, 127,7, 120,5, 120,0, 119,7, 118,4, 117,0, 112,7, 112,6, 109,5, 107,8, 92,9, 77,1, 72,4, 59,1, 37,0, 28,9; MS (ES+) m/z 506,3 (M + 1).

EJEMPLO 10.49

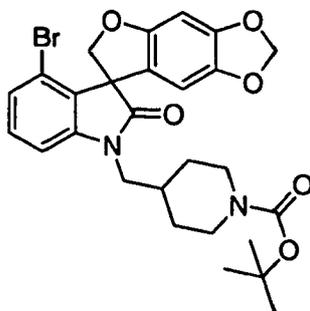
Síntesis de 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando yodometano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (79%) como un sólido incoloro: mp 155-157 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,86 (dd, 2H), 4,90 (ABq, 2H), 3,25 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,3, 157,2, 149,2, 145,1, 142,0, 130,4, 129,9, 127,3, 119,9, 116,3, 107,3, 102,7, 101,5, 93,3, 77,3, 59,7, 26,9; MS (ES+) m/z 376,4 (M + 2).

EJEMPLO 10.50

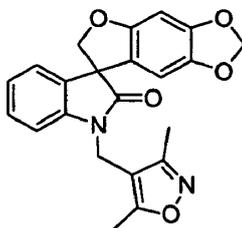
25 Síntesis de 4-[(4'-bromo-2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (43%) como un sólido incoloro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (d, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,87 (d, 2H), 4,89 (ABq, 2H), 4,11 (d, 2H), 3,73-3,42 (m, 3H), 2,66 (t, 2H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,43 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,6, 157,3, 154,7, 149,2, 144,8, 142,1, 130,3, 129,8, 127,3, 120,2, 116,3, 107,6, 102,4, 101,6, 93,4, 79,6, 77,2, 59,6, 46,1, 43,4, 34,9, 28,4; MS (ES+) m/z 581,4 (M + 23), 579,4 (M + 23), 503,3 (M - 57), 501,3 (M - 57).

EJEMPLO 10.51

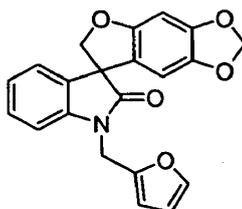
Síntesis de 1'-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-(clorometil)-3,5-dimetilisoxazol para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (35%) como un sólido incoloro: mp 165-167 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (t, 1 H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (t, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 6,50 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,85 (d, 2H), 4,75 (ABq, 2H), 4,67 (ABq, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 167,1, 159,1, 156,1, 149,1, 142,4, 141,7, 131,8, 129,0, 124,3, 123,8, 118,9, 108,8, 108,6, 102,9, 101,6, 93,8, 80,6, 58,2, 33,3, 11,5, 10,7; MS (ES+) m/z 391,3 (M + 1).
- 10

EJEMPLO 10.52

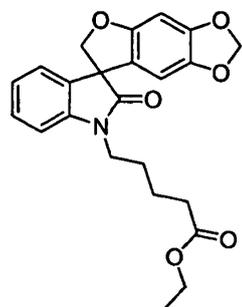
Síntesis de 1'-(2-furilmetil)espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 2-clorometilfurano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, el compuesto del título (40%) como un sólido incoloro: mp 110-112 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,33 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,50 (s, 1 H), 6,34-6,31 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,85 (dd, 2H), 4,92 (ABq, 2H), 4,79 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,1, 155,9, 149,0, 148,9, 142,6, 142,3, 141,8, 132,2, 128,9, 123,8, 123,5, 119,5, 110,6, 109,3, 108,7, 103,1, 101,5, 93,6, 80,4, 58,2, 37,1; MS (ES+) m/z 362,5 (M+1).
- 20

EJEMPLO 10.53

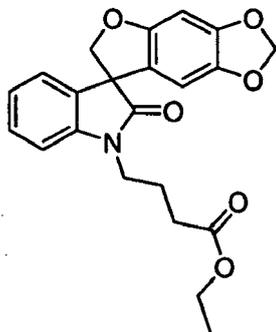
Síntesis de 5-(2'-oxoespiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2')-il)pentanoato de etilo



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 5-bromovalerato de etilo para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (62%) as un material gomoso: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 (d, 2H), 4,76 (ABq, 2H), 4,07 (q, 2H), 3,87- 3,65 (m, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,80-1,64 (m, 4H), 1,20 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 173,1, 155,9, 148,8, 142,3, 142,2, 132,5, 128,9, 124,04, 123,3, 119,5, 108,6, 103,0, 101,5, 93,6, 80,5, 60,4, 58,2, 39,9, 33,7, 26,8, 22,2, 14,2; MS (ES+) m/z 432,09 (M + 23).
- 30

EJEMPLO 10.54

Síntesis de 4-(2'-oxoespiro[furo[2,3-[1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2')-il]butanoato de etilo

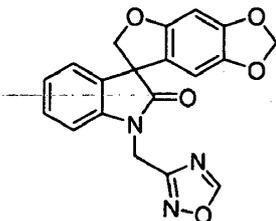


5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-[1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-[1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-bromobutirato de etilo para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (80%) como un material gomoso: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,84 (d, 2H), 4,76 (ABq, 2H), 4,11 (q, 2H), 3,88-3,71 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,03 (t, 2H), 1,21 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 172,8, 156,0, 148,9, 142,4, 142,2, 132,4, 129,0, 124,0, 123,3, 119,4, 108,7, 103,0, 101,5, 93,6, 80,5, 60,7, 58,2, 39,6, 31,2, 22,6, 14,3; MS (ES+) m/z 418,08 (M + 23), 396,1 (M + 1).

10

EJEMPLO 10.55

Síntesis de 1'-(1,2,4-oxadiazol-3-ilmetil)espiro[furo[2,3-[1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

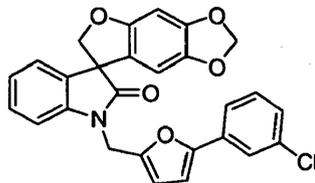


15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-[1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-[1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (36%) como un sólido incoloro: mp 160-162 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (dt, 1H), 7,20-7,13 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,86 (dd, 2H), 4,78 (ABq, 2H), 4,68 (s, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 176,7, 156,0, 149,3, 142,5, 139,6, 131,6, 129,4, 124,8, 124,5, 118,4, 113,6, 108,7, 103,0, 101,7, 93,7, 80,3, 58,2, 29,7, 28,0; MS (ES+) m/z 365,2 (M + 1).

20

EJEMPLO 10.56

Síntesis de 1'-[5-(3-clorofenil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-[1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

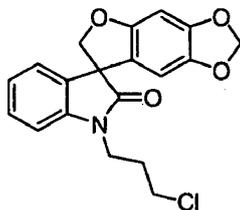


25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-[1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-[1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 2-(clorometil)-5-[3-clorofenil]furano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (22%) como un sólido incoloro: mp 205-207 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (t, 1H), 7,46 (dt, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,84 (dd, 2H), 4,98 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 155,9, 152,5, 149,2, 148,9, 142,4, 141,7, 134,8, 132,1, 132,0, 130,1, 128,9, 127,5, 124,0, 123,7, 123,6, 121,7, 119,4, 110,8, 109,2, 106,9, 103,0, 101,5, 93,6, 80,4, 58,2, 37,3; MS (ES+) m/z 472,2 (M+1).

30

EJEMPLO 10.57

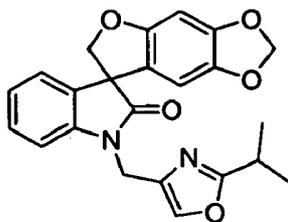
Síntesis de 1'-(3-cloropropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-bromo-3-cloropropano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (22%) como un sólido incoloro: mp 144-146 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (dt, 1 H), 7,14-7,12 (m, 2H), 7,01 (t, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,89 (s, 2H), 4,68 (ABq, 2H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 2,06 (t, 1 H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 177,2, 155,8, 148,7, 142,9, 142,2, 132,4, 129,3, 124,1, 123,3, 120,3, 109,3, 103,6, 101,7, 80,3, 57,8, 43,4, 30,6; MS(ES+) m/z 358,2 (M + 1).

EJEMPLO 10.58

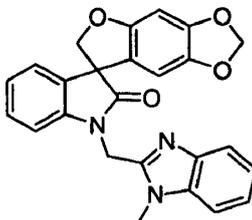
Síntesis de 1'-(2-isopropil-1,3-oxazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-clorometil-2-isopropiloxazol para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (22%) como un sólido incoloro: mp 118-120 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (s, 1 H), 7,24 (t, 1H), 7,13 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 6,98 (t, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,26 (s, 1H), 5,88 (d, 2H), 4,85 (d, 1 H), 4,77 (d, 1 H), 4,71-4,66 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 1H), 1,18 (dd, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176,9, 169,1, 155,6, 148,7, 142,4, 142,2, 136,8, 135,2, 132,4, 129,2, 123,9, 123,4, 120,5, 109,9, 103,6, 101,9, 93,7, 79,9, 57,9, 36,2, 28,1, 20,7, 20,6; MS (ES+) m/z 405,2 (M + 1).

EJEMPLO 10.59

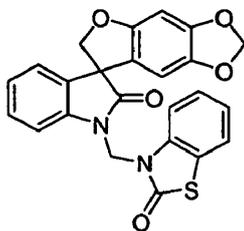
Síntesis de 1'-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 2-(bromometil)-1-metil-1H-benzimidazol para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (22%) como un sólido incoloro: mp >250 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,54 (t, 1 H), 7,39 (t, 1H), 7,30-7,24 (m, 1 H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,63 (s, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,44 (d, 1H), 6,11 (s, 1 H), 5,83 (d, 2H), 4,99 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 155,9, 150,6, 149,6, 148,9, 142,3, 141,7, 132,1, 131,8, 129,8, 128,9, 127,9, 126,8, 126,7, 126,6, 123,9, 123,6, 119,4, 111,0, 110,9, 110,6, 109,3, 103,1, 101,5, 93,6, 80,4, 58,2, 37,3; MS (ES+) m/z 506,3 (M+1).

EJEMPLO 10.60

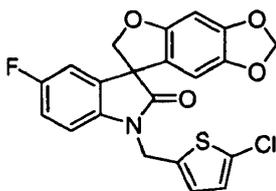
Síntesis de 1'-[(2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 3-(bromometil)-benzo[d]tiazol-2(3H)-ona para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (31%) como un sólido incoloro:
 10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,67 (d, 1 H), 7,41 (d, 1H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,05 (t, 1 H), 6,68 (s, 1H), 5,94-5,85 (m, 5H), 4,69 (td, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 178,1, 170,6, 155,9, 148,9, 142,2, 141,0, 136,1, 131,8, 129,6, 127,3, 124,5, 124,4, 124,3, 123,7, 121,5, 119,8, 112,1, 110,0, 103,4, 101,9, 93,8, 80,3, 58,3, 47,9; MS (ES+) m/z 467,2 (M + 23).

EJEMPLO 10.61

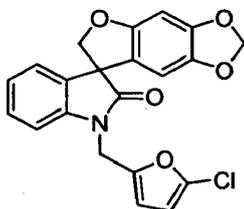
Síntesis de 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5'-fluoroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5'-fluoroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 5-cloro-2-(clorometil)tiofeno para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (76%) como un sólido incoloro: mp 142-144 °C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,22-7,17 (m, 1 H), 7,14-7,13 (m, 1 H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,96 (d, 1 H),
 20 6,68 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,91 (d, 2H), 5,02 (ABq, 2H), 4,73 (ABq, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,9, 161,0, 157,8, 156,0, 149,0, 142,2, 138,3, 138,2 (d, $4J_{\text{CF}} = 7,0$ Hz) 133,6 (d, $3J_{\text{CF}} = 33$ Hz), 128,3, 127,8, 127,1, 119,5, 115,6 (d, $1J_{\text{CF}} = 93$ Hz), 112,5 (d, $1J_{\text{CF}} = 100$ Hz), 110,8 (d, $3J_{\text{CF}} = 32$ Hz), 103,2, 102,0, 93,9, 79,8, 58,2 (d, $4J_{\text{CF}} = 7,0$ Hz), 39,0; MS (ES+) m/z 430,1 (M + 1).

EJEMPLO 10.62

25 Síntesis de 1'-[(5-cloro-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución enfriada con hielo de (5-cloro-2-furil)metanol (2,03 g, 15,3 mmol) en diclorometano anhidro (50,0 ml) se añadió trietilamina (4,64 g, 45,9 mmol) seguido por cloruro de tionilo (3,64 g, 30,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se desactivó con cloruro de amonio saturado (25,0 ml). Después de que la capa acuosa se separó, la capa orgánica se lavó con HCl acuoso al 10% (20,0 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar 5-cloro-2-clorometilfurano como un aceite amarillo. Una solución de este aceite en N,N-dimetilformamida anhidra (3,00 ml) se añadió directamente sin ninguna purificación adicional a una mezcla de espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,84 g, 3,00 mmol) y hidróxido de sodio (0,48 g, 12,0 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (9,00 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente seguido por la adición de cloruro de amonio saturado (5,0). se eliminó N,N-dimetilformamida en vacío elevado. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl acuoso al 10% (25,0 ml),
 30
 35

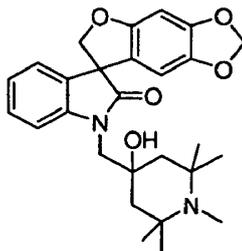
salmuera (25,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo marrón se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (35%) para suministrar el compuesto del título (0,74 g, 62%) como un sólido incoloro: mp 148-150 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29 (t, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,89 (d, 2H), 4,89 (ABq, 2H), 4,72 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176,9 155,8 149,7, 148,8, 142,2, 142,1, 134,8, 132,1, 129,3 124,1, 123,7 120,2, 112,0, 109,9, 108,2 103,2, 101,9, 93,8, 80,0, 57,9 37,0; MS (ES+) m/z 396 (M + 1).

EJEMPLO 10.63

Síntesis

de

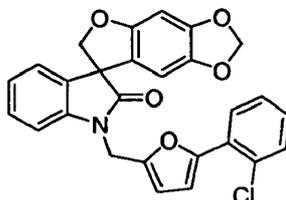
1'-[(4-hidroxi-1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Si siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.62, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5,5,6,7-pentametil-1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano para reemplazar (5-cloro-2-furil)metanol, se obtuvo el compuesto del título (70%) como un sólido incoloro: mp 210-214 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29 (d, 1 H), 7,24 (t, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,01 (t, 1H), 6,66 (s, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 5,90 (d, 2H), 5,20 (br, 1 H), 4,70 (ABq, 2H), 3,57 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,01-1,83 (m, 4H), 1,45 (s, 6H), 1,34 (s, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 178,5, 156,0, 148,7, 144,5, 142,2, 132,3, 128,9, 123,8, 123,2, 120,3, 110,9, 104,1, 101,9, 93,7, 80,9, 71,6, 65,3, 57,8, 52,6, 30,2, 28,7, 22,1; MS (ES+) m/z 465,4 (M+1).

EJEMPLO 10.64

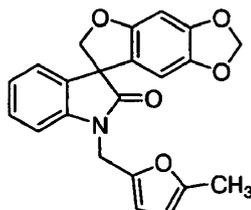
Síntesis de 1'-[[5-(2-clorofenil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Si siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.62, y haciendo variaciones no críticas utilizando [5-(2-clorofenil)-2-furil]metanol para reemplazar (5-cloro-2-furil)metanol, se obtuvo el compuesto del título (48%) como un sólido incoloro: mp 148-150 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, 1 H), 7,39 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,24 (d, 1 H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 4,99 (ABq, 2H), 4,78 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 155,9, 150,3, 149,0, 148,6, 142,4, 141,8, 132,1, 130,8, 130,0, 128,9, 128,7, 128,2, 127,7, 126,9, 123,9, 123,6, 119,4, 111,8, 110,7, 109,2, 103,1, 101,5, 93,6, 80,4, 58,2, 37,3; MS (ES+) m/z 472,2 (M + 1).

EJEMPLO 10.65

Síntesis de 1'-[(5-metil-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

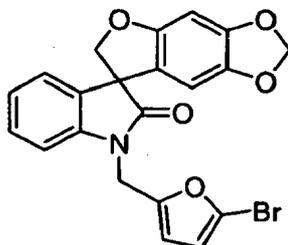


Si siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.62, y haciendo variaciones no críticas utilizando (5-metil-2-furil)metanol para reemplazar (5-cloro-2-furil)metanol, se obtuvo el compuesto del título (70%) como un sólido incoloro: m 117-119 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,26 (t, 1 H), 7,12 (t, 2H), 6,99 (t, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,32 (d, 1H), 6,07 (s, 1 H), 5,97 (d, 1H), 5,89 (d, 2H), 4,84 (ABq, 2H), 4,72 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176,8, 155,7, 151,9 148,8, 147,7, 142,3, 142,2, 132,1, 129,2, 124,0, 123,5, 120,4, 110,1, 110,0, 107,0, 103,2, 101,9,

93,8, 79,9, 57,9, 37,2, 13,7; MS (ES+) m/z 376 (M + 1).

EJEMPLO 10.66

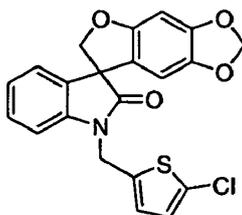
Síntesis de 1'-[(5-bromo-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.62, y haciendo variaciones no críticas utilizando (5-bromo-2-furil)metanol para reemplazar (5-cloro-2-furil)metanol, se obtuvo el compuesto del título (76%) como sólido incoloro: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,29 (s, 1 H), 7,69 (dt, 1 H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,04 (d, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,71 (d, 1H), 6,02 (s, 1 H), 4,91 (ABq, 2H), 4,47 (t, 2H), 3,08 (t, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,9, 160,4, 156,3, 153,8, 149,7, 146,1, 137,5, 130,9, 130,8, 126,5, 125,8, 123,1, 121,5, 118,8, 116,4, 108,3, 96,7, 76,6, 71,9, 45,7, 29,1; MS (ES+) m/z 440,1 (M + 1), 442,1 (M + 1).

EJEMPLO 10.67

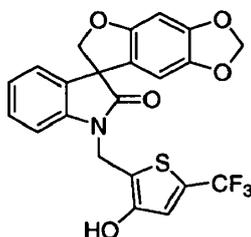
Síntesis de 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.62, y haciendo variaciones no críticas utilizando (5-cloro-2-tienil)metanol para reemplazar (5-cloro-2-furil)metanol, se obtuvo el compuesto del título (77%) como un sólido incoloro: mp 145-146 °C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,28 (t, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,95 (d, 1 H), 6,67 (s, 1H), 6,09 (s, 1 H), 5,89 (d, 2H), 5,02 (ABq, 2H), 4,71 (ABq, 2H); MS (ES+) m/z 411,9 (M+1).

EJEMPLO 10.68

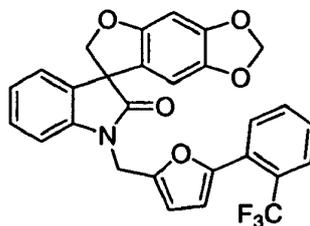
- 20 Síntesis de 1'-[[3-hidroxi-5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.62, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2-(hidroximetil)-5-(trifluorometil)tiofeno-3-ol para reemplazar (5-cloro-2-furil)metanol, se obtuvo el compuesto del título (48%) como un sólido incoloro: mp 225-227 °C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,4 (s, 1H), 7,29 (dt, 1H), 7,16-7,10 (m, 3H), 7,01 (dt, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,89 (d, 2H), 4,94 (ABq, 2H), 4,70 (ABq, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,9, 155,8, 152,3, 148,9, 142,2, 141,9, 132,1, 129,4, 125,9, 125,4, 124,5, 124,2, 123,8, 122,6, 120,9, 120,0, 116,5, 109,5, 103,3, 101,9, 93,8, 80,2, 57,9, 34,9; MS (ES+) m/z 460,38 (M - 1).

EJEMPLO 10.69

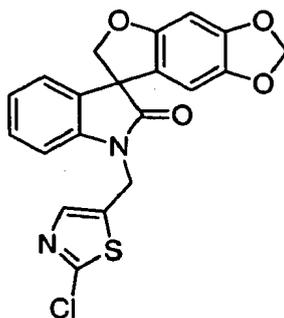
Síntesis de 1'-((5-(2-trifluorometil)fenil)furan-2-il)metil)-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indolin]-2'-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.62, y haciendo variaciones no críticas utilizando {5-[2-(trifluorometil)fenil]-2-furil}metanol para reemplazar (5-cloro-2-furil)metanol, se obtuvo el compuesto del título (28%) como un sólido incoloro: mp 124-126 °C.; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,83 (d, 2H), 4,99 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H); ¹³CRMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2,155,9,150,6,149,6,148,9,142,3,141,7,132,1, 131,8, 129,8, 128,9, 127,9, 126,8, 126,7, 126,6, 123,9, 123,6, 119,4, 111,0, 110,9, 110,6, 109,3, 103,1, 101,5, 93,6, 80,4, 58,2, 37,3; MS (ES+) m/z 506,27 (M + 1).

EJEMPLO 10.70

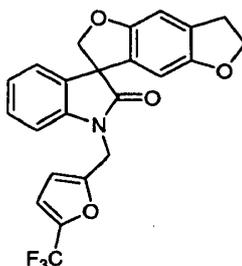
Síntesis de 1'[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 A una solución de (2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metanol (0,30 g, 2,00 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20,0 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,50 g, 4,20 mmol) seguido por trietilamina (0,40 g, 4,00 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 hora y temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (50,0 ml) y se extrajo con agua (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en metil-etilcetona(10,0 ml) seguido por las adiciones de espiro[furo[2 f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,36 g, 2,00 mmol) y carbonato de cesio (1,95 g, 6,00 mmol). La mezcla de
20 reacción se calentó a 70 °C durante toda la noche, se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna para producir el compuesto del título (0,032 g, 3,4%) como un sólido incoloro: mp 195-198 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (s, 1H), 7,39-6,93 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 6,15-6,12 (m, 1H), 5,89 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,70 (dd, 2H); MS (ES+) m/z 413,1 (M + 1).

EJEMPLO 10.71

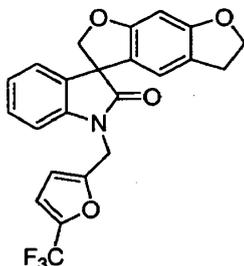
25 Síntesis de 1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



30 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4 b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (19%) como un sólido blanco: mp 174-177°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,33-6,95 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,03 (ABq, 2H), 4,70 (ABq, 2H), 4,46-4,31 (m, 2H), 3,07 (t, 2H); MS (ES+) m/z 428,0 (M+1).

EJEMPLO 10.72

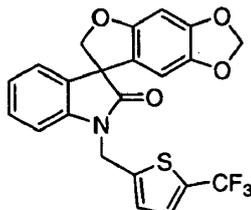
Síntesis de 1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]5,6-dihidrospiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.21, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5,6-dihidrospiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]2'(1'H)-ona para reemplazar 5,5-dimetil-5,6-dihidrospiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (71%) como un sólido blanco: mp 173-176 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50-6,90 (m, 5H), 6,73 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,04 (ABq, 2H), 4,75 (ABq, 2H), 4,55-4,36 (m, 2H), 2,88 (t, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 177,2, 161,7, 161,0, 153,5, 142,0, 140,3, 139,7, 139,2, 132,6, 129,1, 124,1, 123,8, 121,2, 121,0, 120,3, 119,1, 117,7, 114,6, 114,5, 110,4, 109,6, 93,0, 80,0, 72,5, 57,3, 36,8, 28,7; MS (ES+) m/z 428,2 (M + 1).

EJEMPLO 10.73

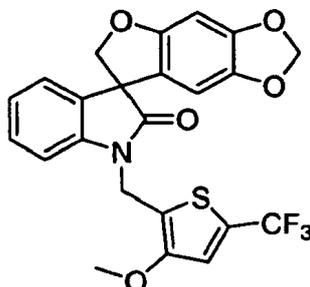
Síntesis de 1'-[[5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 A un solución de 1'-[[3-hidroxi-5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,75 g, 1,62 mmol) en diclorometano anhidro (12,0 ml) se añadió trietilamina (0,49 g, 0,70 ml, 4,85 mmol) y anhídrido de trifluorometanosulfónico (0,91 g, 0,50 ml, 3,24 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se desactivó con cloruro de amonio saturado (15,0 ml). Después de que la capa acuosa se separó, la capa orgánica se lavó con HCl al 10% (10,0 ml), salmuera (10,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna para proporcionar material gomoso marrón como el triflato. Una mezcla de este triflato (15,3 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,19 g, 0,17 mmol), trietilamina (1,66 g, 2,30 ml, 16,5 mmol), y ácido fórmico (0,76 mg, 0,60 ml, 16,5 mmol) en dioxano anhidro (24 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de que se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo negro se diluyó con acetato de etilo (50,0 ml), se lavó con HCl al 10% (20,0 ml), cloruro de amonio saturado (20,0 ml), salmuera (20,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (35%) para suministrar el compuesto del título (0,65 g, 89%) como un sólido incoloro: mp 127-130 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d₆) δ 7,58-7,56 (m, 1 H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,22 (s, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,09 (dt, 1H), 6,68 (s, 1 H), 6,10 (s, 1H), 5,89 (d, 2H), 5,17 (ABq, 2H), 4,72 (ABq, 2H); ¹³CRMN (75 MHz, DMSO- d₆) δ 177,0, 155,9, 148,9, 144,7, 142,2, 141,8, 132,1, 130,6, 130,5, 129,3, 128,7, 128,0, 124,3, 123,9, 120,0, 109,8, 103,3, 102,0, 93,9, 80,2, 57,8, 38,7; MS (ES+) m/z 446,1 (M + 1).

EJEMPLO 10.74

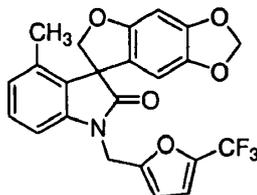
Síntesis de 1'-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de 1'-[[3-hidroxi-5-(trifluorometil)-2-tienil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,18 g, 0,39 mmol), NaOH (0,08 g, 1,96 mmol) y yodometano (0,17 g, 1,18 mmol) en N, N-dimetilformamida anhidra (2,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se desactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (10,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20,0 ml), salmuera (20,0 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El sólido incoloro se trituró con éter para dar el compuesto del título (0,15 g, 81%): mp 178-180 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,71 (s, 1H), 7,30 (dt, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,89 (d, 2H), 4,95 (ABq, 2H), 4,70 (ABq, 2H), 3,90 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆) δ 177,0, 155,8, 154,9, 148,9, 142,2, 141,8, 132,1, 129,4, 125,7, 124,3, 123,8, 120,4, 120,3, 120,0, 119,5, 109,4, 103,2, 102,0, 93,9, 80,1, 59,9, 57,9, 34,9; MS (ES+) m/z 476,3 (M + 1).

EJEMPLO 10.75

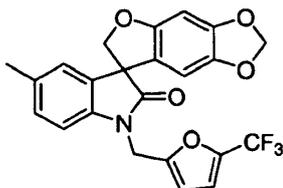
15 Síntesis de 4'-metil-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de 4'-bromo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6H-espiro[benzofuro[6,5-d][1,3]dioxol-7,3'-indol]-2'-ona (0,51 g, 1,00 mmol), cloruro de litio (0,09 mg, 2,00 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,09 mg, 10 % en mol) se enjuagó con nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (5,00 ml) y tetrametilestaño (0,27 mg, 0,20 ml, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas y se desactivó con cloruro de amonio saturado (10,0 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 10,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (20%) para suministrar el compuesto del título (0,07 g, 16%) como un sólido incoloro: mp 117-119°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (t, 1 H), 6,82 (t, 2H), 6,72 (d, 1 H), 6,47 (s, 1H), 6,37 (d, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,86 (d, 2H), 4,95 (ABq, 2H), 4,83 (ABq, 2H), 2,03 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 156,2, 152,0, 149,1, 142,3, 141,3, 135,6, 129,4, 128,9, 126,0, 120,6, 117,2, 112,7, 112,6, 109,2, 106,5, 102,9, 101,6, 93,3, 78,4, 58,3, 37,0, 17,1; MS (ES+) m/z 444,1 (M + 1).

EJEMPLO 10.76

Síntesis de 5'-metil-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



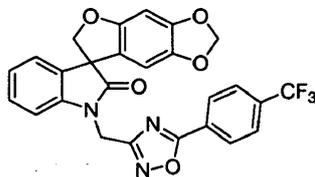
30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5'-metil-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 44'-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (77%): mp 96-98 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, 1H), 7,00 (s, 1 H), 6,87 (d, 1H), 6,74 (d, 1 H), 6,52 (s, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,88 (d, 2H), 4,96 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H), 2,29 (s, 3H); MS (ES+) m/z 444,2 (M + 1).

EJEMPLO 10.77

Síntesis

de

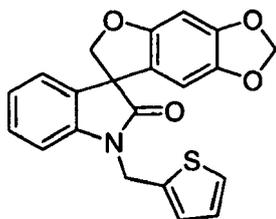
1'-([5-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 3-clorometil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (44%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,30-7,18 (m, 2H), 7,06 (t, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 5,88 (s, 2H), 5,17 (ABq, 2H), 4,86 (ABq, 2H); MS (ES+) m/z 508,1 (M + 1).

EJEMPLO 10.78

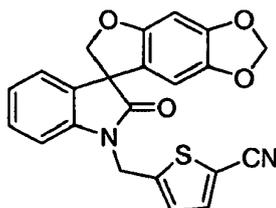
Síntesis de 1'-(2-tienilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.62, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2-tiofenometanol para reemplazar (5-cloro-2-furil)metanol, se obtuvo el compuesto del título (37%) como un sólido incoloro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,20 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1 H), 7,10-6,98 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,12 (s, 1 H), 5,85 (d, 2H), 5,10 (ABq, 2H), 4,79 (ABq, 2H); MS (ES+) m/z 378,19 (M + 1).

EJEMPLO 10.79

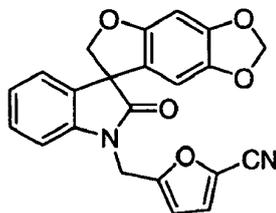
- 20 Síntesis de 5-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]tiofeno-2-carbonitrilo



- Una mezcla de 1'-[(5-bromo-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,23 g, 0,49 mmol), cianuro de zinc (0,07 g, 0,59 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (0,10 g, 0,11 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,06 g, 0,11 mmol), N,N-dimetilformamida (6,00 ml) y una cantidad catalítica de agua (2 gotas) se calentó a 120 °C durante 24 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente orgánico se evaporó *al vacío*. El residuo se extrajo con acetato de etilo (5 x 15,0 ml) y la solución orgánica combinada se pasó a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó sucesivamente con cloruro de amonio acuoso saturado (25,0 ml), agua (2 x 35,0 ml) y salmuera (40,0 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluido con 20-35% acetato de etilo en hexanos para suministrar el sólido que además se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada, se eluyó con 20% acetato de etilo en hexanos para suministrar el compuesto del título (0,09 g, 44%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, 1 H), 7,32-7,16 (m, 2H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,86 (d, 1 H), 6,51 (s, 1H), 6,08 (s, 1 H), 5,87 (d, 2H), 5,10 (ABq, 2H), 4,78 (ABq, 2H); MS (ES+) m/z 403,0 (M + 1).

EJEMPLO 10.80

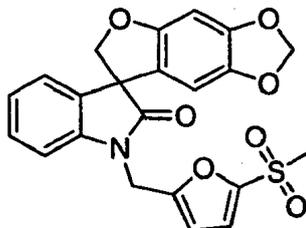
Síntesis de 5'-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-2-furonitrilo



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.79, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1'-[(5-bromo-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 1'-[(5-bromo-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (44%) como un sólido incoloro: mp 167-169 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,27 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1 H), 7,12-7,08 (m, 1 H), 7,07-7,03 (m, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,86 (q, 2H), 4,96 (ABq, 2H), 4,78 (ABq, 2H); MS (ES+) m/z 387,2 (M + 1).

10 EJEMPLO 10.81

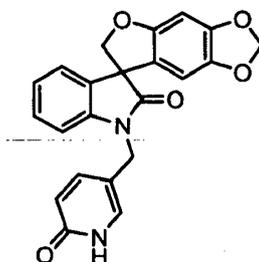
Síntesis de 1'-[(5-(metilsulfonil)-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Una mezcla de 1'-[(5-bromo-2-furil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,70 g, 1,59 mmol), metanosulfonato de sodio (85%, 0,23 g, 1,91 mmol), yoduro de cobre (I) (0,04 g, 0,22 mmol), L-prolina (0,04 g, 0,35 mmol) y sulfóxido de dimetilo (4,00 ml) se calentó a 100 °C. Después de 3 días, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó con agua (50,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50,0 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (30-50%) para suministrar el compuesto del título (0,50 g, 71%): mp 177-179 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,50 (s, 1 H), 6,42 (d, 1H), 6,11 (s, 1 H), 5,86 (s, 2H), 5,00 (ABq, 2H), 4,79 (ABq, 2H), 3,11 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 155,9, 154,5, 149,1, 149,1, 142,4, 141,1, 131,9, 129,1, 124,2, 124,1, 119,0, 118,4, 109,9, 108,7, 102,9, 101,6, 93,7, 80,3, 58,2, 43,4, 37,2; MS (ES+) m/z 440,0 (M + 1).

EJEMPLO 10.82

- 25 Síntesis de 1'-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

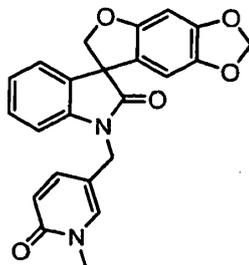


- 30 A una mezcla de 1'-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,23 g, 0,57 mmol), yoduro de sodio (0,28 g, 1,87 mmol), agua (2 gotas) en acetonitrilo anhidro (5,00 ml) se añadió clorotrimetilsilano (0,19 g, 1,78 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se desactivó con bisulfito de sodio (0,20 g). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera (2 x 25,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se trituró con éter (2 x 10,0 ml) para dar el compuesto del título (0,16 g, 72%) como un sólido amarillo claro: mp 247-250 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (br, 1H), 7,50 (bd, 1 H), 7,36-7,24 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 7,01 (dt, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,28 (d, 1 H), 6,09 (s, 1H), 5,91- 5,88 (m, 2H), 4,78 (d, 1H), 4,67-

4,62 (m, 3H); MS (ES+) m/z 389,15 (M + 1).

EJEMPLO 10.83

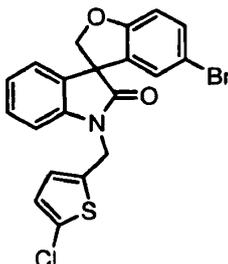
Síntesis de 1'-[(1-metil-6-oxo-1, 6-dihidropiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en la PREPARACIÓN 1A, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1'-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4-bromoindol, y yoduro de metilo para reemplazar 1-bromopentano, se obtuvo el compuesto del título (78%): mp 115-118 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,23 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (t, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 6,57-6,48 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,87-5,83 (m, 2H), 4,90 (d, 1 H), 4,75-4,52 (m, 3H), 3,51 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 162,5,155,9, 149,1,142,4,141,6, 139,7, 137,6, 132,1, 129,1, 124,4, 123,9, 121,3, 119,1, 114,0, 108,6, 102,8, 101,6, 93,7, 80,3, 58,2, 40,8, 38,0; MS (ES+) m/z 403,3 (M + 1).

EJEMPLO 10.84

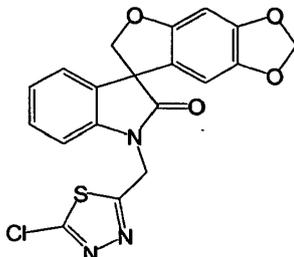
Síntesis de 5-bromo-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5-bromoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 2-cloro 5-(clorometil)tiofeno para reemplazar bromuro de 4-fluorobencilo, se obtuvo el compuesto del título (95%) como un sólido blanco: mp 140-142 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,26 (m, 2H), 7,16-7,02 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,97-6,75 (m, 4H), 5,07-4,91 (m, 3H), 4,68 (d, 1H); MS (ES+) m/z 446,7 (M + 1), 448,7 (M + 1).

EJEMPLO 10.85

Síntesis de 1'-[(5-cloro-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

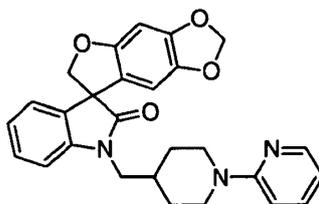


- 25 A una solución de espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,56 g, 1,99 mmol) y (5-cloro 1,3,4-tiadiazol-2-il)metanol (0,30 g, 1,99 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (12,0 ml) se añadió tributilfosfina (0,60 g, 2,99 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos seguido por la adición de N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (0,51 g, 2,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se desactivó con cloruro de amonio anhidro (10,0 ml) y se diluyó con acetato de etilo (350 ml). La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso (2 x 25,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro 30 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna

(acetato de etilo/hexano, 1/2) para dar el compuesto del título (0,20 g, 24%) como un sólido amarillento: mp 194-197 °C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,30 (dt, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,05 (dt, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,43 (d, 1H), 5,34 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,67 (d, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 177,2, 168,3, 155,8, 155,4, 148,9, 142,2, 141,9, 132,2, 129,4, 124,2, 124,0, 120,1, 109,8, 103,7, 101,9, 93,8, 80,1, 67,5, 57,9, 25,6; MS (ES+) m/z 414,2 (M + 1), 416,2 (M+1).

EJEMPLO 10.86

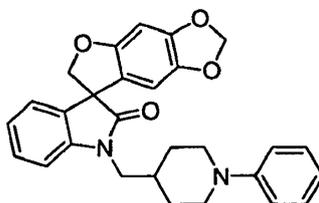
Síntesis de 1'-[(1-piridin-2-ilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de hidrobromuro de 1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,20 g, 0,44 mmol), 2-bromopiridina (0,16 ml, 0,65 mmol), yoduro de tetrabutil amonio (0,05 g) y DBU (0,16 ml, 1,09 mmol) en DMF (5,00 ml) se calentó a 120 °C durante 15 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (30,0 ml). La mezcla anterior se extrajo dos veces con acetato de etilo (50,0 ml), la fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a flash cromatografía eluyendo con 30% acetato de etilo en hexano para dar un sólido blanco (0,05 g, 27%): mp 95-97 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (d, 1H), 7,47 (td, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,91-5,84 (m, 2H), 4,91 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,42-4,27 (m, 2H), 3,82-3,53(m, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,22-2,05 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,53-1,35 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,9,158,8,156,1,149,0,147,4,142,8,142,5, 138,0, 132,4, 129,1, 124,2, 123,5, 119,5, 112,9, 108,8, 107,7, 103,1, 101,7, 93,8, 80,7, 58,3, 46,0, 45,5, 45,4, 35,2, 29,8, 29,7; MS (ES+) m/z 456 (M + 1).

EJEMPLO 10.87

Síntesis de 1'-[(1-fenil-2-ilpiperidin-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de hidrobromuro de 1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-d-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,20 g, 0,44 mmol), 2-bromobenceno (0,07 ml, 0,65 mmol), Pd 2(dba)3 (0,03 g, 0,03 mmol), BINAP (0,06 g, 0,10 mmol) y NaOBu^t (0,13 g, 1,30 mmol) en tolueno se calentó a 100 °C durante 15 horas bajo nitrógeno. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se añadió agua (30,0 ml). La mezcla anterior se extrajo dos veces con acetato de etilo (50,0 ml), la fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía flash fluyendo 30 % acetato de etilo en hexano para dar un sólido blanco (0,10 g, 48%): mp 76-78 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,16 (m, 4H), 7,12-6,80 (m, 5H), 6,53 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,87 (dd, 2H), 4,92 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 3,87-3,55 (m, 4H), 2,72 (t, 2H), 2,12-1,94 (m, 1H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,71-1,45 (m, 2H); ^{13}C RMN(75 MHz, CDCl_3) δ 177,9,156,1,149,0,142,9,142,5, 132,4, 129,2, 129,1, 124,2, 123,4, 119,9, 119,5, 116,9, 108,8, 103,1, 101,6, 93,8, 80,8, 60,5, 58,3, 49,8, 46,1, 34,8, 30,1, 30,0; MS (ES+) m/z 455 (M + 1).

EJEMPLO 10.88

Síntesis de hidrocloreto de 1'-(piridin-2-ilmetil)-6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

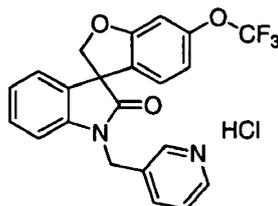


Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando

- 6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar
 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina para reemplazar se obtuvo 2-(bromometil)-2-(trifluorometil)furano,
 1'-(piridin-2-ilmetil)-6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, que se trató con HCl 4,0 M en dioxano para dar el compuesto del título (39%): mp 150-152 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,89-8,78 (m, 1 H), 8,62-8,47 (m, 1H), 8,07-7,00 (m, 2H), 7,42-6,70 (m, 7H), 5,52-5,31 (m, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,89 (d, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 179,4, 163,5, 153,1, 152,7, 148,2, 143,8, 142,8, 133,1, 130,6, 129,3, 127,4, 126,8, 125,7, 125,6, 125,4, 114,9, 110,4, 104,9, 82,0, 58,9, 43,0; MS (ES+) m/z 413 (M + 1).

EJEMPLO 10.89

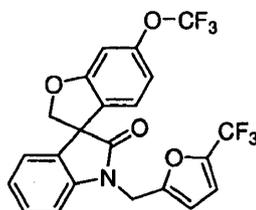
- 10 Síntesis de hidrocloruro de 1'-(piridin-3-ilmetil)-6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando 6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 44'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y hidrobromuro de 3-(bromometil)piridina para reemplazar se obtuvo 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano,
 1'-(piridin-3-ilmetil)-6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, que se trató con HCl 4,0 M en dioxano para dar el compuesto del título (70%) como un sólido blanco: mp 151-153 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 9,07-8,61 (m, 3 H), 8,19-8,04 (m, 1H), 7,42-6,71 (m, 7H), 5,28 (s, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,86 (d, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 179,43, 163,5, 151,8, 147,0, 142,9, 142,4, 142,2, 133,0, 130,6, 129,3, 128,9, 125,5, 125,4, 125,3, 114,9, 110,5, 104,9, 82,0, 58,9, 42,0; MS (ES+) m/z 413 (M + 1).

EJEMPLO 10.90

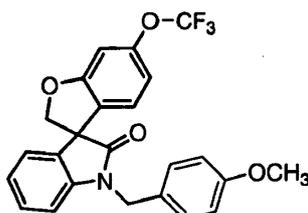
Síntesis de 6-(trifluorometoxi)-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando 6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 44'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (82%) como un sólido blanco: mp 78-80 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (td, 1 H), 7,21-6,98 (m, 3H), 6,86-6,73 (m, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,42 (d, 1 H), 5,09 (d, 1 H), 5,04 (d, 1 H), 4,88 (d, 1 H), 4,77 (d, 1 H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 176,7, 161,7, 151,9, 150,6, 141,5, 131,7, 129,5, 127,5, 124,2, 124,2, 124,0, 114,1, 112,8, 112,8, 109,6, 109,2, 104,3, 80,7, 57,6, 37,1; MS (ES+) m/z 470 (M + 1).

EJEMPLO 10.91

Síntesis de 1'-(4-metoxibencil)-6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

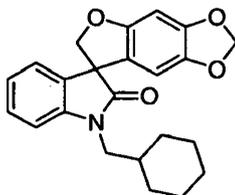


- 35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando 6-(trifluorometoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 44'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y cloruro de 4-metoxibencilo para reemplazar

2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (91%) como un sólido blanco: mp 82-84 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,32-6,80 (m, 9H), 6,68 (s, 2H), 5,06 (d, 1 H), 5,03 (d, 1 H), 4,80 (d, 1 H), 4,77 (d, 1H), 3,80 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 171,1, 161,8, 159,4, 150,5, 142,3, 132,0, 129,2, 128,9, 127,7, 124,1, 124,0, 123,7, 122,2, 118,8, 114,4, 114,1, 109,7, 104,3, 80,9, 57,6, 55,4, 43,9; MS (ES+) m/z 442 (M + 1).

5 EJEMPLO 10.92

Síntesis de 1'-(ciclohexilmetil)espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

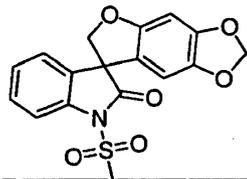


10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y bromometil ciclohexano para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (74%) como un sólido blanco: mp 153-154 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (td, 1 H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,90 (d, 1 H), 6,51 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,90-5,84 (m, 2H), 4,91 (d, 1 H), 4,65 (d, 1 H), 3,72-3,44 (m, 2H), 1,94-1,60 (m, 6H), 1,32-0,99 (m, 5H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,8,156,1,148,9,143,0,142,4,132,5, 128,9, 124,0, 123,2, 119,7, 109,0, 103,2, 101,6, 93,7, 80,8, 58,3, 46,8, 36,3, 31,1, 31,0, 26,4, 25,9, 25,8; MS (ES+) m/z 378 (M + 1), 400 (M + 23).

15

EJEMPLO 10.93

Síntesis de 1'-(metilsulfonyl)espiro[furo[2,3-][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

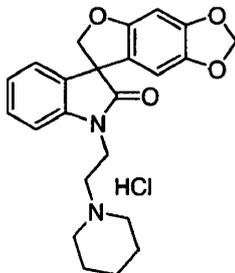


20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.47, y haciendo variaciones no críticas utilizando espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromoespiro(furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol)-2'(1'H)-ona, y cloruro de metanosulfonyl para reemplazar 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo el compuesto del título (51%) como un sólido blanco: mp 215-217 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (d, 1 H), 7,42-7,31 (m, 1 H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,52 (s, 1 H), 6,20 (s, 1H), 5,93-5,87 (m, 2H), 4,98 (d, 1 H), 4,68 (d, 1 H), 3,46 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,9,155,8, 149,5, 142,7, 138,1, 130,5, 129,7, 125,9, 124,3, 118,5, 113,8, 102,9, 101,8, 93,8, 80,6, 58,8, 41,8; MS (ES+) m/z 360 (M + 1), 382 (M + 23).

25

EJEMPLO 10.94

Síntesis de hidrocloreto de 1'-(2-piperidin-1-ilet)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



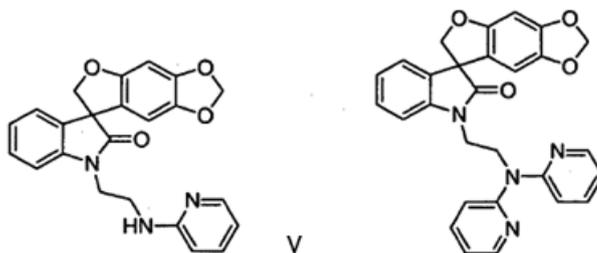
30 Una mezcla de 1'-(2-aminoetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,20 g, 0,62 mmol), 1,5-dibromopentano (0,08 ml, 0,62 mmol) y trietil amina (0,17 ml, 1,23 mmol) en THF (10,0 ml) se sometió a reflujo durante 15 horas y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a flash cromatografía eluyendo con 10% metanol en acetato de etilo para dar 1'-(2-piperidin-1-ilet)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, que se trató con HCl 4,0 M en dioxano para dar el compuesto del título (28%): mp >240 °C; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (t, 1 H), 7,27-7,11 (m, 3H), 6,51 (s, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,86 (s,

35

2H), 4,91 (d, 1 H), 4,71 (d, 1 H), 4,40-4,13 (m, 2H), 3,95-3,84 (m, 1 H), 3,66-3,37 (m, 3H), 3,14-2,96 (m, 2H), 2,06-1,45 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 180,4, 157,5, 150,5, 143,8, 142,5, 133,9, 130,3, 125,3, 125,1, 120,6, 110,2, 103,9, 102,9, 94,2, 81,4, 59,7, 55,4, 54,9, 53,9, 36,4, 24,2, 22,6; MS (ES+) m/z 393 (M + 1).

EJEMPLO 10.95

- 5 Síntesis de 1'-[2-(piridin-2-ilamino)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona y 1'-[2-(dipiridin-2-ilamino)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

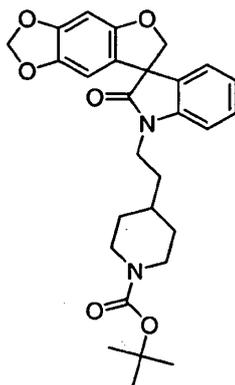


- 10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 10.87, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1'-(2-aminoetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 2-bromopiridina para reemplazar 2-bromobenceno, se obtuvo 1'-(2-(piridin-2-ilamino)etil)-espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona como la primera fracción a partir de la cromatografía como un sólido blanco (5%): mp 61-63 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, 1 H), 7,50-6,97 (m, 5H), 6,57 (dd, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,38 (d, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,85 (s, 1 H), 5,84 (s, 1 H), 4,84 (d, 1 H), 4,79 (t, 1 H), 4,60 (d, 1 H), 4,15-3,94 (m, 2H), 3,81-3,64 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 178,4, 158,2, 156,0, 149,0, 148,0, 142,4, 142,38, 137,4, 132,3, 129,1, 124,0, 123,5, 119,5, 113,3, 109,0, 108,3, 103,2, 101,6, 93,7, 80,5, 58,3, 40,1, 39,9; MS (ES+) m/z 402 (M + 1).

- 15 Se obtuvo 1'-(2-(dipiridin-2-ilamino)etil)-espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona como la segunda fracción a partir de la cromatografía (31%): mp 165-167 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (dd, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,23 (t, 1 H), 7,09-6,83 (m, 7H), 6,47 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,88-5,81 (m, 2H), 4,73 (d, 1 H), 4,67-4,49 (m, 2H), 4,46 (d, 1H), 4,20 (t, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,6, 157,0, 156,0, 148,8, 148,4, 143,1, 142,3, 137,4, 132,3, 128,9, 123,6, 123,1, 119,6, 117,5, 114,5, 109,3, 103,4, 101,6, 93,6, 80,7, 58,2, 45,9, 39,5; MS (ES+) m/z 479 (M + 1).

EJEMPLO 10.96

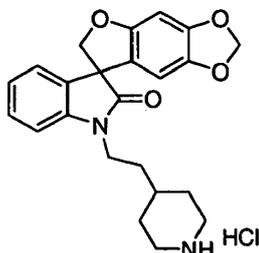
Síntesis de 4-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 25 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-(2-[[4-(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para reemplazar bromuro de 4-fluorobencilo, se obtuvo el compuesto del título en 95% de rendimiento: mp 173-175 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (t, 1H), 7,17 (d, 1 H), 7,06 (t, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,90-5,84 (m, 2H), 4,90 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,0-3,64 (m, 4H), 2,75-2,58 (m, 2H), 1,85-1,09 (m, 16H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,5, 156,0, 155,0, 149,0, 142,4, 142,2, 132,6, 129,0, 124,2, 123,4, 119,5, 108,6, 103,0, 101,6, 93,8, 80,5, 79,5, 58,3, 38,0, 34,0, 33,9, 32,1, 31,9, 28,6; MS (ES+) m/z 515 (M + 23), 393 (M - 100).

EJEMPLO 10.97

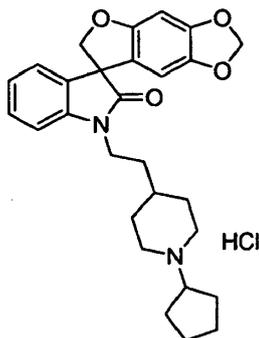
Síntesis de hidrocloreto de 1'-(2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil)piperidina-1-carboxilato de



5 A una solución de 4-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]piperidina-1-carboxilato de
 terc-butilo (0,94 g, 1,91 mmol) en dioxano (5,00 ml) se añadió HCl 4,0 M en dioxano (2,00 ml, 8,00 mmol). La
 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido por la adición de éter anhidro (40,0 ml). El
 sólido blanco precipitado se filtró se lavó con éter y se secó para dar el compuesto del título (0,75 g, 91%): ¹H RMN
 (300 MHz, CD₃OD) δ 7,37 (t, 1H), 7,20-7,07 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 6,10 (s, 1 H), 5,86 (s, 2H), 4,83 (d, 1 H), 4,67 (d, 1
 10 H), 3,97-3,75 (m, 2H), 3,45-3,33 (m, 2H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,15-2,01 (m, 2H), 1,82-1,37 (m, 5H); ¹³C RMN(75 MHz,
 CD₃OD) δ 179,8, 157,6, 150,4, 143,7, 143,4, 133,6, 130,3, 124,9, 124,8, 120,8, 110,3, 103,7, 102,9, 94,3, 81,4, 59,8,
 45,2, 38,5, 34,4, 32,6, 29,8, 29,7; MS (ES+) m/z 393 (M + 1).

EJEMPLO 10.98

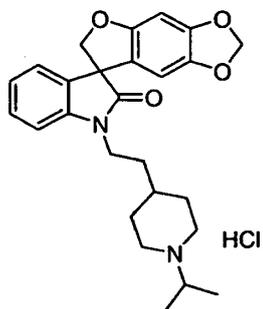
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[2-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 A una solución de ciclopentanona (0,04 ml, 0,45 mmol) y trietil amina (0,12 ml, 0,84 mmol) en dicloroetano (5,00 ml)
 se añadió hidrocloreto de 1'-(2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,12 g, 0,28
 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,10 g, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y se
 concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía flash eluyendo con acetato de
 20 etilo/metanol/hidróxido de amonio (15/1/0,1) para dar
 1'-[2-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona como un sólido blanco,
 que se trató con 4,0 M HCl en dioxano para dar el compuesto del título (0,05 g, 32% de rendimiento): mp
 153-155 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,37 (td, 1H), 7,21-7,08 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 6,11 (s, 1 H), 5,88 (s, 1 H),
 5,87 (s, 1 H), 4,83 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 3,98-3,75 (m, 2H), 3,68-3,38 (m, 3H), 3,01-2,83 (m, 2H), 2,25-2,08 (m, 4H),
 1,92-1,37 (m, 11H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 179,8, 157,6, 150,4, 143,8, 143,4, 133,6, 130,3, 124,9, 124,8,
 25 120,8, 110,3, 103,7, 103,0, 94,3, 81,4, 69,1, 59,8, 53,2, 38,6, 34,3, 32,5, 30,6, 30,5, 29,4, 24,7; MS (ES+) m/z 461 (M
 + 1).

EJEMPLO 10.99

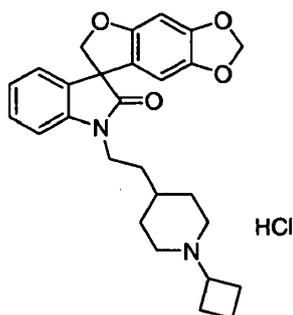
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[2-(1-isopropilpiperidin-4-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.98, y haciendo variaciones no críticas utilizando acetona para reemplazar ciclopentanona, se obtuvo el compuesto del título (42%) como un sólido blanco: mp 155-156 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,37 (t, 1 H), 7,21-7,08 (m, 3H), 6,53 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,87 (s, 2H), 4,84 (d, 1 H), 4,69 (d, 1 H), 3,98-3,75 (m, 2H), 3,58-3,38 (m, 3H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,23-2,09 (m, 2H), 1,82-1,44 (m, 5H), 1,35 (d, 6H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 179,8, 157,6, 150,5, 143,8, 143,4, 133,6, 130,3, 125,0, 124,8, 120,8, 110,3, 103,7, 103,0, 94,3, 81,4, 59,8, 59,6, 38,6, 34,2, 32,7, 30,6, 30,5, 24,2, 16,9. 15,4; MS (ES+) m/z 435 (M + 1).

10 EJEMPLO 10.100

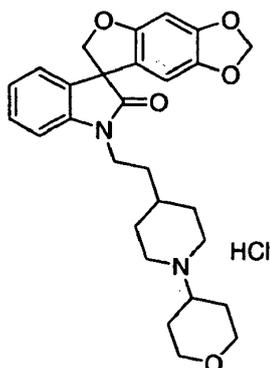
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[2-(1-ciclobutilpiperidin-4-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.98, y haciendo variaciones no críticas utilizando ciclobutanona para reemplazar ciclopentanona, se obtuvo el compuesto del título (81%) como un sólido blanco: mp 158-160 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,37 (t, 1H), 7,21-7,05 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,86 (s, 2H), 4,83(d, 1H), 4,67 (d, 1 H), 3,98-3,39 (m, 5H), 2,85-2,59 (m, 2H), 2,43-1,42 (m, 13H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 179,8, 157,6, 150,4, 143,7, 143,4, 133,6, 130,3, 124,9, 124,8, 120,8, 110,4, 103,8, 103,0, 94,2, 81,5, 60,5, 59,8, 50,8, 38,6, 34,4, 32,5, 30,1, 26,8, 14,4; MS (ES+) m/z 447 (M + 1).

EJEMPLO 10.101

- 20 Síntesis de hidrocloreto de 1'-[2-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

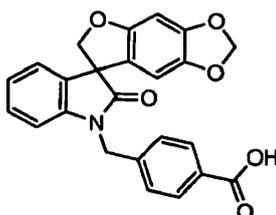


Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 10.98, y haciendo variaciones no críticas utilizando

5 tetrahidro-4H-piran-4-ona para reemplazar ciclopentanona, se obtuvo el compuesto del título (45%) como un sólido blanco: mp 168-170 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,37 (t, 1 H), 7,21-7,06 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 6,11 (s, 1 H), 5,86 (s, 2H), 4,83 (d, 1H), 4,67 (d, 1 H), 4,12-3,31 (m, 9H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,25-1,45 (m, 11 H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) S 179,8, 157,6, 150,4, 143,7, 143,4, 133,6, 130,3, 125,0, 124,8, 120,8, 110,3, 103,8, 102,9, 94,3, 81,4, 67,2, 64,1, 59,8, 50,7, 38,6, 34,2, 32,7, 30,6, 30,5, 28,7; MS (ES+) m/z 477 (M + 1).

EJEMPLO 11

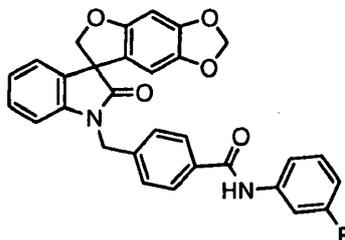
Síntesis de ácido 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 6, y haciendo variaciones no críticas utilizando 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo para reemplazar 2-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (100%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 12,96 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,22 (t, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 7,00 (t, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 6,68 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,76 (ABq, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 167,5, 156,0, 148,9, 142,6, 142,3, 141,8, 132,1, 130,5, 130,3, 129,3, 127,7, 124,2, 123,7, 120,1, 109,9, 103,5, 101,9, 93,8, 80,4, 58,0, 43,4.

EJEMPLO 12

Síntesis de N-(3-fluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida



20 A. Preparación de solución madre de cloruro de 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoilo

A una suspensión agitada de ácido 4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico (2,08 g, 5,00 mmol) en cloroformo seco (50,0 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,95 g, 7,50 mmol) a temperatura ambiente seguido por 1 gota de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se evaporó hasta sequedad *al vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano seco (60,0 ml) para formar una solución madre de cloruro de ácido para su uso.

B. Síntesis de N-(3-fluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida

30 A una solución de 3-fluorofenilamina (0,02 ml, 0,24 mmol) en diclorometano seco (2,00 ml) y trietilamina (0,05 ml, 0,32 mmol) se añadió la solución madre de cloruro de ácido (2,0 ml, 0,081 M en diclorometano) obtenida más arriba a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, se lavó con solución de HCl al 15% y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y el producto se precipitó mediante la adición de hexano. El sólido blanco se filtró y se recolectó para producir el compuesto del título (0,06 g) en 70% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,58 (ddd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,27-7,23 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,04 (dt, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,77 (d, 1H), 5,68 (d, 1H), 4,97 (ABq, 2H), 4,76 (ABq, 2H); MS (ES+), m/z 509,1 (M + 1).

EJEMPLO 12,1

Los compuestos detallados en la siguiente tabla se prepararon utilizando el procedimiento similar como se describe en el EJEMPLO 12. Como se observó previamente, los números de compuestos detallados más abajo no corresponden a los números de compuestos proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M+1)
500	<i>N</i> -butil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	471,2
501	<i>N</i> -(3-fluorobencil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	523,1
502	1'-[4-(piperidin-1-ilcarbonil)bencil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	483,2
503	<i>N,N</i> -diisopropil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	499,1
504	<i>N</i> -(4-clorobencil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	540,1
505	<i>N</i> -(3-clorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	526,1
506	<i>N</i> -(2-fluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	509,2
507	<i>N</i> -(2-etilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	519,2
508	<i>N</i> -(4-etilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	519,2
509	<i>N</i> -(4-metilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	505,2
510	<i>N</i> -(3,5-dimetilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	519,2
511	<i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	519,2
512	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -pentilbenzamida	485,1
513	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -propilbenzamida	457,1
514	<i>N</i> -isopropil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	457,1
515	<i>N</i> -isobutil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	471,1
516	<i>N</i> -hexil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	499,2
517	<i>N</i> -ciclohexil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	497,2
518	<i>N</i> -ciclopentil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	483,2
519	<i>N</i> -heptil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	513,2
520	<i>N</i> -(2-metoxibencil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	535,2
521	<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	519,2
522	<i>N</i> -(2-metoxifenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	521,2
523	<i>N</i> -ciclopropil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	455,1
524	<i>N</i> -(3-metoxipropil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	487,2
525	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -fenilbenzamida	491,2
526	<i>N</i> -(2,4-dimetilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	519,2
527	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(tetrahidrofuran-2-ilmetil)benzamida	499,2
528	<i>N,N</i> -dibencil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	595,2

ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M+1)
529	<i>N</i> -[2-(dietilamino)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	514,2
530	<i>N</i> -metil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)metil]benzamida	429,2
531	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)fenil]benzamida	559,1
532	<i>N</i> -etil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	443,1
533	<i>N</i> -(3-etoxipropil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>) il)metil]benzamida	501,2
534	<i>N</i> -(4-metoxibencil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	535,2
535	<i>N</i> -(3,5-diclorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	560,2
536	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -piridin-3-ilbenzamida	492,2
537	<i>N</i> -(4-cianofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	516,2
538	<i>N</i> -(4-metilpentil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	499,2
539	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)benzamida	497,2
540	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(piridin-4-ilmetil)benzamida	506,1
541	<i>N</i> -[2-(3-clorofenil)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	554
542	<i>N</i> -(2-furilmetil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	495,1
543	<i>N</i> -(3-fluoro-2-metilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	523,1
544	<i>N</i> -hexil- <i>N</i> -metil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	513,1
545	<i>N</i> -(3-isopropoxipropil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	515,2
546	<i>N</i> -(2-etoxietil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	487,2
547	<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	469,1
548	<i>N</i> -(4-metoxifenil)-4-[(2'oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	521,1
549	<i>N</i> -ciclobutil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	469,1
550	<i>N</i> -(2,2-difeniletil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	595,2
551	<i>N</i> -[2-(4-fluorofenil)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	537,2
552	<i>N</i> -(ciclohexilmetil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	511,2
553	<i>N</i> -(2-fluoro-4-metilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	523,2
554	<i>N</i> -[2-(4-metilfenil)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	533,2
555	<i>N</i> -(2-etilbutil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	499,2
556	<i>N</i> -bencil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	505,1
557	<i>N</i> -(2-metoxietil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	473,1

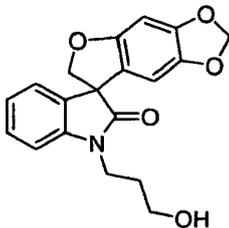
ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M+1)
558	1'-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)bencil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	485,1
559	<i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	588,2
560	<i>N</i> -[2-(4-metoxifenil)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	549,2
561	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -[2-(trifluorometil)fenil]benzamida	559,1
562	<i>N</i> -[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	594,1
563	<i>N</i> -[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	577,1
564	<i>N</i> -(2-cianoetil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	468,1
565	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-ciclohexiletíl]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	525,2
566	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexiletíl]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	525,2
567	<i>N</i> -(2,4-difluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	527,1
568	<i>N</i> -(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	531,2
569	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(2-tienilmetil)benzamida	511,2
570	<i>N</i> -[(1-etilpirrolidin-2-il)metil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	526,2
571	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(4-propil)fenil]benzamida	533,2
572	<i>N</i> -(2,5-difluorobencil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	541,1
573	<i>N</i> -(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	531,2
574	<i>N</i> -(2,5-difluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	527,1
575	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -[4-(trifluorometil)bencil]benzamida	573,1
576	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -[2-(2-tienil)etil]benzamida	525,1
577	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(piridin-3-ilmetil)benzamida	506,2
578	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -[2-(trifluorometil)bencil]benzamida	573,1
579	<i>N</i> -[2-(4-clorofenil)etil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	554
580	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(2-pirrolidin-1-iletíl)benzamida	512,2
581	<i>N</i> -(3-metilpiridin-2-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	506,1
582	<i>N</i> -[3-(dimetilamino)propil]- <i>N</i> -metil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	514,2
583	<i>N</i> -1,3-benzodioxol-5-il-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	535,1

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M+1)
584	<i>N</i> -(2-morfolin-4-iletíl)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	528,2
585	1'-{4-[(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)carbonil]bencil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	562,2
586	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -1,3-tiazol-2-ilbenzamida	498,1
587	<i>N</i> -(6-metoxipiridin-3-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	522,1
588	<i>N</i> -(3,5-diclorobencil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	574,1
589	<i>N</i> -1-naftil-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	541,2
590	1'-{4-[(4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)piperazin-1-il)carbonil]bencil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	618,2
591	<i>N</i> -(4,6-dimetilpiridin-2-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	520,2
592	4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -pirimidin-4-ilbenzamida	493,1
593	<i>N</i> -(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	512,2
594	<i>N</i> -(2-ciano-6-fluorofenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	534,1
595	<i>N</i> -(4-metilbencil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	519,1
596	<i>N</i> -[3-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)propil]-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	523,1
597	<i>N</i> -(4-morfolin-4-ilfenil)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,31-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	576,2
598	1'-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]bencil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	498,2
599	<i>N</i> -(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-[(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	539,2

EJEMPLO 13

Síntesis de 1'-[3-(3-hidroxi)propil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Una suspensión de 1'-[3-(benciloxi)propil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (6,27 g, 14,5 mmol) y 10% Pd/C (0,5 g) en MeOH (150 ml) se hidrogenó bajo presión normal de hidrógeno durante toda la noche y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de éter para producir el compuesto del título (4,82 g) como un sólido blanco en 98% de rendimiento:
- 10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-6,93 (m, 4H), 6,49 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 4,87 (m, 1 H), 4,63 (m, 1H), 4,01-3,81 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 2,89 (br, 1H), 1,99-1,91 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,8, 156,0, 148,9, 142,4, 142,1, 132,3, 129,0, 128,9, 124,1, 123,9, 119,0, 108,6, 103,0, 101,5, 93,6, 80,4, 58,3, 37,8, 29,8; MS (ES⁺) m/z 340,2 (M + 1).

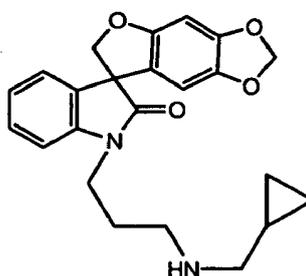
EJEMPLO 14

Síntesis de 3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propanal

A una solución de 1'-(3-hidroxiopropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (4,82 g, 14,2 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona (7,00 g, 16,7 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 4 horas, se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con solución de Na₂S₂O₃ al 10%, NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía flash y el producto se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para suministrar el compuesto del título (3,86 g) in 80% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (s, 1 H), 7,33-6,92 (m, 4H), 6,48 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 4,86 (m, 1 H), 4,61 (m, 1H), 4,15-3,98 (m, 2H), 2,97-2,84 (m, 2H); MS (ES+, m/z) 338,1 (M + 1).

EJEMPLO 15

Síntesis de 1'-{3-[(ciclopropilmetil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución de 3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2')-il)propanal (0,07 g, 0,20 mmol) en THF (5,00 ml) se añadió (aminometil)ciclopropano (0,30 mmol) y MP-triacetoxiborohidruro (0,26 g, 0,60 mmol). Después de agitar durante toda la noche, se añadió 4-feniloxibenzaldehído unido a polímero (0,25 g, 0,18 mmol). Después de otra agitación durante toda la noche, la mezcla se diluyó con éter (10,0 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se recristalizó para dar el compuesto del título (0,05 g) en 62% de rendimiento como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-6,92 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,83 (m, 2H), 4,86 (m, 1 H), 4,64 (m, 1 H), 3,97-3,77(m, 2H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 1,02-0,94 (m, 1 H), 0,56-0,47 (m, 2H), 0,25-0,18 (m, 2H); MS (ES+) m/z 393,3 (M+1).

EJEMPLO 15.1

Los compuestos detallados en la siguiente tabla se prepararon utilizando el procedimiento similar como se describe en el EJEMPLO 15. Como se observó previamente, los números de compuestos detallados más abajo no corresponden a los números de compuestos proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
600	1'-{3-[(4-fluorobencil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	447,0
601	1'-{3-[(4-clorofenil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	449,2
602	1'-{3-(pentilamino)propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	409,1
603	1'-{3-[(2-etoxietil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	411,1
604	1'-{3-[(3-metoxipropil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	411,1
605	1'-{3-[(3-metilbutil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	409,6
606	1'-{3-[(3-etoxipropil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	425,6
607	1'-{3-[(2,2-dimetilpropil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	409,1
608	3-{[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]amino}propanonitrilo	392,4

ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
609	1'-{3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	421,1
610	1'-{3-(ciclopropilamino)propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	379,1
611	1'-{3-(ciclobutilamino)propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	393,1
612	1'-{3-[(2-ciclopropiletíl)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	407,1
613	1'-{3-[(isobutilamino)propioespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	395,1
614	1'-{3-(hexilamino)propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	423,5
615	1'-{3-(heptilamino)propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	437,1
616	1'-{3-(isopropilamino)propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	381,7
617	1'-{3-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	423,1
618	1'-{3-(bencilamino)propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	429,1
619	1'-{3-[(2-feniletíl)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	443,1
620	1'-{3-(dibencilamino)propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	519,4
621	1'-{3-(propilamino)propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	381,1
622	1'-{3-[(2-(3-fluorofenil)etil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	461,5
623	1'-{3-[(3-fenilpropil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	457,5
624	1'-{3-[(2,2-difeniletíl)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	519,4
625	1'-{3-[(2-(4-metilfenil)etil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	457,5
626	1'-{3-[(2-(3-clorofenil)etil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	477,3
627	1'-{3-[(2-piridin-4-iletíl)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	444,2
628	1'-{3-[(piridin-2-ilmetil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	430,5
629	1'-{3-[(2-(4-fluorofenil)etil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	461,0
630	1'-{3-[(piridin-2-ilmetil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	430,2
631	1'-{3-[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexiletíl]amino}propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	449,1
632	1'-{3-[(2-furilmetil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	419,4
633	1'-{3-[(4-clorobencil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	463,1
634	1'-{3-[(4-metoxibencil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	459,4
635	1'-{3-[(3-isopropoxipropil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	439,1
636	1'-{3-[(2-(2-fluorofenil)etil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	461,0
637	1'-{3-[(3,3-dimetilbutil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	423,5

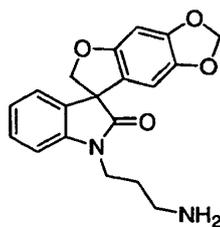
ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
638	1'-{3-[(ciclohexilmetil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	435,0
639	1'-{3-[(1S)-1-ciclohexiletil]amino}propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	436,5
640	1'-{3-[(2-piperidin-1-iletil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	449,1
641	1'-{3-[(2-pirrolidin-1-iletil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	450,5
642	1'-{3-[(2-morfolin-4-iletil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	452,4
643	1'-[3-(ciclohexilamino)propil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	421,5
644	1'-[3-(ciclopentilamino)propil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	407,3
645	1'-{3-[(2-clorobencil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	463,2
646	1'-(3-pirrolidin-1-ilpropil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	393,5
647	1'-[3-(dibutilamino)propil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	451,5
648	1'-(3-piperidin-1-ilpropil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	407,0
649	1'-[3-(dipropilamino)propil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	423,2
650	1'-(3-[[2-(dimetilamino)etil]amino]propil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	410,5
651	1'-(3-[[2-(dietilamino)etil](metil)amino]propil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	452,1
652	1'-(3-[[2-(diisopropilamino)etil]amino]propil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	466,1
653	1'-[3-(diisopropilamino)propil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	423,0
654	1'-[3-(metilamino)propil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	353,0
655	1'-[3-(etilamino)propil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	367,0
656	1'-{3-[bis(2-metoxietil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	455,0
657	1'-{3-[(2-fluorobencil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	446,9
658	1'-{3-[(3,5-difluorobencil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	464,9
659	1'-(3-[[3-(dimetilamino)propil]amino]propil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	424,0
660	1'-[3-(dietilamino)propil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	394,9
661	1'-[3-(octilamino)propil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	451,5
662	1'-{3-[(1-metilbutil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	409,0
663	1'-{3-[butil(metil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	409,0
664	1'-{3-[(2-isopropoxietil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	425,0
665	1'-{3-[(2,4-difluorobencil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	464,9
666	1'-{3-[(2-metilbencil)amino]propil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	443,0

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
667	1'-{3-[(3-fluorobencil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	446,9
668	1'-{3-[(2,6-difluorobencil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	464,9
669	1'-{3-[(1,2-dimetilpropil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	409,0
670	1'-{3-[(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	450,4
671	1'-{3-[(2-piridin-3-ilet)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	444,5
672	1'-{3-[(1-metil-2-fenilet)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	457,0
673	1'-{3-[(2-(2-clorofenil)etil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	476,9
674	1'-{3-[(2-ciclohexilet)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	448,1
675	1'-{3-[(2-piridin-2-ilet)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	444,2
676	1'-{3-[(2-bifenil-4-ilet)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	519,6
677	1'-{3-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	466,2
678	1'-{3-[(5-metil-2-furil)metil]amino}propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	433,3
679	1'-{3-[(3-metilbencil)amino]propil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	443,4

EJEMPLO 16

Síntesis de 1'-{3-[(3-aminopropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



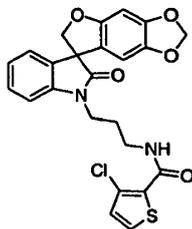
5 A una solución de [3-(2-[(2-oxofespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3,20 g, 6,80 mmol) en etanol (70,0 ml) se añadió hidrazina monohidratada (1,87 g, 37,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se redisolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con bicarbonato de sodio y solución de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de hexano para producir el compuesto del título (2,50 g) en 75% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,24 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (m, 2H), 4,90-4,87 (m, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,98-3,71 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 2H), 1,97 (br, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 155,9, 148,9, 142,3, 142,2, 132,4, 129,0, 124,0, 123,4, 119,4, 108,7, 103,0, 101,5, 93,6, 80,5, 58,2, 38,8, 37,5, 30,6; MS (ES⁺) m/z 339,3 (M + 1).

10

15

EJEMPLO 17

Síntesis de 3-cloro- *N*-[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propil]tiofeno-2-carboxamida



5 A una solución de 1'-(3-aminopropil)espiro[furo[2,3- *f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,05 g, 0,13 mmol) en diclorometano (4,00 ml) se añadió trietilamina (0,03 g, 0,26 mmol) y cloruro de 3-clorotiofeno-2-carbonilo (0,02 g, 0,12 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas, se lavó con solución de HCl al 15% y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y el producto se precipitó con la adición de hexano. Se recolectó el sólido blanco mediante filtración y se secó *al vacío* para producir el compuesto del título (0,04 g) en 67% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (t, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,33-7,27- (m, 1 H), 7,17 (d, 1H), 7,08-7,03- (m, 1 H), 6,93 (t, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,95 (m, 2H), 4,90 (d, 1H), 4,65 (d, 1 H), 3,96-3,79- (m, 2H), 3,53-3,36- (m, 2H), 2,04-1,93- (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,3, 160,6, 156,0, 149,0, 142,4, 141,8, 132,5, 129,4, 129,2, 129,1, 124,2, 123,7, 123,6, 119,2, 108,5, 102,9, 101,6, 93,7, 80,5, 58,3, 37,4, 36,5, 27,3; MS (ES+) *m/z* 483 (M + 1).

EJEMPLO 17.1

15 Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando el procedimiento similar como se describe en el EJEMPLO 17. Como se observó previamente, los números de compuestos detallados más abajo no corresponden a los números de compuestos proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
680	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]ciclopropanocarboxamida	407,3
681	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]ciclobutanocarboxamida	421,3
682	2-cloro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]nicotinamida	478,3
683	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]ciclopentanocarboxamida	435,3
684	2,2-dimetil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]propanamida	423,3
685	2-(4-metoxifenil)- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]acetamida	487,3
686	4-terc-butil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	499,2
687	3,3-dimetil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]butanamida	437,3
688	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]bifenil-4-carboxamida	519,3
689	3-metil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-1-benzofuran-2-carboxamida	497,2
690	2-(benciloxi)- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]acetamida	487,3
691	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2-furamida	433,3
692	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida	487,3
693	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]quinolina-2-carboxamida	494,3
694	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2-fenilacetamida	457,4

ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
695	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]piperidina-1-carboxamida	450,3
696	2-metoxi- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]acetamida	411,2
697	4-(dimetilamino)- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	486,3
698	4-etoxi- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	487,3
699	2-metil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]butanamida	423,3
700	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2-fenoxiacetamida	473,2
701	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]quinoxalina-2-carboxamida	495,0
702	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]ciclohexanocarboxamida	449,3
703	4-fluoro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	461,3
704	2-etil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]butanamida	437,3
705	2-(4-fluorofenil)- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]acetamida	475,3
706	6-cloro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]nicotinamida	478,0
707	2-fluoro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	461,4
708	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2-fenilciclopropanocarboxamida	482,8
709	4-metil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	457,7
710	1-(4-fluorofenil)-5-metil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida	541,2
711	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-1-benzofuran-5-carboxamida	483,1
712	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2,1,3-benzoxadiazol-5-carboxamida	485,4
713	2,4-dicloro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	513,1
714	1-metil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida	498,4
715	5-fluoro-2-metil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	475,1
716	2-cloro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]isonicotinamida	478,1
717	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxamida	501,1
718	5-metil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]isoxazol-3-carboxamida	448,2
719	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-1-benzofuran-2-carboxamida	483,1
720	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida	499,1
721	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxine-2-c	501,1

ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
	arboxamida	
722	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-4-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzamida	509,1
723	1,3-dimetil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida	461,2
724	4-metil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazina-7-carboxamida	514,2
725	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]quinoxalina-6-carboxamida	495,2
726	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxamida	485,2
727	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2,3-dihidro-1-benzotiofeno-5-carboxamida	499,1
728	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2-(trifluorometoxi)benzamida	526,9
729	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]pentanamida	445,2
730	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]heptanamida	473,2
731	3-ciclopentil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]propanamida	463,0
732	9-oxo- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-9 <i>H</i> -fluoreno-4-carboxamida	545,0
733	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-4-(trifluorometil)benzamida	511,4
734	2,5-difluoro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	479,3
735	2,5-dimetil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-3-furamida	461,4
736	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-4-fenoxibutanamida	523,3
737	4-fluoro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2-(trifluorometil)benzamida	529,0
738	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2-(2-tienil)acetamida	463,3
739	2-cloro-5-fluoro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	495,0
740	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2-naftamida	493,0
741	2-(4-clorofenoxi)- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]acetamida	507,3
742	2,4-dimetoxi- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	503,4
743	2-nitro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	488,4
744	2-(4-clorofenil)-3-metil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]butanamida	533,4
745	4-amino- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	458,4
746	3,4-dimetoxi- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	503,3

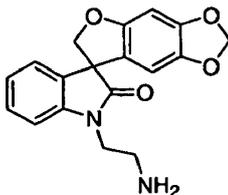
ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
747	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,f</i>]azepina-5-carboxamida	558,4
748	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]adamantano-1-carboxamida	501,5
749	2-[(2-isopropil-5-metilciclohexil)oxi]- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]acetamida	535,5
750	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-3,5-bis(trifluorometil)benzamida	579,3
751	2-(2,5-dimetoxifenil)- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]acetamida	517,4
752	2-cloro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	477,3
753	3-cloro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	477,3
754	4-cloro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	477,3
755	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]hexanamida	437,4
756	2,6-difluoro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	479,4
757	2-cloro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]acetamida	415,3
758	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2,5-bis(trifluorometil)benzamida	579,4
759	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]pirrolidina-1-carboxamida	436,4
760	2-bromo-2,2-difluoro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]acetamida	497,3
761	2,3,5-trifluoro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	497,3
762	5-fluoro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2-(trifluorometil)benzamida	529,4
763	5-cloro- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2-(trifluorometil)benzamida	545,3
764	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]tiofeno-2-carboxamida	449,3
765	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]morfolina-4-carboxamida	452,4
766	2-(1-naftil)- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]acetamida	507,4
767	2-metil- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]propanamida	409,4
768	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]- <i>N</i> -propionilpropanamida	451,4
769	<i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-4-pentilbenzamida	513,3
770	4,7,7-trimetil-3-oxo- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2-oxabicyclo[2,2,1]heptano-1-carboxamida	519,4
771	2-bromo- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	523,2
772	3-ciano- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	468,3

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
773	4-ciano- <i>N</i> -[3-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]benzamida	468,3

EJEMPLO 18

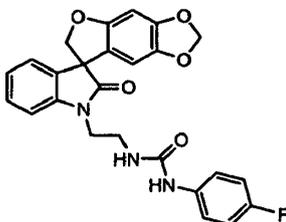
Síntesis de 1'-(2-aminoetil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 A una suspensión de 2-[22([2-(2-oxoespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (20,0 g, 44,0 mmol) en metanol (400 ml) se añadió hidrazina (8,00 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo/metanol/amoníaco (10/1/0,2) para suministrar el producto crudo que se recristalizó a partir de acetato de etilo para producir el compuesto del título (8,0 g) en 56% de rendimiento como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (m, 1H), 7,17 (dd, 1 H), 7,06 (dd, 1H), 6,95 (d, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,89-5,82- (ABq, 2H), 4,93 (d, 1H), 4,66 (d, 1 H), 3,95-3,74- (m, 2H), 3,06 (t, 2H), 1,59-1,35- (br, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0,155,9, 148,8,142,3,132,4, 128,9, 124,0, 123,4, 119,5, 108,6, 103,1, 101,5, 93,6, 80,5, 58,2, 43,4, 39,8; MS (ES+) m/z 325 (M + 1), 308 (M - 16).

EJEMPLO 19

Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)etil]urea



20 A una mezcla de 1'-(2-aminoetil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,15 mmol) y trietilamina (0,01 mmol) en diclorometano anhidro se añadió 1-fluoro-4-isocianatobenceno (0,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 horas, se diluyó con diclorometano (5,00 ml), se lavó con solución de HCl al 10% y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título (0,05 g) en 82% de rendimiento: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1 H), 7,35-7,25 (m, 3H), 7,19 (d, 1 H), 7,11 (d, 1H), 7,06-6,91 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,52 (t, 1H), 5,94-5,84 (ABq, 2H), 4,74 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,91-3,69 (m, 2H), 3,49-3,34 (m, 2H); MS (ES+) m/z 462 (M + 1), 484 (M + 23).

EJEMPLO 19.1

Los compuestos detallados en la siguiente tabla se sintetizaron utilizando el procedimiento similar como se describe en el EJEMPLO 19. Como se observó previamente, los números de compuestos detallados más abajo no corresponden a los números de compuestos proporcionados en los Esquemas de Reacción generales anteriores.

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
774	1-bencil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	458
775	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]-3-(4-fenoxifenil)urea	536
776	1-butil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	424

ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
777	1-ciclohexil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	450
778	1-etil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	396
779	1-isopropil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	410
780	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-propilurea	410
781	1- <i>terc-butil</i> -3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	424
782	1-ciclopentil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	436
783	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-pentilurea	438
784	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-fenilurea	444
785	1-(2-furilmetil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	448
786	1-hexil-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	452
787	<i>N</i> -({[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino}carbonil)glicinato de etilo	454
788	1-(3-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	458
789	1-(4-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	458
790	<i>N</i> -({[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino}carbonil)-beta-alaninato de etilo	468
791	1-(4-cianofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	469
792	<i>N</i> -({[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino}carbonil)benzamida	472
793	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(2-feniletil)urea	473
794	1-(4-metilbencil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	472
795	1-(2-metilbencil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	472
796	1-(4-etilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	472
797	1-(3-metoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	474
798	1-(2-fluoro-5-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	476
799	1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	476
800	1-(4-clorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	479
801	2-metilacrilato de 2-({[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino}carbonil)amino)etilo	480
802	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(1,1,3,3-tetrametilbutil)urea	480
803	4-({[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino}carbonil)amino)butanoato de etilo	482

ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
804	1-[4-(cianometil)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	483
805	1-(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-il)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	483
806	1-(3-acetilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	484
807	1-(4-acetilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	486
808	1-(4-isopropilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	486
809	1-(2-metoxibencil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	486
810	1-(4-metoxibencil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	488
811	1-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	4882
812	1-(4-cloro-2-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	488
813	1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	493
814	1-(3-cloro-2-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	493
815	1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	493
816	1-(2-clorobencil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	493
817	1-(1-naftil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	493
818	1-(2-naftil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	494
819	1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	494
820	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea	497
821	1-(4-terc-butilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	498
822	1-(4-butilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	500
823	1-[2-(4-etilfenil)etil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	500
824	1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	500
825	4-([2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]amino)carbonil)amino]benzoato de metilo	502
826	1-(2-etoxibencil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	502
827	1-(3,4-dimetoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	502
828	1-(3,5-dimetoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	504
829	1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	504
830	1-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)etil]urea	509

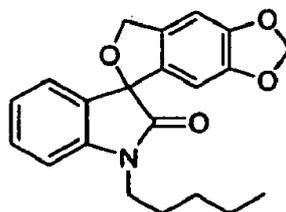
ES 2 488 618 T3

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
831	1-[2-(difluorometoxi)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	510
832	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]urea	510
833	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-[2-(trifluorometil)fenil]urea	512
834	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]urea	512
835	1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	512
836	1-(2,3-diclorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	513
837	1-(3,5-diclorofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	513
838	4-[[{2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino}carbonil]amino]benzoato de etilo	513
839	2-[[{2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino}carbonil]amino]benzoato de etilo	516
840	1-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	516
841	2-metil-3-[[{2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]amino}carbonil]amino]benzoato de metilo	516
842	1-(4-butoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	516
843	1-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	516
844	1-bifenil-2-il-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	519
845	1-[4-metil-3-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	520
846	1-(2,4-diclorobencil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	526
847	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]urea	527
848	1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	528
849	1-(5- <i>terc-butil</i> -2-metoxifenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	530
850	1-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	530
851	1-(9H-fluoren-2-il)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	532
852	1-(9H-fluoren-9-il)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	532
853	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(3,4,5-trimetoxifenil)urea	532
854	1-(difenilmetil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	534
855	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(2-fenoxifenil)urea	534
856	1-(2-bifenil-4-iletil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	536

Número de compuesto	Denominación	MS (m/z, M + 1)
857	1-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-3-(3,4,5-trimetoxibencil)urea	548
858	1-(2-nitrofenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	548
859	1-(1,3-benzodioxol-5-il)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	489
860	1-[4-(dimetilamino)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	488
861	1-(2-fluorobencil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	487
862	1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	476
863	1-(3-fluorobencil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	476
864	1-(ciclohexilmetil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	476
865	1-(2-metilfenil)-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	464
866	1-[4-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)fenil]-3-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]urea	458

EJEMPLO 20

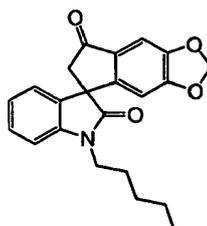
Síntesis de 1'-pentil-7H-espiro[furo[3,4-f][1,3]benzodioxol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-hidroxi-3-[6-(hidroximetil)-1,3-benzodioxol-5-il]-1-pentil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona para reemplazar 1-(2-ciclopropiletil)-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo el compuesto del título ((45% como un sólido incoloro: mp 113-115 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,33 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,01 (t, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,15 (s, 1H), 5,92 (dd, 2H), 5,48 (d, 1 H), 5,27 (d, 1 H), 3,76-3,56 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 4H), 0,89-0,84 (m, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 175,9, 148,7, 148,1, 143,6, 133,7, 132,1, 130,3, 129,8, 125,3, 125,0, 123,1, 113,5, 109,1, 108,7, 101,9, 101,7, 88,7, 74,4, 40,0, 29,7, 29,0, 25,3, 13,3; MS (ES+) m/z 352,1 (M + 1).

EJEMPLO 21

Síntesis de 1'-pentilespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2',7(1'H,6H)-diona



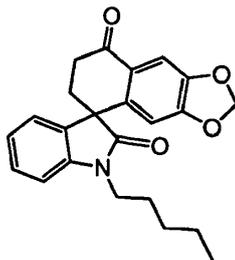
- 15 A una solución de [3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pentil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]ácido acético (0,28 g, 0,73 mmol) se añadió una gota de DMF y cloruro de oxalilo (0,32 ml, 3,7 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró al vacío hasta sequedad para suministrar un aceite marrón. Esta sustancia se disolvió en diclorometano (15,0 ml) seguido por la adición de cloruro de estaño (IV) (0,07 ml, 0,57 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se desactivó con agua

20

con hielo. La mezcla se vertió en agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (150 ml). La capa orgánica se lavaron con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía flash en columna para suministrar el compuesto del título (0,09 g, 67%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (td, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,02 (td, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,03-5,98 (m, 2H), 3,87-3,63 (m, 2H), 3,17 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 201,4, 177,5, 154,8, 151,8, 149,6, 143,1, 132,5, 131,6, 128,9, 123,4, 123,2, 108,9, 103,5, 102,6, 102,5, 53,8, 47,7, 40,5, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+), m/z 386,1 (M + 23), 364,1 (M + 1).

EJEMPLO 22

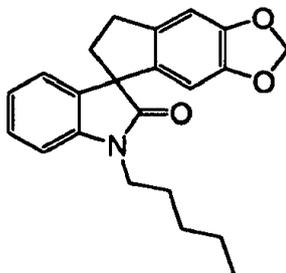
Síntesis de 1-pentil-6'H-espiro[indol-3,5'-nafto[2,3-d][1,3]dioxol]-2,8'(1H,7'H)-diona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 21, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido 3-[3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pentil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]propanoico para reemplazar ácido [3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-oxo-1-pentil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético, se obtuvo el compuesto del título (32%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,95-5,91 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,37-3,24 (m, 1H), 2,79-2,67 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,38-1,28 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 195,4, 177,4, 152,3, 148,0, 142,7, 138,9, 133,6, 128,8, 128,4, 124,1, 122,9, 108,9, 106,9, 106,6, 101,9, 51,7, 40,2, 33,1, 32,8, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 400,1 (M + 23), 378,1 (M + 1).

EJEMPLO 23

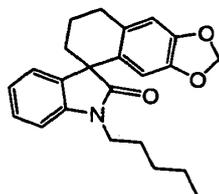
Síntesis de 1'-pentil-6,7-dihidroespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de 1'-pentilespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2',7'(1'H,6H)-diona (0,04 g, 0,11 mmol), trietilsilano (1,50 ml) y ácido trifluoroacético (2,00 ml, exceso) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró *al vacío* hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía flash en columna para suministrar el compuesto del título (0,02 g, 47%) como un aceite: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (td, 1H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,88-5,82 (m, 2H), 3,81-3,60 (m, 2H), 3,37-3,24 (m, 1H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,39-1,28 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 179,5, 147,9, 147,0, 142,9, 138,2, 136,7, 134,7, 128,1, 123,5, 122,6, 108,3, 105,3, 103,6, 101,2, 59,9, 40,0, 38,3, 31,6, 29,0, 27,1, 22,6, 14,0; MS (ES+) m/z 372,1 (M + 23), 350,1 (M + 1).

EJEMPLO 24

Síntesis de 1-pentil-7',8'-dihidro-6'H-espiro[indol-3,5'-nafto[2,3-d][1,3]dioxol]-2(1H)-ona

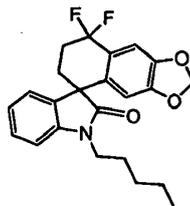


Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 23, y haciendo variaciones no críticas utilizando

1-pentil-6'H-espiro[indol-3,5'-nafto[2,3-d][1,3]dioxol]-2,8'(1H,7'H)-diona para reemplazar
 1'-pentilespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2',7'(1'H,6H)-diona, se obtuvo el compuesto del título (69%) como
 un aceite: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (td, 1 H), 7,08-6,94 (m, 2H), 6,90 (d, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,89 (s, 1 H),
 5,81-5,76 (m, 2H), 3,81-3,66 (m, 2H), 2,96-2,77 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 1 H), 2,17-2,06 (m, 1 H), 2,02-1,83 (m, 2H),
 1,78-1,65 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 180,3, 146,7, 146,1, 142,4, 137,3,
 131,6, 127,8, 127,8, 124,1, 122,5, 109,0, 108,3, 107,3, 100,7, 52,0, 40,0, 34,0, 29,4, 29,1, 27,1, 22,4, 18,8, 14,0; MS
 (ES+) m/z 364,1 (M + 1).

EJEMPLO 25

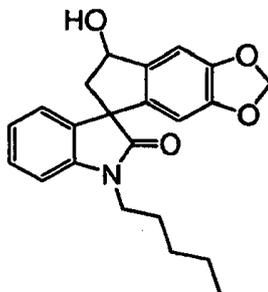
Síntesis de 8',8'-difluoro-1-pentil-7,8'-dihidro-6'H-espiro[indol-3,5'-nafto[2,3-d][1,3]dioxol]-2(1H)-ona



Una mezcla de 1-pentil-6' H-espiro[indol-3,5'-nafto[2,3-d][1,3]dioxol]-2,8'(1H,7'H)-diona (0,02 g, 0,05 mmol),
 trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,50 ml) y una gota de etanol se agitó a 85 °C durante 72 horas en una
 botella de Teflon y se desactivó mediante la adición lenta de agua. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo
 con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado
 se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a flash cromatografía en columna para suministrar el
 compuesto del título (0,01 g, 47%) como un aceite: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (s, 1H), 7,38-7,28 (m, 1 H),
 7,09-7,01 (m, 2H), 6,95 (d, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,96-5,90 (m, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,38-3,24 (m, 1 H), 2,79-2,67 (m, 1 H),
 2,41-2,32 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 2H), 1,39-1,28 (m, 4H), 0,90 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 195,4,
 177,4,152,3,148,0, 142,7, 138,9, 133,6, 128,8, 128,4, 124,1, 122,9, 108,9, 106,9, 106,6, 101,9, 51,7, 40,2, 33,1, 32,8,
 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 422,2 (M + 23), 380,2 (M + 1).

EJEMPLO 26

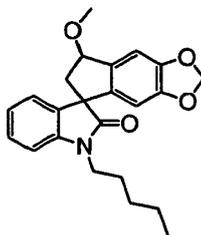
Síntesis de 7-hidroxi-1'-pentil-6,7-dihidroespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución de 1-1-pentil-6'H-espiro[indol-3,5'-nafto[2,3-d][1,3]dioxol]-2,8'(1H,7'H)-diona (0,20 g, 0,5 mmol) en
 metanol (10,0 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,03 g, 0,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura
 ambiente durante 2 horas y se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se
 lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo
 se sometió a cromatografía flash en columna para suministrar el compuesto del título (0,18 g, 90%) como un aceite:
 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,36-7,29 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 5,98 (s, 1 H), 5,94-5,87 (m, 2H),
 5,16 (d, 1 H), 3,80-3,61 (m, 2H), 2,69 (br, 1H), 2,39 (d, 1 H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,38-1,22 (m, 4H), 0,87 (t, 3H); ^{13}C
 RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 180,5, 148,9, 148,5, 143,7, 140,5, 136,9, 132,1, 128,7, 123,7, 123,3, 108,8, 105,7, 103,2,
 101,5, 74,8, 59,6, 40,4, 28,9, 27,0, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 388,4 (M + 23).

EJEMPLO 27

Síntesis de 7-metoxi-1'-pentil-6,7-dihidroespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona

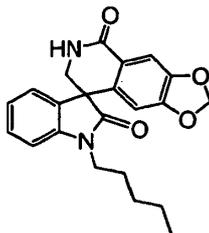


5 A una solución de 7-hidroxi-1'-pentil-6,7-dihidroespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2'(1H)-ona (0,05 g, 0,14 mmol) en THF (10,0 ml) se añadió hidruro de sodio (0,01 mg, 0,21 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante media hora seguido por la adición de yodometano (0,50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, después se vertió en agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100ml). La capa orgánica se lavó con agua se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a flash cromatografía en columna para suministrar el compuesto del título (0,03 g, 57%) como un

10 aceite: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,18 (m, 1H), 6,98-6,82 (m, 4H), 6,10 (s, 1 H), 5,88 (s, 2H), 5,26 t, 1 H), 3,88-3,63 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,71-2,54 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,45-1,29 (m, 4H), 0,90 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 178,3, 148,9, 148,4, 142,4, 136,8, 136,6, 135,1, 128,1, 123,1, 122,6, 108,5, 105,0, 103,2, 101,5, 82,7, 57,9, 55,6, 43,4, 40,3, 29,1, 27,2, 22,4, 14,0; MS (ES+) m/z 402,4 (M + 23).

EJEMPLO 28

15 Síntesis de 1'-pentil-6,7-dihidro-5H-espiro[1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinolina-8,3'-indol]-2',5(1'H)-diona



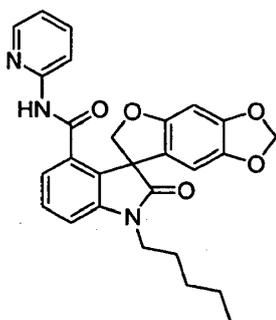
Una mezcla de 1'-pentilespiro[indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5,3'-indol]-2',7(1'H,6H)-diona (0,10 g, 0,28 mmol), azida

20 sódica (0,09 g, 1,40 mmol) y ácido trifluoroacético (2,00 ml) se agitó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía flash en columna para suministrar el compuesto del título (0,08 g, 74%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1 H), 7,30 (td, 1 H), 7,20 (dd, 1H), 6,98 (td, 1 H), 6,93 (d, 1 H), 6,32 (br, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,97-5,92 (m, 2H), 4,02 (dd, 1 H), 3,87-3,70 (m, 2H), 3,47 (dd, 1H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,42-4,30 (m, 4H), 0,90 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 175,8,165,2,151,6, 147,9, 141,7, 134,3, 130,9, 129,0, 124,5, 123,2, 122,9, 109,0, 108,5, 105,4, 101,9, 51,9, 48,2, 40,4, 29,1, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 379,3 (M + 1).

25

EJEMPLO 29

Síntesis de 2'-oxo-1'-pentil-N-piridin-2-il-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-carboxamida

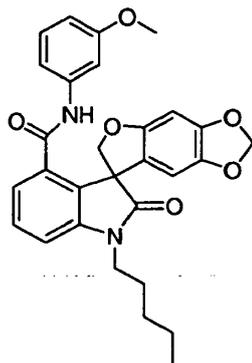


30 Una mezcla de 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,28 g, 0,65 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,08 g, 10 % en mol), trietilamina (0,33 g, 0,50 ml, 3,25 mmol) y 2-aminopiridina (0,12 g, 1,30 mmol) en N, N-dimetilformamida (5,00 ml) se sometió a monóxido de carbono (40 Psi). La mezcla de

reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20,0 ml), se lavó con agua (3 x 20,0 ml), salmuera (2 x 20,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna para dar el compuesto del título (0,04 g, 14%) como un sólido.: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (d, 1 H), 7,87 (br, 1H), 7,69-7,62 (m, 3H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 7,04-6,98 (m, 1H), 5,79 (d, 2H), 4,97 (ABq, 2H), 3,84-3,66 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 4H), 0,90 (t, 3H); ¹³C RMN, (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 158,2, 156,7, 149,2, 143,5, 142,1, 132,2, 132,0, 131,9, 131,8, 129,6, 128,6, 128,4, 121,8, 118,2, 110,7, 102,0, 101,4, 93,9, 79,5, 77,2, 58,5, 40,6, 29,0, 27,0, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 473,2 (M + 2).

EJEMPLO 29.1

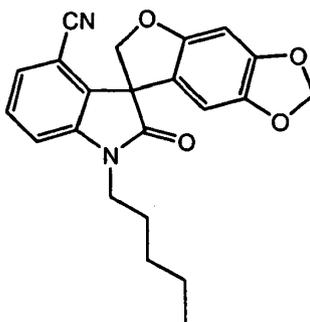
- 10 Síntesis de N-(3-metoxifenil)-2'-oxo-1'-pentil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-carboxamida



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el EJEMPLO 29, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-metoxianilina para reemplazar 2-aminopiridina, se obtuvo el compuesto del título (20%) como un sólido incoloro: mp 173-175 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (t, 1 H), 7,30-7,27 (m, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 7,04-6,97 (m, 2H), 7,23 (s, 1 H), 6,74-6,62 (m, 2H), 6,31 (s, 1 H), 6,16 (s, 1H), 5,83 (dd, 2H), 4,87-5,01 (m, 2H), 3,91- 3,63 (m, 5H), 1,73-1,78 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 4H), 0,93-0,86 (m, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 165,1, 159,9, 149,3, 143,6, 143,5, 142,1, 138,1, 134,5, 129,7, 129,5, 127,9, 122,4, 118,3, 112,2, 110,7, 110,5, 105,6, 101,9, 101,6, 94,3, 79,2, 58,3, 55,3, 40,5, 28,9, 26,9, 22,3, 13,9; MS (ES+) m/z 501,5 (M + 1).

EJEMPLO 30

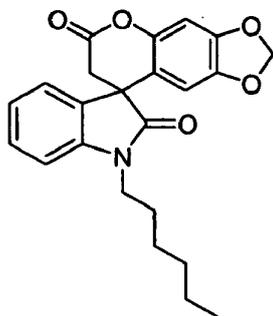
- 20 Síntesis de 2'-oxo-1'-pentil-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-4'-carbonitrilo



- 25 Una mezcla de 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,10 g, 0,23 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (0,21 g, 0,23 mmol) y 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (0,07, 0,23 mmol), cianuro de tributilestaño (0,07g,0,23 mmol) y cianuro de potasio (0,02g,0,23mmol) se purgó con nitrógeno y se añadió acetronitrilo anhidro (10,0 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20,0 ml), se lavó con agua (20,0 ml), salmuera (20,0 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo marrón se sometió a cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (65%) para dar el compuesto del título (0,03 g, 33%) que se recristalizó a partir de éter para obtener un sólido incoloro: mp 128-129 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,10 (s, 1 H), 7,42-7,37 (m, 1 H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,03 (s, 1 H), 5,87 (dd, 2H), 4,91 (q, 2H), 3,86-3,63 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,43-1,26 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 176,5,157,1,149,5, 143,5, 142,4, 135,4, 129,7, 128,3, 126,4, 116,3, 114,8, 112,3, 108,8, 102,2, 93,7, 78,7, 58,3,40,6,28,9, 26,7, 22,2, 13,9; MS (ES+) m/z 377,5 (M + 1).

EJEMPLO 31

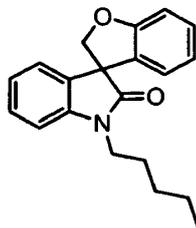
Síntesis de 1'-hexilespiro[1,3-dioxolo[4,5-g]cromeno-8,3'-indol]-2',6(1'H,7H)-diona



5 A una solución de 2-(1-hexil-3-(6-hidroxibenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-oxoindolin-3-il)acetato (0,19 g, 0,43 mmol) en THF:H₂O (2:1) se añadió hidróxido de litio (0,04 g, 0,86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente orgánico se eliminó *al vacío* y el pH del residuo acuoso se ajustó hasta 2 seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad y el residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con 25% acetato de etilo/hexano para producir el compuesto del título (0,09 g, 53%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (dt, 1 H), 7,14-7,03 (m, 2H), 6,93 (d, 1 H), 6,66 (s, 1H), 6,06 (s, 1 H), 5,88 (dd, 2H), 3,76-3,63 (m, 2H), 2,94 (q, 2H), 1,69-1,62 (m, 2H) 1,34-1,22 (m, 6H), 0,83 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 175,9, 165,8,148,3,147,2,144,6,142,6, 129,9, 129,6, 123,8, 123,4, 114,7, 109,2, 105,1, 101,9, 99,8, 49,6, 40,3, 37,2, 31,2, 27,2, 26,4, 22,4, 13,9; MS (ES+) m/z 394,5 (M + 1).

EJEMPLO 32

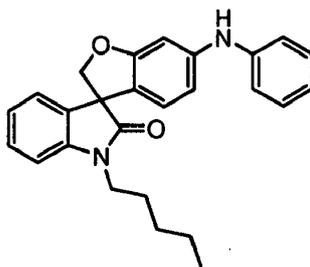
15 Síntesis de 1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Una mezcla de 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' H)-ona (0,10 g, 0,27 mmol) y paladio/carbono (0,09 g, 0,01 mmol) en acetato de metanovetilo (1/1, 4,00 ml) se agitó bajo hidrógeno a presión atmosférica durante 16 horas. El disolvente se evaporó y el residuo negro se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/6) para dar el compuesto del título (0,08 g, 97%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (dd, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 7,20 (d, 1H), 7,02 (dd, 1 H), 6,96-6,90 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H), 6,69 (d, 1 H), 4,93 (d, 1 H), 4,67 (d, 1 H), 3,89-3,64 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 160,7, 142,5, 132,8, 129,7, 129,0, 128,8, 123,9, 123,3, 123,1, 121,3, 110,4, 108,6, 58,1, 40,4, 29,0, 27,2, 22,3,14,0; MS (ES+) m/z 308,5 (M + 1).

EJEMPLO 33

25 Síntesis de 6-anilino-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

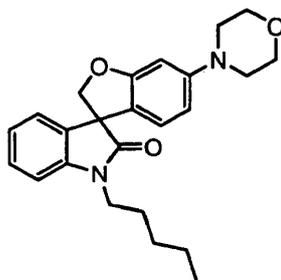


30 A una solución de 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,08 g, 0,19 mmol) en tolueno anhidro (4,00 ml) se añadió anilina (0,03 g, 0,29 mmol), xantfos (0,02 g, 0,03 mmol) y tris(dibencilidenoacetato)dipaladio(0) (0,02 g, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo negro se sometió a cromatografía en

columna (acetato de etilo/hexano, 1/7) para dar el compuesto del título (0,05 g, 62%) como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,25 (m, 6H), 7,18 (d, 1 H), 7,12-7,05 (m, 3H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,71 (d, 1 H), 6,57 (d, 1H), 6,48 (dd, 1 H), 4,93 (d, 1 H), 4,67 (d, 1 H), 3,88-3,64 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 4H), 0,92 (t, (t, 3H); MS (ES+) m/z 399,5 (M + 1).

5 EJEMPLO 34

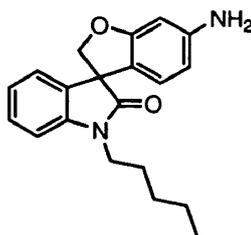
Síntesis de 6-morfolin-4-il-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1:1)



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 33, y haciendo variaciones no críticas utilizando morfina para reemplazar anilina, se obtuvo el compuesto del título (42%) como un aceite marrón: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,91 (d, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 6,50 (d, 1 H), 6,35 (dd, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 4,65 (d, 1 H), 3,89-3,60 (m, 6H), 3,15-3,05 (m, 4H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,5, 162,2, 153,4, 142,6, 132,9, 128,7, 123,9, 123,4, 123,0, 120,1, 108,9, 108,5, 97,9, 80,3, 66,9, 57,7, 49,4, 40,3, 29,0, 27,1, 22,4, 14,0; MS (ES+) m/z 393,5 (M+1).

EJEMPLO 35

15 Síntesis de 6-amino-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A. Síntesis de 6-[(difenilmetileno)amino]-1-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

A una solución de 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,10 g, 0,26 mmol) en tolueno anhidro (5,00 ml) se añadió benzofenona imina (0,09 g, 0,52 mmol), t-butoxido de sodio (0,03 g, 0,36 mmol), tris(dibencilideneacetona) dipaladio(0) (0,01 g, 0,07 mmol) y (±)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (0,12 g, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (50,0 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad para dar el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

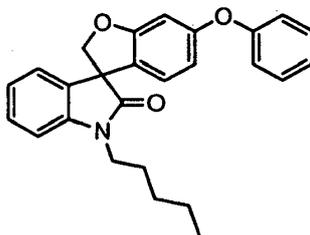
B. Síntesis de 6-amino-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

25 A una solución de 6-[(difenilmetileno)amino]-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en tetrahidrofurano anhidro (4,00 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso al 10% (2,00 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso (5,00 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25,0 ml). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) para dar el compuesto del título (0,02 g, 24% de rendimiento) como un aceite amarillo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (td, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,99 (dd, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,43 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,08 (dd, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 3,86-3,60 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 4H), 0,89 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,8, 171,2, 162,1, 148,7, 142,5, 133,1, 128,6, 127,8, 123,9, 123,7, 123,0, 118,5, 108,5, 108,4, 97,2, 80,2, 77,6, 77,4, 77,2, 76,8, 64,0, 60,4, 57,6, 40,3, 29,7, 29,0, 27,1, 22,6, 22,4, 22,1, 19,1, 14,2, 14,0, 13,7; MS (ES+) m/z 323,5 (M + 1).

35

EJEMPLO 36

Síntesis de 1'-pentil-6-fenoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

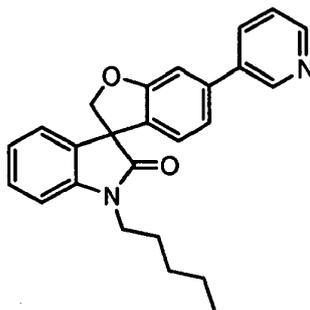


5 A una solución de 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,08 g, 0,19 mmol) en dioxano anhidro (4,00 ml) se añadió yoduro de cobre (0,01 g, 0,01 mmol), hidrocloreto de N,N-dimetil glicina (0,01 g, 0,01 mmol), carbonato de cesio (0,17 g, 0,52 mmol) y fenol (0,03 g, 0,32 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 16 horas bajo nitrógeno, se diluyó con diclorometano (50,0 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/6) para dar el compuesto del título (0,07 g, 87%) como un aceite incoloro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,36-7,28 (m, 3H), 7,20-7,00 (m, 4H), 6,92 (d, 1H), 6,62 (dd, 1 H), 6,58 (br, 1H), 6,44 (dd, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 4,71 (d, 1 H), 3,92-3,64 (m, 2H), 1,70-1,68 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); MS (ES+) m/z 400,5 (M + 1).

10

EJEMPLO 37

Síntesis de 1'-pentil-6-piridin-3-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



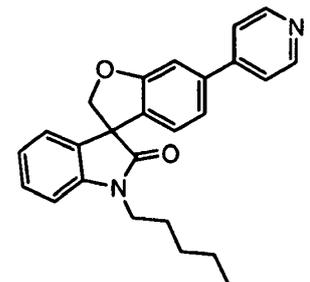
15 Una mezcla de 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,08 g, 0,19 mmol), ácido piridina-3-borónico (0,05 g, 0,41 mmol), acetato de paladio (0,002 g, 0,07 mmol), tri-O-tolilfosfina (0,0015 g, 0,005 mmol), carbonato de sodio 2 M (1,00 ml) y 1,2-dimetoxietano (9,00 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas bajo N_2 . El disolvente se evaporó y el residuo negro se extrajo con acetato de etilo (4 x 15,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 4/1) para dar el compuesto del título (0,07 g, 67% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (br, 1 H), 7,85 (d, 1H), 7,45-7,24 (m, 3H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,12-6,98 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 3,89-3,64 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,9, 161,6, 149,5, 147,3, 142,6, 139,9, 136,4, 135,6, 133,4, 130,1, 129,2, 124,9, 121,7, 119,5, 110,3, 109,7, 107,7, 80,1, 57,8, 42,3, 28,8, 27,1, 22,3, 14,85; MS (ES+) m/z 385,5 (M + 1).

20

25

EJEMPLO 38

Síntesis de 1'-pentil-6-piridin-4-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

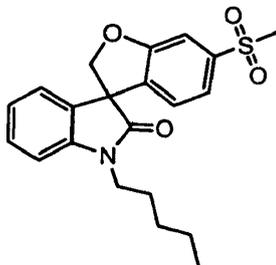


30 Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 37, y haciendo variaciones no críticas utilizando ácido 4-piridina-borónico para reemplazar ácido 3-piridina-borónico, se obtuvo el compuesto del título (38%) como sólido

blanco: mp 107-110 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,64-8,58 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,31 (dt, 1 H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 3,88-3,64 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,90 (t, 3H); MS (ES+) m/z 385,5 (M + 1).

EJEMPLO 39

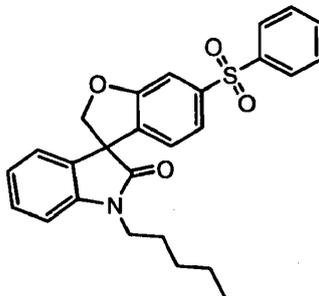
5 Síntesis de 6-(metilsulfonyl)-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,60 g, 1,55 mmol), metanosulfonato de sodio (0,19 g, 1,86 mmol), yoduro de cobre (0,03 g, 0,16 mmol), y L-prolina (0,04 g, 0,31 mmol) en sulfóxido de dimetilo (3,00 ml) se calentó a 100 °C durante 2 días bajo N_2 . La mezcla de reacción se diluyó con agua (50,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 15,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 2/3) para dar el compuesto del título (0,03 g, 46%) como un aceite amarillo claro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,46-7,48 (m, 1 H), 7,38 (dt, 1 H), 7,34 (dt, 1 H), 7,13-7,02 (m, 2H), 6,94 (d, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 5,03 (d, 1 H), 4,78 (d, 1H), 3,87-3,64 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 4H), 0,90 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,1, 161,2, 142,6, 142,1, 135,4, 131,5, 129,5, 124,3, 124,0, 123,5, 120,7, 109,5, 109,0, 80,5, 57,7, 44,5, 40,6, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 386,5 (M + 1).

EJEMPLO 40

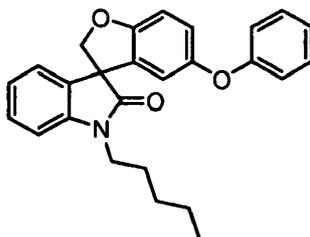
Síntesis de 1'-pencil-6-(fenilsulfonyl)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 39, y haciendo variaciones no críticas utilizando sulfonato de fenilo sódico para reemplazar metanosulfonato de sodio, se obtuvo el compuesto del título (50%) como un aceite amarillento: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,94-7,88 (m, 2H), 7,60-7,44 (m, 4H), 7,40 (dd, 1 H), 7,31 (dt, 1 H), 7,10-6,99 (m, 2H), 6,92 (d, 1 H), 6,78 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 3,84-3,61 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,1, 161,2, 143,2, 142,5, 141,2, 134,9, 133,3, 129,4, 129,3, 127,8, 124,1, 124,0, 123,5, 121,1, 109,8, 108,9, 80,5, 57,7, 40,5, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 448,5 (M + 1).

EJEMPLO 41

Síntesis de 1'-pencil-5-fenoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

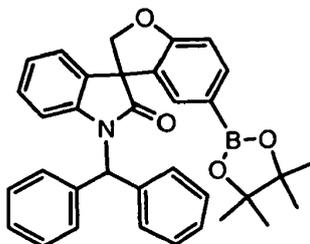


Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 36, y haciendo variaciones no críticas utilizando

5-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar
 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (10% de rendimiento) como un aceite incoloro: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ,32-7,10 (m, 5H), 7,06-6,82 (m, 6H), 6,42 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,71 (d, 1 H), 3,82-3,62 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,85 (t, 3H); MS (ES+) m/z 400,4 (M + 1).

5 EJEMPLO 42

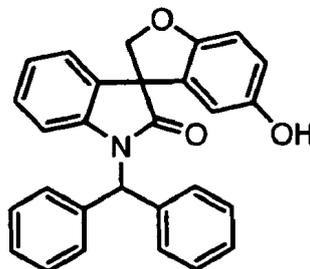
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de of 5-bromo-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (3,00 g, 6,22 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,80 g, 7,09 mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaldio(II) (0,45 g, 9% en mol), y acetato de potasio (5,49 g, 56,0 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (40,0 ml) se agitó a 100 °C bajo N_2 durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (600 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/6) para dar el compuesto del título (1,00 g, 30%) como un sólido blanco: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (dd, 1 H), 7,40-7,25 (m, 10H), 7,18 (br, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,06-6,91 (m, 4H), 6,50 (d, 1 H), 4,99 (d, 1 H), 4,74 (d, 1H), 1,27 (d, 12H); MS (ES+) m/z 530,32 (M + 1).

EJEMPLO 43

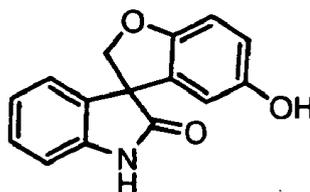
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Una mezcla de 1'-(difenilmetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (4,50 g, 8,50 mmol), peróxido de hidrógeno (4,86 ml, solución al 30%, 42,5 mmol), hidróxido de sodio (16,38 ml, solución al 10%, 40,82 mmol) en metanol se agitó a 0 °C durante 30 minutos y temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó con bisulfito de sodio. El pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta 4 utilizando ácido clorhídrico al 14%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se trituroó con hexano (20,0 ml), seguido por éter (15,0 ml) para dar el compuesto del título (3,20 g, 90%) como un sólido blanco: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,38 (m, 10H), 7,13 (dd, 1H). 7,07-6,91 (m, 3H), 6,79 (d, 1H). 6,63 (dd, 1H). 6,50 (d, 1 H), 6,12 (d, 1 H), 4,96 (d, 1 H), 4,69 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 420,23 (M + 1).

EJEMPLO 44

30 Síntesis de 5-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

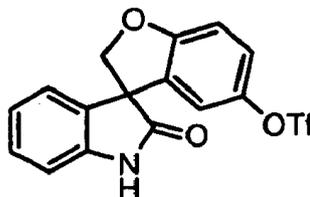


Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1.28, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1'-(difenilmetil)-5-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar

1'-(difenilmetil)-5'-metilespiro[furo[2,3 f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (48%) como un sólido blanco: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 7,21 (dt, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 6,94 (dd, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 6,54 (dd, 1 H), 6,02 (d, 1 H), 4,70 (d, 1 H), 4,57 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 254,2 (M + 1).

5 EJEMPLO 45

Síntesis de trifluorometanosulfonato de 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-ilo

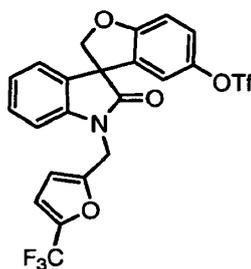


10 A una mezcla de 5-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,18 g, 0,70 mmol) y anhídrido trifluorometano sulfónico (0,26 g, 0,91 mmol) en diclorometano (5,00 ml) se añadió trietilamina (0,14 g, 1,93 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se diluyó con diclorometano (100 ml). Después de lavar con cloruro de sodio saturado acuoso (2 x 20,0 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/2) para dar el compuesto del título (0,07 g, 25%) como un sólido amarillo claro: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (br, 1 H), 7,29 (dt, 1 H), 7,15-7,03 (m, 3H), 7,99-6,94 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 5,03 (d, 1 H), 4,76 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 386,5 (M+1).

15

EJEMPLO 46

Síntesis de trifluorometanosulfonato de 2'-oxo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-ilo de

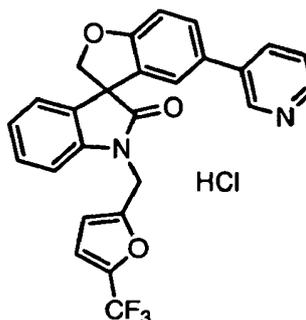


20 A una mezcla de trifluorometanosulfonato de 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-ilo (0,42 g, 1,10 mmol) y hidróxido de sodio (0,07 g, 1,65 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,00 ml) se añadió 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano (0,50 g, 2,20 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Después de lavar con cloruro de sodio saturado acuoso (2 x 20,0 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/3) para dar el compuesto del título (0,47 g, 80%) como un aceite transparente: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (t, 1 H), 7,18-6,94 (m, 5H), 6,74 (dd, 1 H), 6,55 (dd, 1H), 6,40 (d, 1 H), 5,09-4,72 (m, 4H); MS (ES+) m/z 534,4 (M + 1).

25

EJEMPLO 47

Síntesis de hidrocloreto de 5-piridin-3-il-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



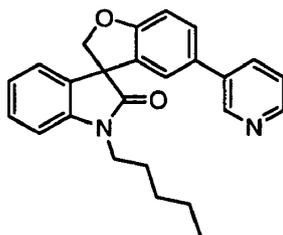
30

Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4.2, y haciendo variaciones no críticas utilizando

trifluorometanosulfonato de 2'-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-ilo para reemplazar 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida, y ácido piridin-3-ilborónico para reemplazar ácido pirimidina-5-borónico, se obtuvo 5-piridin-3-il-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (74%) como un sólido blanco, que se trató con HCl en éter para dar el compuesto del título: mp 98-100 °C; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,96 (br, 1H), 8,74-8,65 (m, 2H), 8,04 (dd, 1 H), 7,73 (dd, 1H), 7,37 (dt, 1H), 7,25-7,09 (m, 5H), 6,95 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,20-4,83 (m, 4H); ¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD) δ 175,7, 161,3, 151,1, 142,1, 140,2, 138,6, 137,5, 137,4, 130,0, 129,4, 128,1, 127,5, 125,6, 125,5, 122,3, 122,1, 120,8, 111,4, 111,3, 109,7, 108,1, 107,7, 78,7, 58,3, 34,9; MS (ES+) m/z 463,1 (M + 1).

10 EJEMPLO 48

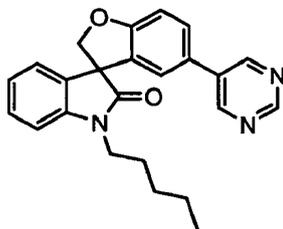
Síntesis de 1'-pentil-5-piridin-3-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4.2, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida, y ácido piridin-3-ilborónico para reemplazar ácido pirimidina-5-borónico, se obtuvo el compuesto del título (70%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (br, 1 H), 7,65 (d, 1H), 7,45-6,98 (m, 7H), 6,92 (d, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 4,98 (d, 1 H), 4,72 (d, 1 H), 3,89-3,64 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,86 (t, 3H); MS (ES+) m/z 385,5 (M + 1).

20 EJEMPLO 49

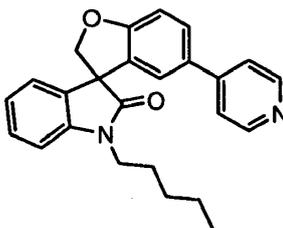
Síntesis de 1'-pentil-5-pirimidin-5-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4.2, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida, se obtuvo el compuesto del título (40%) como un sólido blanco: mp 115-117 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,08 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,33 (dt, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 3,89-3,64 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,88 (t, 3H); MS (ES+) m/z 386,4 (M + 1).

EJEMPLO 50

30 Síntesis de 1'-pentil-5-piridin-4-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

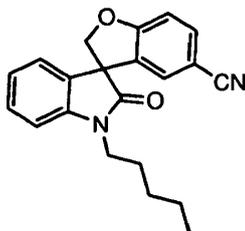


Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4.2, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida, y ácido

piridin-4-ilborónico para reemplazar ácido pirimidina-5-borónico, se obtuvo el compuesto del título (95%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,55-8,47 (m, 2H), 7,52-7,46 (dd, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,15 (dd, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 2H), 4,99 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 3,89-3,67 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); MS (ES+) m/z 385,5 (M + 1).

5 EJEMPLO 51

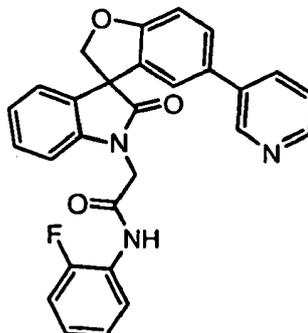
Síntesis de 2'-oxo-1'-pentil-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 30, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 4'-bromo-1'-pentilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (78%) como un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (dt, 1H), 7,34 (dt, 1H), 7,12-6,91 (m, 5H), 5,01 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 3,86-3,63 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,43-1,32 (m, 4H), 0,92 (t, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 176,2, 164,1, 142,6, 134,8, 131,4, 130,8, 129,6, 127,8, 123,9, 123,5, 118,8, 111,5, 109,1, 104,7, 80,6, 57,3, 40,6, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) m/z 333,5 (M + 1).

15 EJEMPLO 52

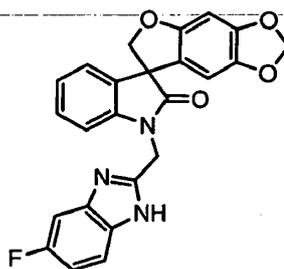
Síntesis de N-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-5-piridin-3-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 37, y haciendo variaciones no críticas utilizando 2-(5-bromo-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida para reemplazar 6-bromo-1'-pentilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título (55% de rendimiento) como un sólido blanco: mp 98-100°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,60-8,53 (m, 2H), 8,14 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,32-6,90 (m, 11H), 5,02 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,56 (d, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 177,9, 164,8, 160,9, 154,2, 151,0, 147,1, 141,7, 134,2, 131,7, 131,5, 129,9, 129,4, 129,1, 125,1, 124,6, 124,5, 124,2, 124,0, 122,5, 122,2, 115,1, 114,8, 111,0, 109,1, 80,0, 58,1, 44,6; MS (ES+) m/z 466,4 (M+1).

25 EJEMPLO 53

Síntesis de 1'-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

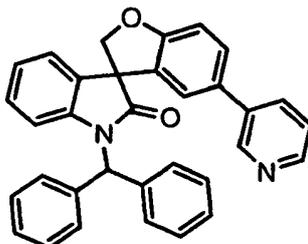


Una mezcla de (2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)ácido acético (0,50 g, 1,47 mmol) y 4-fluorobenceno-1,2-diamina (0,15 g, 1,18 mmol) en tolueno anhidro (20,0 ml) se sometió a reflujo durante toda la

noche bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 2/1) para dar el compuesto del título (0,13 g, 22%): mp 138 -142 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,39 (m, 1 H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,16-6,93 (m, 3H), 6,18 (s, 1 H), 6,07 (s, 1H), 5,84-5,78 (m, 2H), 5,20-5,14 (m, 2H), 4,98 (d, 1 H), 4,60 (d, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 179,2, 161,3, 158,1, 156,2, 149,2, 149,1,142,5, 141,2, 131,5, 129,5, 124,4, 124,0, 118,0, 111,6, 111,2, 109,9, 103,1, 101,7, 93,5, 80,5, 58,5, 38,9; MS (ES+) m/z 430,2 (M + 1).

EJEMPLO 54

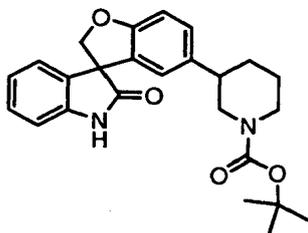
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5-piridin-3-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4.2, y haciendo variaciones no críticas utilizando 5-bromo-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida, y ácido piridin-3-ilborónico para reemplazar ácido pirimidina-5-borónico, se obtuvo el compuesto del título (74%) como un sólido blanco: mp 204-207 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,62-8,46 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,43-7,26 (m, 11H), 7,16 (dd, 1H), 7,03-6,94 (m, 4H), 6,76 ((d, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 5,09 (d, 1 H), 4,82 (d, 1 H); MS (ES+) m/z 481,5(M+1).

EJEMPLO 55

Síntesis de 3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



20 0 A. Síntesis de 5-piperidin-3-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona:

Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 1.28, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1'-(difenilmetil)-5-piridin-3-ilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona para reemplazar 1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa.

25 B. Síntesis de 3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

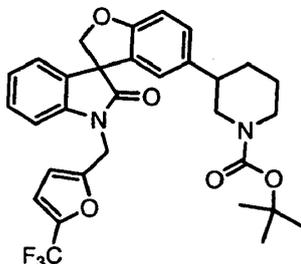
A una mezcla de 5-piperidin-3-il)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, trietilamina (0,95 g, 9,36 mmol) en diclorometano anhidro (15,0 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,02 g, 4,68 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche bajo N₂, se diluyó con diclorometano (100 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo marrón se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) para dar el compuesto del título (0,50 g, 40%) como un sólido blanco: mp 120-123 °C.; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (br, 1 H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,14-6,86 (m, 5H), 6,63 (br, 1H), 4,95 (d, 1 H), 4,69 (d, 1H), 4,10-4,00 (m, 2H), 2,70-2,45 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 11 H); MS (ES+) m/z 443,4 (M + 1).

EJEMPLO 56

Síntesis

3-(2'-oxo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo de

terc-butilo



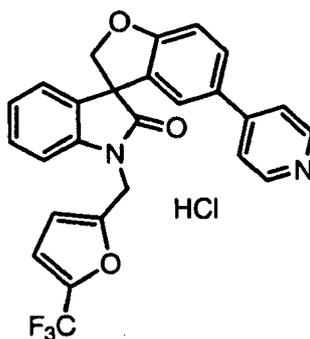
5

Después del procedimiento como se describe en la PREPARACIÓN 1A, y haciendo variaciones no críticas utilizando 3-(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo para reemplazar 4-bromoindol, y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano para reemplazar 1-bromopentano, se obtuvo el compuesto del título (10%) como un sólido blanco: mp 59-61 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,23 (m, 2H), 7,12 (d, 1 H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,10-4,86 (m, 3H), 4,66 (d, 1 H), 4,16-3,94 (m, 2H), 2,68-2,38 (m, 2H), 1,90-1,60 (m, 3H), 1,40 (s, 10H), 1,27-1,21 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 591,2 (M + 23).

10

EJEMPLO 57

Síntesis de hidrocloruro de 5-piridin-4-il-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

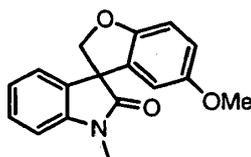


Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 4.2, y haciendo variaciones no críticas utilizando trifluorometanosulfonato de 2'-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-ilo para reemplazar 2-(4'-bromo-5,6-difluoro-2'-oxoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N-(2-fluorofenil)acetamida, y ácido piridin-4-ilborónico para reemplazar ácido pirimidina-5-borónico, 5-piridin-4-il-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona se obtuvo como un sólido blanco, que se trató con HCl en éter para dar el compuesto del título (54%): mp 108-110 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,57-8,47 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,37-7,29 (m, 3H); 7,18 (dd, 1 H), 7,12-7,00 (m, 3H), 6,92 (d, 1 H), 6,75 (dd, 1 H), 6,43 (d, 1 H), 5,11 4,83 (m, 3H), 4,75 (d, 1 H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 176,2, 164,3, 156,7, 151,5, 141,5, 140,8, 131,5, 131,1, 130,7, 129,8, 127,7, 124,3, 124,1, 123,4, 123,1, 112,9, 112,2, 110,0, 109,4, 80,9, 57,5, 37,3; MS (ES+) m/z 466,4 (M + 1).

20

EJEMPLO 58

Síntesis de 5-metoxi-1'-metilespiro [1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



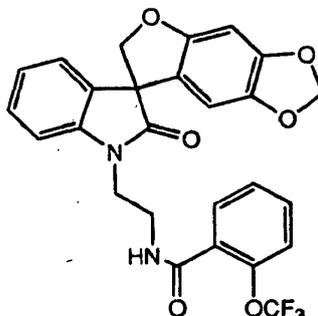
30

A una mezcla de 5-hidroxi-espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,10 g, 0,39 mmol), trifenilfosfina (0,20 g, 0,76 mmol) y metanol (0,05 g, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,14 g, 0,80 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 16 horas y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo marrón se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1/1) para dar el compuesto del título (0,02 g, 14% de rendimiento) como un sólido amarillento: mp 159-161 °C; ¹H RMN (300

MHz, CDCl_3) δ 7,32 (dt, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,05 (t, 1H), 6,93-6,83 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,25 (d, 1 H), 4,89 (d, 1H), 4,63 (d, 1 H), 3,63 (s, 3H), 3,28 (s, 3H); MS (ES+) 282,3 (M + 1).

EJEMPLO 59

Síntesis de N-[2-(2'-oxoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]-2-(trifluorometoxi)benzamida



5

Después del procedimiento como se describe en el EJEMPLO 17, y haciendo variaciones no críticas utilizando 1'-(2-aminoetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indo]-2'(1'H)-ona para reemplazar 1'-(3-aminopropil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y cloruro de 2-(trifluorometoxi)benzoílo para reemplazar cloruro de 3-clorotiofeno-2-carbonilo, se obtuvo el compuesto del título (91%) como un sólido incoloro: mp 183-184 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,86-7,83 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 3H), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (dd, 2H), 4,87 (d, 1 H), 4,64 (d, 1 H), 4,10-3,94 (m, 2H), 3,90-3,68 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 178,2, 165,0, 155,9, 148,8, 145,9, 142,3, 141,9, 132,4, 132,1, 131,3, 129,2, 127,6, 127,3, 124,0, 123,6, 121,2, 121,1, 119,2, 108,7, 103,0, 101,4, 93,6, 80,4, 58,2, 39,5, 38,2; MS (ES+) m/z 513,4 (M + 1).

10

15 ENSAYOS BIOLÓGICOS

Se conocen varias técnicas en la técnica para ensayar la actividad de los compuestos de la invención. con el fin de que la invención descrita en la presente memoria pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ensayos biológicos

Ejemplo biológico 1

20 Ensayo de afluencia de guanidina (*ensayo in vitro*)

Este ejemplo describe un ensayo *in vitro* para ensayar perfilar los agentes de prueba contra los canales de sodio de rata o humano, expresados de forma estable en células de origen endógeno o recombinante. El ensayo también es útil para determinar el IC-50 de un compuesto de bloqueo del canal de sodio. El ensayo se basa en el ensayo de flujo de guanidina descrito por Reddy, N.L., et al., J Med Chem (1998), 41(17):3298-302.

25 El ensayo de afluencia de guanidina es un ensayo de flujo por radiotrazador utilizado para determinar la actividad de flujo de iones de canales de sodio en un formato basado en microplacas de alto rendimiento. El ensayo utiliza hidrocloreuro de ^{14}C -guanidina en combinación con diversos moduladores del canal de sodio conocidos, para ensayar la potencia de los agentes de prueba. La potencia se determina por un cálculo de IC-50. La selectividad se determina por la comparación de la potencia del compuesto para el canal de interés y su potencia frente a otros canales de sodio (también llamado 'perfiles de selectividad').

30

Cada uno de los agentes de ensayo son ensayados contra células que expresan los canales de interés. Los canales de sodio dependientes de voltaje son sensibles o insensibles a TTX. Esta propiedad es útil en la evaluación de las actividades de un canal de interés cuando este reside en una población mixta con otros canales de sodio. La siguiente tabla 1 resume las líneas celulares útiles en la selección de una cierta actividad de canal en presencia o ausencia de TTX.

35

TABLA 1

LÍNEA CELULAR	Expresión de ARNm	Caracterización funcional
CHO-K1 (Ovario de Hámster Chino; (línea celular recomendada) número de acceso a ATTC CCL-61	• la expresión de Na _v 1.4 se ha demostrado por RT-PCR	• El aumento 18-20 veces en la afluencia de guanidina [¹⁴ C] se bloqueó completamente utilizando TTX. (Na _v 1.4 es un canal sensible a TTXs)
	• no se detectó ninguna otra expresión de Na _v	
L6 (célula de mioblasto de rata) Número ATCC CRL-1458	• Expresión de Nav1.4 y 1.5	• El aumento 10-15 veces en la afluencia de guanidina [¹⁴ C] fue bloqueado solamente parcialmente por TTX (Na _v 1.5 es resistente a TTX)
SH-SY5Y (neuroblastoma humano) Número ATCC CRL-2266	• Expresión publicada de Na _v 1.9 y Na _v 1.7 (Blum et al)	• El aumento de 10-16 veces en la afluencia de guanidina [¹⁴ C] arriba del antecedente.
		• fue bloqueada parcialmente por TTX (Na _v 1.9 es resistente a TTX)
SK-N-BE2C (una línea celular de neuroblastoma humano Número ATCC CRL-2268)	• Expresión de Na _v 1.8	• Estimulación de células BE2C con piretroides da como resultado un incremento de 6 veces en la afluencia de guanidina [¹⁴ C] arriba del antecedente.
		• TTX bloqueó parcialmente la afluencia (Na _v 1.8 es resistente a TTX)
PC12 (feocromocitoma de rata) Número ATTC CRL-1721	• Expresión de Na _v 1.2	• El aumento de 8-12 veces en la afluencia de guanidina [¹⁴ C] fue completamente bloqueado utilizando TTX. (Na _v 1.2 es un canal sensible a TTX)

5 También es posible emplear células recombinantes que expresan estos canales de sodio. La clonación y propagación de células recombinantes son conocidas por los expertos en la técnica (véase por ejemplo, Klugbauer, N, et al., EMBO J. (1995), 14(6):1084-90; y Lossin, C., et al., Neuron (2002), 34, páginas 877-884)

10 Las células que expresan el canal de interés se cultivan de acuerdo al proveedor o en el caso de una célula recombinante en presencia de medio de crecimiento selectivo tal como G418 (Gibco / Invitrogen). Las células se disociaron de las placas de cultivo con una solución enzimática (1X) tripsina / EDTA (Gibco / Invitrogen) y se analizaron en cuanto a la densidad y viabilidad utilizando hemocitómetro (Neubauer). Las células disociadas se lavaron y se resuspendieron en su medio de cultivo después se sembraron en placas Scintiplates (Beckman Coulter Inc.) (aproximadamente 100.000 células / pocillo) y se incubaron a 37 °C / 5% de CO₂ durante 20-24 horas. Después de un lavado extensivo con solución salina tamponada con HEPES de bajo sodio (LNHBSS) (150 mM cloruro de colina, 20 nM de HEPES (Sigma), cloruro de calcio 1 mM, cloruro de potasio 5 mM, cloruro de magnesio 1 mM, glucosa 10 mM) los agentes diluidos con LNHBSS se añadieron a cada pocillo. (se pueden utilizar concentraciones variables de agente de prueba). La mezcla de activación/radioetiquetado contenía aconitina (Sigma), y hidrocloreuro de 14C guanidina (ARC)

20 Después de cargar las células con el agente de ensayo y la mezcla de activación/radioetiquetado, las placas Scintiplates se incubaron a temperatura ambiente. Después de la incubación, las placas Scintiplates se lavaron extensamente con LNHBSS suplementado con guanidina (Sigma). Las placas Scintiplates se secaron y después se contaron usando un Wallac MicroBeta TriLux (Perkin-Elmer Life Sciences). La capacidad del agente de ensayo para bloquear la actividad del canal de sodio se determinó mediante la comparación de la cantidad de 14C-guanidina presente dentro de las células que expresaban los diferentes canales de sodio. Basándose en estos datos, puede utilizarse una variedad de cálculos, tal como se establece en esta especificación en otro lugar, para determinar si un agente de ensayo es selectivo para un canal de sodio en particular.

25 [0838 El valor] IC-50 de un agente de prueba para un canal de sodio específico se puede determinar usando el procedimiento general anterior. IC-50 se puede determinar usando una curva de 3, 8, 10, 12 16 puntos por duplicado o triplicado con una concentración inicial de 1, 5 o 10 µM diluidos en serie con una concentración final que alcanza

los intervalos micromolares bajos y nanomolares, subnanomolares. Típicamente, la concentración de punto medio del agente de ensayo se fijó en 1 μM , y se aplican concentraciones secuenciales de medias diluciones mayores o más pequeñas (por ejemplo 0,5 μM ; 5 μM y 0,25 μM ; 10 μM y 0,125 μM ; 20 μM etc.) La curva de IC-50 se calcula utilizando el modelo logístico de 4 parámetros o fórmula del Modelo Sigmoidal de Dosis-Respuesta (ajuste = $(A+((B-A)/(1+((C/x)^D))))$).

Las veces de selectividad, factor de selectividad o múltiplo de selectividad, se calcula dividiendo el valor de CI-50 del canal de sodio de prueba por el canal de sodio de referencia, por ejemplo, $\text{Na}_v1,5$.

Ejemplo biológico 2

Ensayo electrofisiológico (*ensayo in vitro*)

Las células que expresan el canal de interés se cultivaron en medio de crecimiento DMEM (Gibco) con 0,5 mg / ml de G418, + / -1% PSG, y 10% de suero bovino fetal inactivado por calor a 37 ° C ° y 5% de CO₂. Para los registros electrofisiológicos, las células se colocaron en placas de 10 mm.

Los registros de células enteras se examinaron por procedimientos establecidos de fijación de voltaje de células enteras (Bean et al., Op. Cit.) usando un software Clampex y amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments, Union City, CA). Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente. Los electrodos fueron pulidos al fuego para resistencias de errores de voltaje de 2-4 Mohms y los artefactos de capacitancia fueron minimizados por compensación de la resistencia en serie y compensación de capacitancia, respectivamente. Los datos se adquirieron a 40 kHz y se filtraron a 5 kHz. La solución externa (baño) consistió en: NaCl (140 mM), KCl (5 mM), CaCl₂ (2 mM), MgCl₂ (1 mM), HEPES (10 mM) a pH 7,4. La solución interna (pipeta) consistió en (en mM): NaCl (5), CaCl₂ (0,1) MgCl₂ (2), CsCl (10), CsF (120), HEPES (10), EGTA (10), a pH 7,2.

Para la estimación de la afinidad en estado estacionario de los compuestos para el estado de reposo e inactivado del canal (K_r y K_i , respectivamente), pulsos de prueba de 12,5 ms hasta voltajes de despolarización de -60 a +90 mV a partir de un potencial de retención de -110 mV se utilizó para construir relaciones corriente-voltaje (curvas I-V). Una voltaje cerca del pico de la curva de I V (-30 a 0 mV) se utilizó como el pulso de prueba en el resto del experimento. Las curvas de inactivación en estado estacionario (disponibilidad) entonces se construyeron mediante la medición de la corriente activada durante un pulso de prueba de 8,75 ms tras un acondicionamiento de 1 segundo hasta los potenciales que van de -110 hasta -10 mV. Para monitorear los canales en estado estacionario, se creó un sencillo protocolo "diario" con un potencial de retención de 110mV para registrar la corriente en estado de reposo (pulso de prueba de 10ms), la corriente después de la inactivación rápida (pre-pulso de 5 ms de -80 a -50 mV seguido por un pulso de prueba de 10 ms), y la corriente durante varios potenciales de retención (rampa de 35 ms para poner a prueba los niveles de pulso). Los compuestos se aplicaron durante el protocolo "diario" y el bloque se monitoreó en intervalos de 15 s.

Después de que se equilibraron los compuestos, se determinó la dependencia en el voltaje de la inactivación en estado estacionario en presencia del compuesto. Los compuestos que bloquean el estado de reposo del canal disminuyeron la corriente provocada durante los pulsos de ensayo de todos los potenciales de retención, mientras que los compuestos que bloquearon principalmente el estado inactivado disminuyeron la corriente provocada durante los pulsos de prueba en potenciales más despolarizados. Se utilizaron las corrientes en el estado de reposo (I_{reposo}) y las corrientes durante el estado inactivado ($I_{\text{inactivado}}$) para calcular la afinidad en estado estacionario de los compuestos. En base al modelo de inhibición de Michaelis-Menton, el se calculó K_r y K_i como la concentración de compuesto necesaria para provocar una inhibición del 50% de I_{reposo} o $I_{\text{inactivado}}$, respectivamente

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{V_{\text{max}} * [\text{Fármaco}]^h}{[\text{Fármaco}]^h + K_m^h}$$

V_{max} es la tasa de inhibición, h es el coeficiente de Hill (para los sitios de interacción), K_m es la constante de Michaelis-Menten, y $[\text{Fármaco}]$ es la concentración del compuesto de ensayo. En 50% de inhibición ($\frac{1}{2}V_{\text{max}}$) de I_{reposo} o $I_{\text{inactivado}}$, la concentración del fármaco es numéricamente igual a K_m , y se aproxima a K_r and K_i , respectivamente.

Ejemplo biológico 3

Analgésia inducida por los bloqueadores del canal de sodio

Ensayo de latencia de la retirada de cola inducida por calor

En esta prueba, el efecto de la analgesia producida por la administración de un compuesto de la invención se observó a través de la retirada de la cola inducida por calor en ratones. La prueba incluye una fuente de calor que consiste en una lámpara de proyector con un haz de luz enfocado y dirigido a un punto de la cola de un ratón que está siendo ensayado. Las latencias de retirada de cola, que se evaluaron antes del tratamiento con fármacos, y en respuesta a un estímulo de calor nocivo, es decir, el tiempo de respuesta de la aplicación de calor radiante en la

superficie dorsal de la cola hasta que se produjo la retirada de cola, se midieron y registraron a los 40, 80, 120, y 160 minutos.

5 Para la primera parte de este estudio, 65 animales fueron sometidos a la evaluación de la latencia de retirada de cola basal una vez al día durante dos días consecutivos. Estos animales se asignaron aleatoriamente a uno de los 11 grupos de tratamiento diferentes que incluían un control de vehículo, un control de morfina, y se administraron por vía intramuscular 9 compuestos a 30 mg / kg. Después de la administración de la dosis, los animales fueron monitoreados de cerca para detectar signos de toxicidad, incluyendo temblores o convulsiones, hiperactividad, respiración superficial, rápida o deprimida y falta de aseo. El tiempo de incubación óptimo para cada compuesto se determinó a través del análisis de regresión. La actividad analgésica de los compuestos de ensayo se expresó como un porcentaje del posible efecto máximo (% MPE) y se calculó usando la siguiente fórmula:

10
$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{latencia posterior al fármaco} - \text{latencia previa al fármaco}}{\text{Tiempo de corte (10 segundos)} - \text{latencia previa al fármaco}} \times 100\%$$

Tiempo de corte (10 segundos) - latencia previa al fármaco

donde:

15 Latencia posterior al fármaco = el tiempo de latencia para cada animal individual tomado antes de que la cola es removida (retirada) de la fuente de calor después de recibir el fármaco.

Latencia previa al fármaco = el tiempo de latencia para cada animal individual tomado antes de que la cola es retirada de la fuente de calor antes de recibir el fármaco.

Tiempo de corte (10 segundos) = es la exposición máxima a la fuente de calor.

Dolor agudo (ensayo de formalina)

20 La prueba de la formalina se utiliza como un modelo animal de dolor agudo. En la prueba de formalina, los animales se habituaron brevemente a la cámara de prueba de plexiglás el día antes del día experimental durante 20 minutos. El día del ensayo, los animales se inyectaron al azar con los artículos de prueba. A los 30 minutos después de la administración del fármaco, 50 µl de formalina al 10% se inyectaron por vía subcutánea en la superficie plantar de la pata posterior izquierda de las ratas. La adquisición de datos de video se inició inmediatamente después de la administración de formalina, para la duración de 90 minutos.

25 Las imágenes fueron capturadas utilizando el software Actimatrix Limelight que almacena los archivos bajo la extensión *.livi, y luego los convierte en la codificación estándar MPEG-4. Los videos son luego analizados utilizando el software de análisis de comportamiento "The Observer 5.1" (Versión 5,0, Noldus Information Technology, Wageningen, Países Bajos). El análisis de video se realiza observando el comportamiento de los animales y asignando un puntaje a cada uno de acuerdo al tipo, y definiendo la longitud de la conducta (Dubuisson y Dennis, 1977). Los comportamientos anotados incluyen: (1) comportamiento normal, (2) poner nada de peso sobre la pata, (3) elevar la pata, (4) lamer / morder o arañar la pata. Elevar, favorecer, o lamer excesivamente, morder y arañar la pata inyectada indican una respuesta al dolor. La respuesta analgésica o protección de los compuestos está indicado si ambas patas están descansando en el suelo sin un favorecimiento obvio, lamido excesivo, mordedura o arañazo de la pata inyectada.

30 El análisis de los datos de la prueba de formalina se realizaron de acuerdo a dos factores: (1) Efecto Inhibidor Potencial Máximo Porcentual (% MPIE) y (2) Puntaje de dolor. Los % MPIE se calcularon mediante una serie de etapas, donde lo primero es sumar la longitud de los comportamientos no normales (comportamientos 1,2,3) de cada animal. Un valor único para el grupo del vehículo se obtuvo promediando todos los puntajes dentro del grupo de tratamiento con vehículo. El siguiente cálculo produce el valor MPIE para cada animal:

35
$$\text{MPIE (\%)} = 100 - \left[\frac{\text{suma de tratamiento}}{\text{valor de vehículo promedio}} \times 100\% \right]$$

El puntaje de dolor se calculó a partir de una escala ponderada como se describe más arriba. La duración del comportamiento multiplicado por el peso (valoración de la severidad de la respuesta), y dividido por la longitud total de la observación para determinar una calificación de dolor para cada animal. El

40 cálculo está representado por la siguiente fórmula

Clasificación de dolor =
$$\left[0(T_0) + 1(T_1) + 2(T_2) + 3(T_3) \right] / (T_0 + T_1 + T_2 + T_3)$$

Los compuestos de la presente invención demostraron ser eficaces dentro de un intervalo de 30 mg/kg y 0,1 mg/kg.

Dolor inflamatorio crónico inducido por CFA

50 En este ensayo, la alodinia táctil se evaluó con filamentos de von Frey calibrados. Después de una semana completa de aclimatación a la instalación de vivero, 150 µl de emulsión de "Adyuvante Completo de Freund" (CFA) (CFA suspendido en un aceite / solución salina (1:1) emulsión en una concentración de 0,5 mg/ml) se inyectaron por vía

subcutánea en la superficie plantar de la pata trasera izquierda de ratas bajo anestesia ligera con isoflurano. Se permitió que los animales se recuperaran de la anestesia y los umbrales nociceptivos térmicos y mecánicos basales de todos los animales se evaluaron una semana después de la administración de CFA. Todos los animales se habituaron al equipo experimental durante 20 minutos el día anterior al inicio del experimento. Los artículos de prueba y de control se administraron a los animales, y los umbrales nociceptivos se midieron en los puntos de tiempo definidos después de la administración del fármaco para determinar las respuestas analgésicas a cada uno de los seis tratamientos disponibles. Los puntos de tiempo utilizados se determinaron previamente para mostrar el efecto analgésico más alto para cada compuesto de ensayo.

Los umbrales nociceptivos térmicos de los animales fueron evaluados mediante la prueba de Hargreaves. Los animales fueron colocados en una caja de plexiglás fijada en la parte superior de una plataforma de vidrio elevada con unidades de calefacción. La plataforma de vidrio se controla termostáticamente a una temperatura de aproximadamente 30 °C para todos los ensayos de prueba. Se permitió que los animales se acomodaran durante 20 minutos después de la colocación en la caja hasta que terminara todo el comportamiento de exploración. El Medidor de Analgesia Estimulador de Cola/plantar Modelo 226 (IITC, Woodland Hills, CA) se utilizó para aplicar un haz de calor radiante procedente de debajo de la plataforma de vidrio a la superficie plantar de las patas traseras. Durante todos los ensayos de prueba, la intensidad inactiva y la intensidad activa de la fuente de calor se fijó en 1 y 45, respectivamente, y se empleó un tiempo de corte de 20 segundos para prevenir el daño tisular.

Los umbrales de respuesta de los animales a los estímulos táctiles se midieron utilizando el Anestesiómetro Electrovonfrey Modelo 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA) después de la prueba de Hargreaves. Los animales fueron colocados en la caja de plexiglás elevada situada en una superficie de malla cieno. Después de 10 minutos de alojamiento, se aplicaron pelos de Von Frey pre-calibrados perpendicularmente a la superficie plantar de las dos patas de los animales en un orden ascendente a partir de 0,1 g de cabello, con suficiente fuerza para provocar una ligera deformación del cabello contra la pata. La pruebas continúan hasta que se determina el cabello con la fuerza más baja para inducir una rápida retirada de la pata o cuando se alcanza la fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Esta fuerza se corte se utilizó porque representa aproximadamente el 10% del peso corporal de los animales y sirve para evitar la elevación de toda la extremidad debido a la utilización de pelos más rígidos, los cuales podrían cambiar la naturaleza del estímulo. Los compuestos de la presente invención han demostrado ser eficaces dentro de un intervalo de 30 mg/kg y 0,1 mg/kg.

Modelos preparativos de nocicepción

En este modelo, la hipealgesia causada por una incisión intra-plana en la pata se midió mediante la aplicación de un aumento de los estímulos táctiles a la pata hasta que el animal retira su pata de los estímulos aplicados. Mientras se anestesiaron los animales con isoflurano al 3,5%, que fue administrado a través de un cono de la nariz, se realizó una incisión longitudinal de 1 cm utilizando un número de hoja de bisturí en el aspecto plantar de la pata trasera izquierda a través de la piel y fascia, comenzando 0,5 cm desde el borde proximal del talón y extendiéndose hacia los dedos de los pies. Después de la incisión, la piel se superpuso usando suturas de seda esterilizadas 2, 3-0. El sitio de la lesión fue cubierto con Polysporin y Betadina. Los animales fueron devueltos a sus jaulas para la recuperación durante la noche.

Los umbrales de retirada de los animales a los estímulos táctiles, tanto para patas operadas (ipsilateral) como patas no operadas (contralateral) se pueden medir utilizando el anestesiómetro Electrovonfrey Modelo 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales fueron colocados en una caja de plexiglás elevada situada en una superficie de malla cieno. Después de al menos 10 minutos de aclimatación, se aplicaron pelos de Von Frey pre-calibrados perpendicularmente a la superficie plantar de ambas patas de los animales en un orden ascendente a partir de 10 g de cabello, con fuerza suficiente para provocar una ligera deformación de los cabellos contra la pata. Las pruebas continuaron hasta que se determina el pelo con la fuerza más baja para inducir una rápida retirada de la pata o cuando se alcanza la fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Esta fuerza de corte se utiliza, ya que representa aproximadamente el 10% del peso corporal de los animales y sirve para impedir la elevación de toda la extremidad debido a la utilización de pelos más rígidos, lo que e modificaría la naturaleza del estímulo.

Los compuestos de la presente invención demostraron ser eficaces dentro de un intervalo de 30 mg/Kg and 0,1 mg/Kg.

Modelo de dolor neuropático: lesión por constricción crónica

En resumen, se hizo una incisión de aproximadamente 3 cm a través de la piel y fascia a nivel del muslo medio de la pata trasera izquierda del animal utilizando una hoja de bisturí de No. 10. El nervio ciático izquierdo fue expuesto mediante disección roma a través del bíceps femoral con cuidado para minimizar la hemorragia. Cuatro ligaduras sueltas se ataron a lo largo del nervio ciático mediante suturas de seda 4-0 esterilizadas no degradables en intervalos de 1 a 2 mm de separación. La tensión de las ligaduras sueltas era lo suficientemente apretada para inducir leve constricción del nervio ciático cuando se observa bajo un microscopio de disección con un aumento de 4 veces. En el animal pseudo-operado, el nervio ciático izquierdo fue expuesto sin manipulación adicional. Se aplicó unguento antibacteriano directamente en la herida, y el músculo se cerró con suturas esterilizadas. Se aplicó Betadina sobre el músculo y sus alrededores, seguido por el cierre de la pie con clips quirúrgicos.

Los umbrales de respuesta de los animales a los estímulos táctiles se midieron utilizando el anestesiómetro Electrovonfrey Modelo 2290 (IITC Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales fueron colocados en una caja de plexiglás elevada situada en una superficie de malla cieno. Después de 10 Minutos de alojamiento, se aplicaron pelos de Von Frey pre-calibrados perpendicularmente a la superficie plantar de las patas de los animales tanto en orden ascendente a partir de 0,1 g de cabello, con suficiente fuerza para provocar una ligera deformación del cabello contra la pata. La pruebas continúan hasta que se determina el cabello con la fuerza más baja para inducir una rápida retirada de la pata o cuando se alcanza la fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Esta fuerza se utilizó porque representa aproximadamente el 10% del peso corporal de los animales y sirve para evitar la elevación de toda la extremidad debido a la utilización de pelos más rígidos, los cuales podrían cambiar la naturaleza del estímulo. Los compuestos de la presente invención han demostrado ser eficaces dentro de un intervalo de 30 mg/kg y 0,1 mg/kg.

Los umbrales nociceptivos térmicos de los animales fueron evaluados mediante la prueba de Hargreaves. Después de la medición de los umbrales táctiles, los animales fueron colocados en una caja de plexiglás fijada en la parte superior de una plataforma de vidrio elevada con unidades de calefacción. La plataforma de vidrio es controlada con termostato a una temperatura de aproximadamente 24 a 26 °C para todos los ensayos de prueba. Se permitió que lo animales se acomodaran durante 10 minutos después de la colocación en la caja hasta que finalizara todo el comportamiento de exploración. El Medidor de Analgesia Estimulador de Cola/plantar Modelo 226 (IITC, Woodland Hills, CA) se utilizó para aplicar un haz de calor radiante procedente de debajo de la plataforma de vidrio a la superficie plantar de las patas traseras. Durante todos los ensayos de prueba, la intensidad inactiva y la intensidad activa de la fuente de calor se fijó en 1 y 55, respectivamente, y se empleó un tiempo de corte de 20 segundos para prevenir el daño tisular.

Ejemplo biológico 4

Ensayo de arritmia inducida por aconitina

La actividad antiarrítmica de los compuestos de la invención es demostrada por la siguiente prueba. La arritmia fue provocada por la administración intravenosa de aconitina (2,0 mg / kg) disuelta en solución salina fisiológica. Los compuestos de prueba de la invención se administraron por vía intravenosa 5 minutos después de la administración de la aconitina. La evaluación de la actividad anti-arrítmica se llevó a cabo midiendo el tiempo de la administración de aconitina hasta la aparición de extrasístoles (ES) y el tiempo desde la administración de aconitina hasta la aparición de taquicardia ventricular (VT).

En las tasas bajo anestesia con isoflurano (1/4 a 1/3 de 2%), se realizó una traqueotomía mediante la creación primero de una incisión en la zona del cuello, a continuación, aislando la tráquea y haciendo una incisión de 2 mm para insertar el tubo traqueal 2 cm en el tráquea de tal manera que la abertura del tubo se coloca justo en la parte superior de la boca. El tubo se aseguró con suturas y se unió a un ventilador durante la duración del experimento. Las incisiones (2,5 cm) entonces fueron hechas en las áreas femorales y usando una sonda de disección roma, se aislaron los vasos femorales. Ambas venas femorales se canularon, una para el mantenimiento anestésico pentobarbital (0,02-0,05 ml) y una para la inyección y la infusión del fármaco y el vehículo. La arteria femoral se canuló con el catéter de gel para la presión sanguínea del transmisor

Las derivaciones del ECG se adjuntaron al músculo dorsal en la posición de derivación II (parte superior derecha/más arriba del corazón - derivación blanca y parte inferior izquierda/más abajo del corazón - derivación roja). Los conductores fueron asegurados con suturas.

Todas las áreas quirúrgicas fueron cubiertas con gasa humedecida con solución salina al 0,9%. La solución salina (1-1,5 ml de una solución al 0,9%) fue suministrada para humedecer las áreas después de la cirugía. Se permitió que la ventilación y ECG de los animales se equilibren durante al menos 30 minutos.

La arritmia se indujo con una infusión de aconitina 2 mg/kg/min. durante 5 minutos. Durante este tiempo se registró el ECG y se monitoreó continuamente. Una inyección intravenosa en bolo de un compuesto de prueba de la invención (10, 30 o 100 mg / kg) dio lugar a un retorno completo al ECG basal normal.

Por consiguiente, los compuestos de la invención, cuando fueron ensayados en este modelo, demostraron actividad anti-arrítmica.

Ejemplo biológico 5

Ensayo de arritmia inducida por isquemia

Se emplearon modelos de roedores de arritmias ventriculares, en ambos paradigmas de cardioversión aguda y prevención en la prueba de potenciales agentes terapéuticos para ambas arritmias ventricular y auricular en seres humanos. La isquemia cardíaca que conduce a infarto de miocardio es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad. La capacidad de un compuesto de prevenir la taquicardia ventricular y fibrilación inducida por isquemia es un modelo aceptado para determinar la eficacia de un compuesto en un entorno clínico para la taquicardia atrial y ventricular y la fibrilación.

La anestesia es primero inducida por pentobarbital (ip), y es mantenida por una infusión de bolo por vía intravenosa. Se canuló la tráquea de las ratas SD macho para la ventilación artificial con aire ambiental en un volumen de carrera de 10 ml/kg, 60 golpes/minuto. La arteria femoral derecha y la vena se canularon con tubo PE50 para el registro de la presión arterial media (MAP) y la administración intravenosa de los compuestos, respectivamente.

- 5 Se abrió el tórax entre las costillas cuarta quinta para crear una abertura de 1,5 cm de tal manera que el corazón fuera visible. Cada rata se colocó en una plataforma mellada y las sujeciones de metal se engancharon en la caja torácica abriendo la cavidad torácica. Se utilizó una aguja de sutura para penetrar en el ventrículo justo debajo de la aurícula levantada y salió del ventrículo en una dirección diagonal hacia abajo de modo que se obtuviera una zona de oclusión > 30% a <50% zona de oclusión (OZ). La posición de salida fue de ~ 0,5 cm más abajo donde la aorta se conecta con el ventrículo izquierdo. La sutura se apretó de tal manera que se formó un bucle suelto (oclusor) en torno a una ramificación de la arteria. El pecho se cerró después en el extremo del oclisor accesible fuera del pecho.

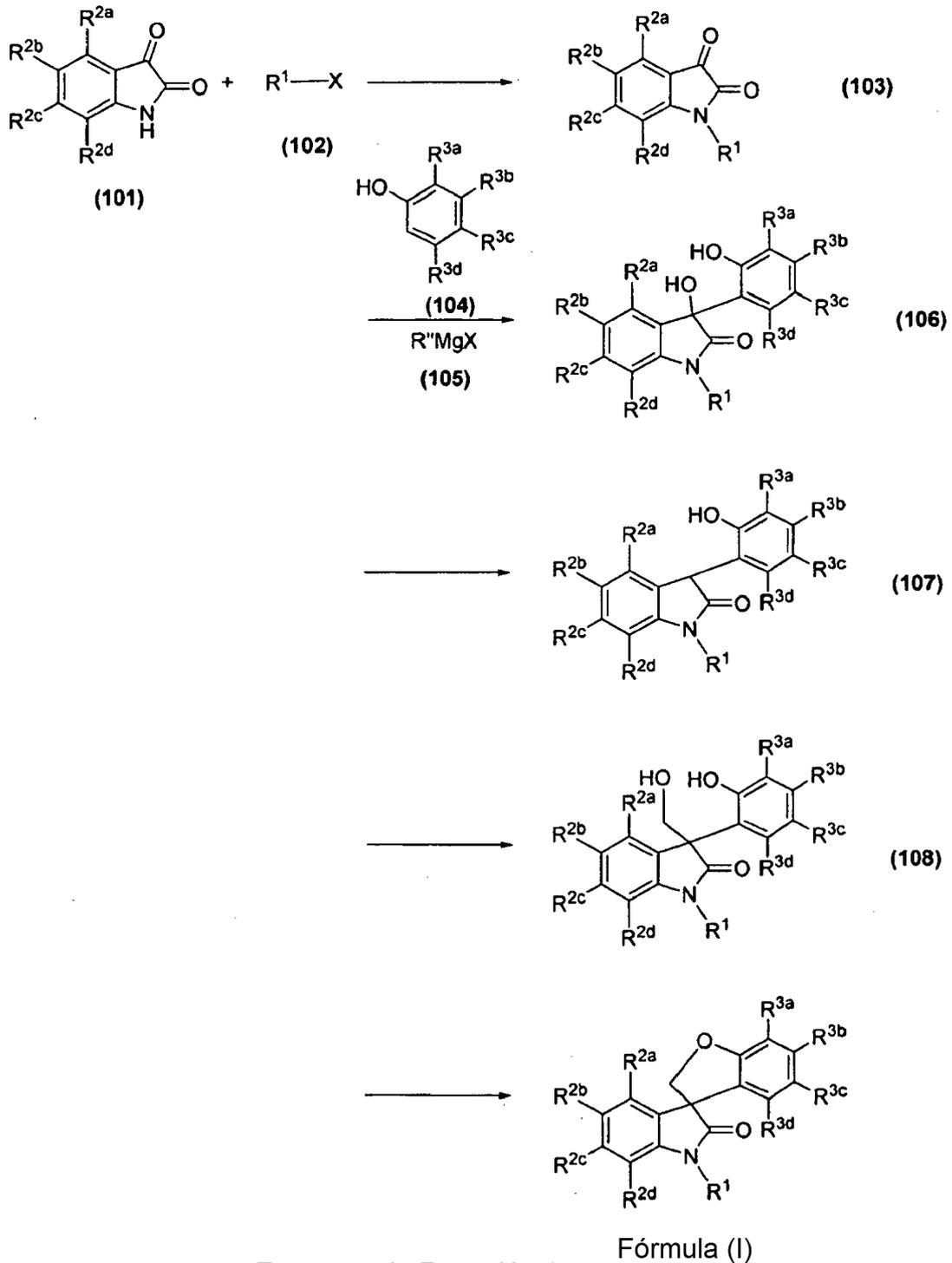
10 Los electrodos se colocaron en la posición de la derivación II (aurícula derecha hasta el ápex) para la medición de ECG de la siguiente manera: un electrodo insertado en la pata delantera derecha y el otro electrodo insertado en la pata trasera izquierda.

- 15 La temperatura del cuerpo, MAP, ECG y frecuencia cardiaca se registraron continuamente en todo el experimento. Una vez que los parámetros críticos se habían estabilizado, se tomó un registro de 1-2 minutos para establecer los valores de referencia. La infusión de un compuesto de la invención o sustancia de control se inició una vez que se establecieron los valores basales. Después de una infusión de 5 minutos del control o compuesto, la sutura se tiró firmemente para ligar el LCA y crear la isquemia en el ventrículo izquierdo. Los parámetros críticos se registraron de forma continua durante 20 minutos después de la ligadura, a menos que MAP registrara el nivel crítico de 20 a 30 mmHg durante al menos 3 minutos, en caso de que el registro se detuviera porque el animal sería declarado fallecido y entonces sacrificado. La capacidad de los compuestos de la invención para prevenir arritmias y sostener casi normal MAP y HR fue anotada y comparada con el control.

- 25 El compuesto de la invención, cuando se prueba en este modelo, demostró la capacidad de prevenir la taquicardia ventricular inducida por isquemia y fibrilación.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo al Esquema de reacción 1:



en el que:

5 cada X es independientemente cloro o bromo;

R" es alquilo;

R¹ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo,

heterocíclico, $-R^8-C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^5$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-S(O)2-R^5$, $-R^9-S(O)m-R^5$ (donde m es 0, 1 o 2), $-R^8-OR^5$, $-R^8-CN$, $-R^9-P(O)(OR^5)_2$, o $-R^9-O-R^9-OR^5$;

o R^1 es aralquilo sustituido por $-C(O)N(R^6)R^7$ donde:

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

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

o R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterocíclico o heteroarilo;

- 10 y en el que cada grupo arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocíclico, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^6 y R^7 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, heterocíclico y heteroarilo;

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

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

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

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

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

- 20 Y en el que cada uno de los grupos arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocíclico, heterocicilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo para R^{10} y R^{11} puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, halo, haloalquilo, nitro, $-R^8-CN$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-C(O)R^5$, heterocíclico y heteroarilo;

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

- 30 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} cada uno es seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterocíclico, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)S(O)nR^4$, $-N(R^5)S(O)nN(R^4)R^5$, $-R^8-S(O)nN(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$, y $-N(R^5)C(=N-CN)N(R^4)R^5$, en el que cada m es independientemente 0, 1, o 2 y cada n es independientemente 1 o 2;

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

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

- 50 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} cada uno es seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, aralqueno, heterocíclico, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^8-CN$, $-R^8-NO_2$, $-R^8-OR^5$, $-R^8-N(R^4)R^5$, $-N=C(R^4)R^5$, $-S(O)mR^4$, $-OS(O)_2CF_3$, $-R^8-C(O)R^4$, $-C(S)R^4$, $-C(R^4)_2C(O)R^5$, $-R^8-C(O)OR^4$, $-C(S)OR^4$, $-R^8-C(O)N(R^4)R^5$, $-C(S)N(R^4)R^5$, $-N(R^5)C(O)R^4$, $-N(R^5)C(S)R^4$, $-N(R^5)C(O)OR^4$, $-N(R^5)C(S)OR^4$, $-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$,

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

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

o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos anulares de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son como se define más arriba; o R^{3c} y R^{3d} , junto con los átomos anulares de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3b} son como se define más arriba; cada R^4 y R^5 es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo;

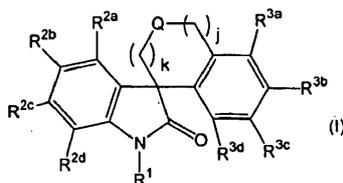
o cuando R^4 y R^5 están cada uno unidos al mismo átomo de nitrógeno, entonces R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterocíclico o heteroarilo;

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

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

20 como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de los mismos o mezclas de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I):



en el que:

j es 0 y k es 1;

25 Q es -O-;

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

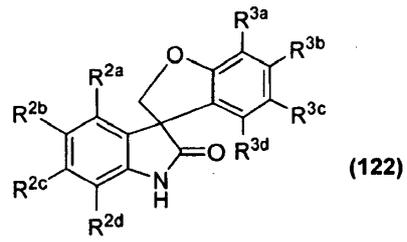
R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} y R^{2d} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, halo, alquilo o $-R^8-OR^5$; R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, halo, alquilo o $-R^8-OR^5$;

35 o R^{3b} y R^{3c} , junto con los átomos anulares de carbono a los que están directamente unidos, pueden formar un anillo fusionado seleccionado de cicloalquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo, y R^{3a} y R^{3d} son cada uno hidrógeno; cada R^4 y R^5 es independientemente seleccionado de grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxilquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocíclico y heteroarilo; y

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

40 o un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en el que el procedimiento comprende tratar un compuesto de fórmula (122):



en el que R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son como se define más arriba, con un compuesto de fórmula XR^1 donde R^1 es como se define más arriba y X es cloro, bromo o yodo, en presencia de una base en un disolvente para formar el compuesto de fórmula (I) como se define más arriba.