

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 468**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/10** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2010 E 10793189 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 2507243**

54 Título: **Espiroidolinona-pirrolidinas**

30 Prioridad:

**02.12.2009 US 265792 P**

**30.09.2010 US 388054 P**

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

**19.08.2015**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)**

**Grenzacherstrasse, 124**

**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BARTKOVITZ, DAVID JOSEPH;**

**CHU, XIN-JIE;**

**DING, QINGJIE;**

**GRAVES, BRADFORD JAMES;**

**JIANG, NAN;**

**ZHANG, JING y**

**ZHANG, ZHUMING**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

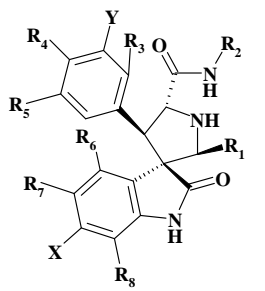
**ES 2 543 468 T3**

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

## Espiroindolinona-pirrolidinas

- 5 La presente invención se refiere a las espiroindolinona-pirrolidinas I, que actúan como antagonistas de las interacciones MDM2 y por ello son útiles como agentes anticancerosos potentes y selectivos, los compuestos presentes son de la fórmula general

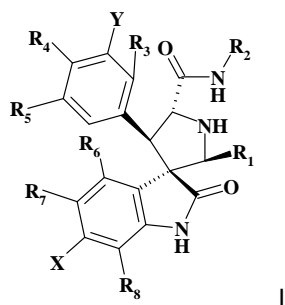


- 10 en la que X, Y y de R<sub>1</sub> a R<sub>8</sub> tienen los significados aquí descritos, y a los enantiómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

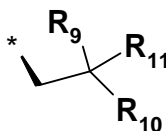
- 15 La p53 es una proteína supresora tumoral que desempeña un papel central en la protección contra el desarrollo del cáncer. Preserva la integridad celular y previene la propagación de clones dañados de forma irreparable de las células mediante la inducción del paro del crecimiento o apoptosis. A nivel molecular, la p53 es un factor de transcripción que puede activar un panel de genes implicados en la regulación del ciclo celular y de la apoptosis. La p53 es un potente inhibidor del ciclo celular, que está estrechamente regulado por el MDM2 a nivel celular. El MDM2 y la p53 forman un bucle de control de realimentación. El MDM2 puede fijar la p53 e inhibir su capacidad de transactivar los genes regulados por la p53. Además, el MDM2 media en la degradación de la p53 dependiente de la ubiquitina. La p53 puede activar la expresión de los genes MDM2, incrementando de este modo el nivel celular del MDM2. El bucle de control de realimentación asegura que tanto el MDM2 y como la p53 se mantengan en un nivel bajo en las células de proliferación normal. El MDM2 es además un cofactor del E2F, que desempeña un papel central en la regulación del ciclo celular.

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

- 40 Pirrolidinas de espiroindolinona apropiadas como antagonistas de MDM2 se describen entre otros en WO02006091646, WO02008036168, en el Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49(12), 3432-3435, y en el Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 52(24), 7970-7973. La US2010075948 describe pirrolidin-2-carboxamidas. Actualmente se describen derivados de pirrolidina-2-carboxamida I, que actúan como antagonistas de las interacciones de MDM2 y por ello son útiles como agentes anticancerosos potentes y selectivos. Los presentes compuestos tienen la fórmula general

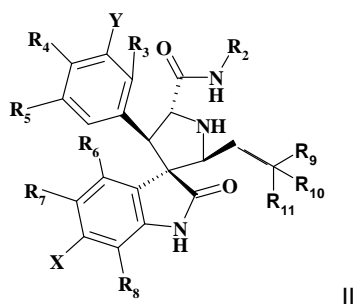


- 5 en la que  
 X se elige entre el grupo formado por F, Cl y Br;  
 Y se elige entre el grupo formado por F, Cl y Br;  
 R<sub>1</sub> es un alquilo inferior sustituido, elegido entre

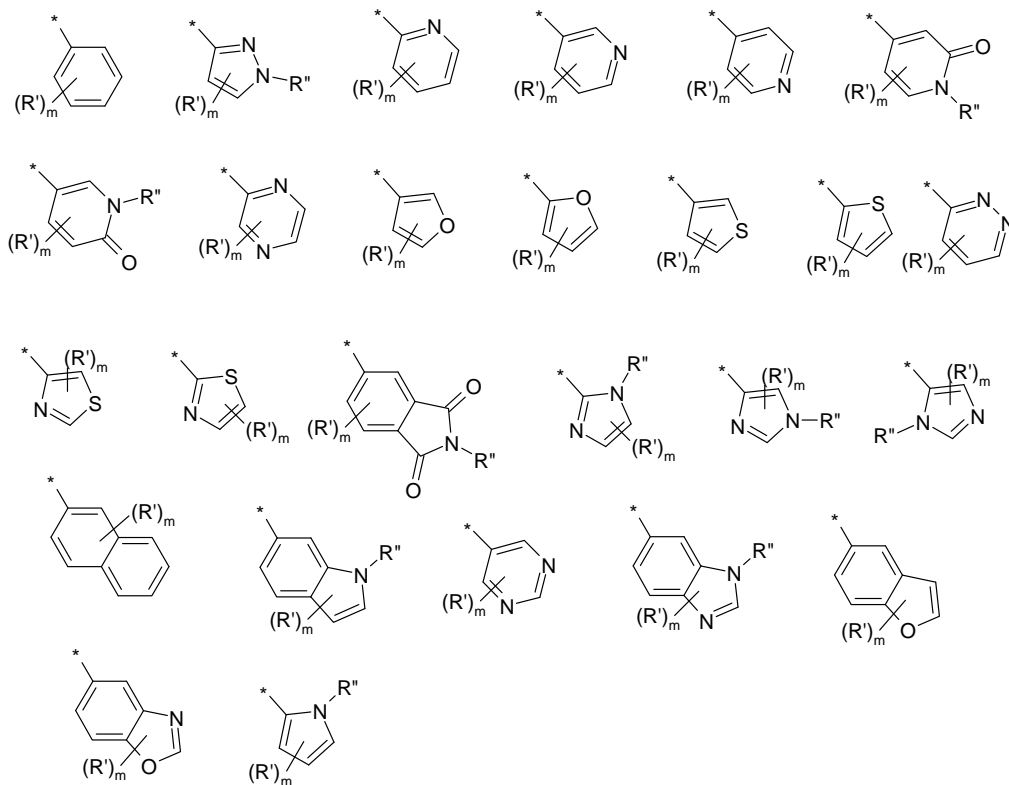


- 10 en el que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son, ambos, metilo, o están unidos para formar un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;  
 R<sub>11</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sub>12</sub>;  
 R<sub>12</sub> se elige entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalqueno inferior, cicloalqueno sustituido, cicloalquilo inferior, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido;  
 15 q es el número 0, 1 ó 2;  
 R<sub>2</sub> se elige entre el grupo formado por arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;  
 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se eligen entre H y F con la condición de que por lo menos dos de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> sean hidrógeno;  
 R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se eligen entre H y F con la condición de que por lo menos dos de R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> sean hidrógeno;  
 20 y las sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros de los mismos.

Son más preferidos los compuestos de la fórmula II



- 25 en la que  
 X se elige entre F, Cl y Br;  
 Y se elige entre F, Cl y Br;  
 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> son ambos metilo, o unidos forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;  
 30 R<sub>11</sub> se elige entre hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, hidroxicarbonilo, metoxicarbonilo, 2-metoxietilo, isopropilo, ciclopropilo, 4-piranilo, 4-piperidinilo sustituido, fenilo sustituido, bencilo sustituido y 2-furanilo sustituido;  
 R<sub>2</sub> se elige entre el grupo formado por arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido que tiene las fórmulas



R' se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, dioxo-alquileno inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, aminocarbonilo, (alquilo inferior)-aminocarbonilo, carboxi, NO<sub>2</sub>, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoilo-alcoxi inferior, hidroxilo-alcoxi inferior, NH<sub>2</sub>-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)<sub>2</sub>-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-1-oxiranil-alcoxi inferior-alquilo inferior, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, (1,1-dioxo)-2-isotiazolidina, 3-(alquilo inferior)-sulfonilo, un anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, un anillo arilo sustituido o sin sustituir, un anillo heteroarilo sustituido o sin sustituir, trifluor-(alquilo inferior)-sulfonilamino-arilo, (alquilo inferior)-sulfonilaminocarbonilo, (alquilo inferior)-sulfonilaminocarbonil-arilo, hidroxycarbamoilo-fenilo, benciloxi-alcoxi inferior, aminosulfonilo mono- o di-sustituido por alquilo inferior y alquilo inferior sustituido por halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)<sub>2</sub>,

R'' es un resto elegido entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, hidroxilo, CN, CF<sub>3</sub>, aminocarbonilo, carboxi, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, fluor-alquilo inferior, (alquilo inferior)-1-oxiranil-(alcoxi inferior)-alquilo inferior, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, (1,1-dioxo)-2-isotiazolidina, 3-(alquilo inferior)-sulfonilo, un anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, un anillo arilo sustituido o sin sustituir, un anillo heteroarilo sustituido o sin sustituir, trifluor-(alquilo inferior)-sulfonilamino-arilo, (alquilo inferior)-sulfonilaminocarbonilo, (alquilo inferior)-sulfonilaminocarbonil-arilo, hidroxycarbamoilo-fenilo, benciloxi-alcoxi inferior, amino-sulfonilo mono- o di-sustituido por alquilo inferior y alquilo inferior sustituido por halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)<sub>2</sub>,

m es un número de 1 a 5,

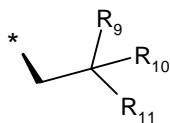
R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se eligen entre H y F con la condición de que por lo menos dos de de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> sean hidrógeno; R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se eligen entre H y F con la condición de que por lo menos dos de de R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> sean hidrógeno; y las sales farmacéuticamente aceptables y enantiómeros de los mismos.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que:

X es F, Cl o Br;

Y es F, Cl o Br;

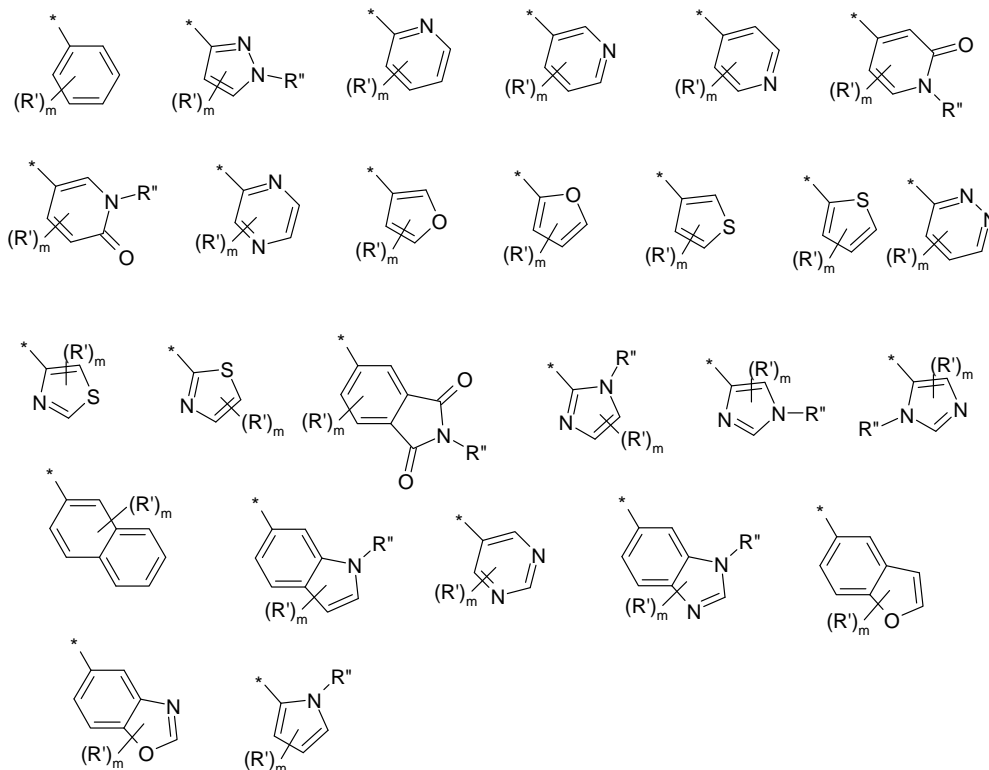
R<sub>1</sub> es



R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> son metilo;

R<sub>2</sub> se elige entre el grupo formado por arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido que tiene las fórmulas

5



R' se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alqueno inferior (que forman p.ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, aminocarbonilo, (alquilo inferior)-aminocarbonilo, carboxi, NO<sub>2</sub>, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, hidroxilo-alcoxi inferior, NH<sub>2</sub>-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)<sub>2</sub>-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-1-oxiranil-(alcoxi inferior)-alquilo inferior, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, (1,1-dioxo)-2-isotiazolidina, 3-(alquilo inferior)-sulfonilo, un anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, un anillo arilo sustituido o sin sustituir, un anillo heteroarilo sustituido o sin sustituir, trifluor-(alquilo inferior)-sulfonilamino-arilo, (alquilo inferior)-sulfonilaminocarbonilo, (alquilo inferior)-sulfonilaminocarbonil-arilo, hidroxycarbamoil-fenilo, benciloxi-alcoxi inferior, amino-sulfonilo mono- o di-sustituido por alquilo inferior y alquilo inferior sustituido por halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)<sub>2</sub>,

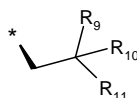
R'' se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, hidroxilo, CN, CF<sub>3</sub>, aminocarbonilo, carboxi, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, fluor-alquilo inferior, (alquilo inferior)-1-oxiranil-(alcoxi inferior)-alquilo inferior, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, (1,1-dioxo)-2-isotiazolidina, 3-(alquilo inferior)-sulfonilo, un anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, un anillo arilo sustituido o sin sustituir, un anillo heteroarilo sustituido o sin sustituir, trifluor-(alquilo inferior)-sulfonilamino-arilo, (alquilo inferior)-sulfonilaminocarbonilo, (alquilo inferior)-sulfonilaminocarbonil-arilo, hidroxycarbamoil-fenilo, benciloxi-alcoxi inferior, amino-sulfonilo mono- o di-sustituido por alquilo inferior y alquilo inferior sustituido por halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)<sub>2</sub>,

m es un número de 1 a 3,

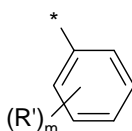
R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se eligen entre H y F con la condición de que por lo menos dos de de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> sean hidrógeno;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se eligen entre H y F con la condición de que por lo menos dos de de R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> sean hidrógeno; y las sales, ésteres y enantiómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que  
 X es F, Cl o Br;  
 Y es F, Cl o Br;  
 R<sub>1</sub> es



- 10 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son metilo;  
 R<sub>2</sub> es un fenilo sustituido de la fórmula



- 15 R' se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior, dioxo-alquileo inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, aminocarbonilo, (alquilo inferior)-aminocarbonilo, carboxilo, NO<sub>2</sub>, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carbonil-NH, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, hidroxilo-alcoxi inferior, NH<sub>2</sub>-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)<sub>2</sub>-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-1-oxiranil-(alcoxi inferior)-alquilo inferior, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, (1,1-dioxo)-2-isotiazolidina, 3-(alquilo inferior)-sulfinilo, un anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, un anillo arilo sustituido o sin sustituir, un anillo heteroarilo sustituido o sin sustituir, trifluor-(alquilo inferior)-sulfonilamino-arilo, (alquilo inferior)-sulfonilaminocarbonilo, (alquilo inferior)-sulfonilaminocarbonil-arilo, hidroxycarbamoil-fenilo, benciloxi-alcoxi inferior, amino-sulfonilo mono- o di-sustituido por alquilo inferior y alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)<sub>2</sub>,  
 m es un número de 1 a 3,  
 30 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se eligen entre H y F con la condición de que por lo menos dos de de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> sean hidrógeno;  
 R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se eligen entre H y F con la condición de que por lo menos dos de de R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> sean hidrógeno;  
 y las sales, ésteres y enantiómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El presente invento se refiere a compuestos elegidos entre el grupo formado por:

- 35 rac-4-[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-benzoato de metilo,  
 ácido rac-4-[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-benzoico,  
 40 (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
 (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
 45 (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral,  
 (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
 (4-acetil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
 50 (4-acetil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral,  
 (4-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,



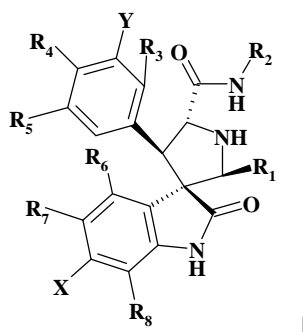




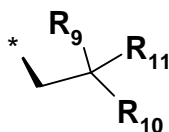


- (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- 5 (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- 10 [4-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- [4-(3-metanosulfonil-propoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral,
- (6-ciano-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- 15 (6-carbamoil-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- (2-ciano-pirimidin-5-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- 20 (2-carbamoil-pirimidin-5-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- (5-ciano-tiofen-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral,
- 25 (5-carbamoil-tiofen-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral,
- (5-ciano-tiofen-2-il)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral,
- 30 [6-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxi-piridin-3-il]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- rac-5-(((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de tert-butilo,
- (1-metil-1H-pirrol-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- 35 rac-2-(((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-tiazol-4-carboxilato de etilo,
- ácido rac-2-(((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-tiazol-4-carboxílico,
- (4-carbamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- 40 (5-ciano-piridin-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- (5-carbamoil-piridin-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- 45 rac-5-(((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-furano-2-carboxilato de metilo,
- acetato de 2-(4-(((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-2-metoxi-fenoxi)-etilo quiral,
- [4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral,
- 50 rac-(4-(((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenoxi)-acetato de metilo,
- ácido rac-(4-(((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenoxi)-acético,
- 55 rac-3-(4-(((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenil)-propionato de metilo,
- ácido rac-3-(4-(((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenil)-propiónico,
- (4-carbamoilmetoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- 60 [4-(2-carbamoil-etil)-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- rac-5-(((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo,
- 65 ácido rac-5-(((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico,

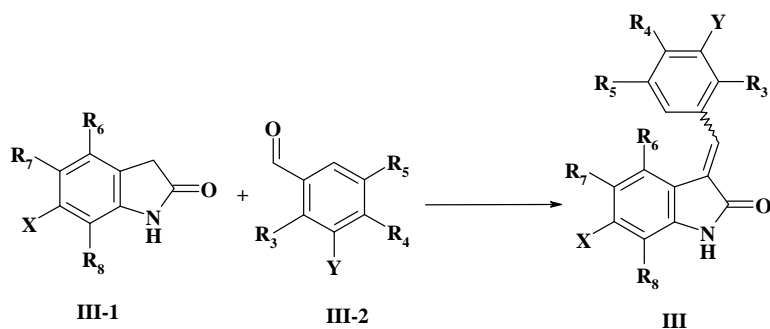
- rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-2-fluor-5-metoxi-benzoato de metilo,  
 ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-2-fluor-5-metoxi-benzoico,  
 5 rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-fenilamino)-acetato de etilo,  
 ácido rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-fenilamino)-acético,  
 10 rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-fenil)-acetato de etilo,  
 ácido rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-fenil)-acético,  
 ácido 4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-2-fluor-5-metoxi-benzoico quiral,  
 15 ácido 3-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-fenil)-propiónico quiral y  
 (2'S,3R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorfenil)-N-(4-(cianocarbamoil)-2-metoxifenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxamida quiral.
- 20 Además se describe un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula general (I)



- en la que
- 25 X se elige entre el grupo formado por F, Cl y Br;  
 Y se elige entre el grupo formado por F, Cl y Br;  
 R<sub>1</sub> es un alquilo inferior sustituido, elegido entre

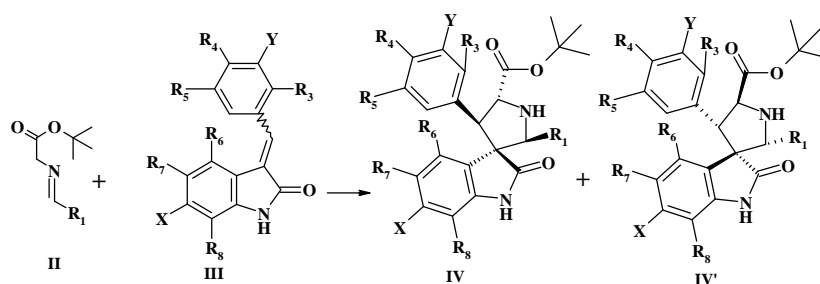


- 30 en el que R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son ambos metilo, o unidos forman un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;  
 R<sub>11</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sub>12</sub>;  
 R<sub>12</sub> se elige entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalqueno inferior, cicloalqueno sustituido,  
 35 cicloalquilo inferior, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo  
 y heterociclo sustituido;  
 q es el número 0, 1 ó 2;  
 R<sub>2</sub> se elige entre el grupo formado por arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;  
 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se eligen entre H y F con la condición de que por lo menos dos de de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> sean hidrógeno;  
 R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> se eligen entre H y F con la condición de que por lo menos dos de de R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> sean hidrógeno;  
 40 que consiste en el paso de hacer reaccionar (i) un compuesto de la fórmula (III-1) con un compuesto de la fórmula  
 (III-2), para generar un compuesto de la fórmula (III) en forma de una mezcla de isómeros cis (Z) y trans (E):



o (ii) un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (III), para generar una espiroindolinona de la fórmula (IV) y su enantiómero (IV') en forma de mezcla racémica por una reacción de cicloadición 1,3-dipolar

5



En la descripción se indican los diversos grupos que pueden sustituirse de 1 a 5 veces, con preferencia de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alqueno inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, aminocarbonilo, carboxi, NO<sub>2</sub>, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsufonilo inferior, aminosulfonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carbonil-NH, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoilo-alcoxi inferior, hidroxil-alcoxi inferior, NH<sub>2</sub>-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)<sub>2</sub>-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-1-oxiranil-(alcoxi inferior)-alquilo inferior, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, (1,1-dioxo)-2-iso-tiazolidina, 3-(alquilo inferior)-sulfonilo, un anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, un anillo arilo sustituido o sin sustituir, un anillo heteroarilo sustituido o sin sustituir, trifluor-(alquilo inferior)-sulfonilamino-arilo, (alquilo inferior)-sulfonilaminocarbonilo, (alquilo inferior)-sulfonilaminocarbonil-arilo, hidroxycarbamoilo-fenilo, benciloxi-alcoxi inferior, amino-sulfonilo mono- o di-sustituido por alquilo inferior y alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)<sub>2</sub>. Los sustituyentes preferidos de los anillos cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo son el halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxycarbonilo, carboxi, carbamoilo, aminocarbonilo, carboxi alcoxi inferior, oxo y CN. Los sustituyentes preferidos del alquilo son el alcoxi y el N(alquilo inferior)<sub>2</sub>.

El término "alquilo" indica restos hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, incluidos los grupos que tienen de 1 a 7 átomos de carbono. En ciertas formas de ejecución, los sustituyentes alquilo pueden ser sustituyentes alquilo inferior. El término "alquilo inferior" indica restos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y en ciertas formas de ejecución de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.

Tal como se emplea aquí, "cicloalquilo" indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, que consta solamente de átomos de carbono, dichos anillos son saturados, y el término "cicloalqueno" indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, que consta solamente de átomos de carbono, pero por lo menos uno de los anillos está parcialmente insaturado. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, bicicloalquilo, incluidos los biciclooctanos tales como el [2.2.2]biciclooctano o [3.3.0]biciclooctano, los biciclodecanos tales como el [4.3.0]biciclodecano y los biciclodecanos tales como el [4.4.0]biciclodecano (decalina) o los compuestos espiro. Los ejemplos de cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a: cicloalqueno o ciclohexeno.

El término "alqueno" tal como se emplea aquí indica un resto hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene un doble enlace y tiene de 2 a 8 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 6. Los ejemplos de tales restos "alqueno" son el vinilo (etenilo), alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.

El término "alquinilo" se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene un triple enlace y tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4. Los ejemplos de tales restos "alquinilo" son el etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

El término "halógeno" empleado en las definiciones indica flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor y cloro.

"Arilo" indica un resto hidrocarburo carbocíclico aromático monovalente, monocíclico o bicíclico, con preferencia un sistema de anillo aromático de 6-10 eslabones. Los restos arilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, tolilo y xililo.

"Heteroarilo" significa un hidrocarburo heterocíclico aromático que puede tener como máximo dos anillos. Los restos heteroarilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: tienilo, furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazol y tetrazolilo.

En el caso de que el arilo o heteroarilo sean bicíclicos, se entiende que uno anillo puede ser arilo y el otro heteroarilo, pudiendo ambos estar sustituidos o sin sustituir.

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

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

"Alcoxi", "alcoxilo" o "alcoxi inferior" indican cualquiera de los anteriores restos alquilo inferior unidos a un átomo de oxígeno. Los restos alcoxi inferior típicos incluyen al metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi y similares. Están también incluidos dentro del significado de alcoxi las cadenas laterales alcoxi múltiples, p.ej. etoxi-etoxi, metoxi-etoxi, metoxi-etoxi-etoxi y similares y las cadenas laterales alcoxi sustituidas, p.ej., dimetilamino-etoxi, dietilamino-etoxi, dimetoxi-fosforil-metoxi y similares.

"Farmacéuticamente aceptable", por ejemplo vehículo, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable, significa que es farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto, al que se administra un compuesto particular.

"Sal farmacéuticamente aceptable" indica las sales convencionales de adición de ácido o de adición de base, que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y se han formado con los ácidos orgánicos o inorgánicos o las bases orgánicas o inorgánicas adecuados y no tóxicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen a las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfámico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico y las derivadas de ácidos orgánicos, tales como el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, el ácido metanosulfónico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido láctico, el ácido fumárico, el ácido trifluoracético y similares.

Los ejemplos de sales de adición de base incluyen a las derivadas de hidróxidos amónico, potásico, sódico y amónico cuaternario, por ejemplo el hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) para formar una sal es un técnica que los químicos farmacéuticos conocen perfectamente y aplican cuando desean obtener compuestos con una mejor estabilidad física y química, mejor carácter higroscópico, mejor fluidez y solubilidad; véase p.ej., Ansel y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6ª ed., 1995) en las pp. 196 y 1456-1457.

Los compuestos de las fórmulas I y II así como sus sales tienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico y pueden estar presentes en forma de mezclas racémicas o de estereoisómeros diferentes. Los diversos isómeros pueden aislarse por métodos separativos ya conocidos, p.ej. por cromatografía.

Los compuestos aquí descritos, que se ajustan a las anteriores fórmulas I y II, pueden presentar tautomería o isomería estructural. Se da por supuesto que la invención abarca a todas las formas tautómeras o estructuralmente isómeras de estos compuestos, y las mezclas de tales formas, y que no se limita a una cualquiera de las formas tautómeras o estructuralmente isómeras que se representan en las fórmulas anteriores.

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

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención indica una cantidad de compuesto que es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado. La determinación de las cantidades terapéuticamente efectivas incumbe a los expertos.

5 La cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con esta invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse de una manera conocida en la técnica. Tales dosis se ajustarán a los requerimientos individuales en cada caso en particular incluyendo el o los compuestos específicos a administrar, la vía de administración, la enfermedad a tratar, además del paciente a tratar. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a un adulto de un peso aproximado de 70 kg, puede ser apropiada una dosis diaria entre 10 mg y 10.000 mg, preferiblemente entre 200 mg y 1.000 mg, aunque el límite superior puede rebasarse, si se considera indicado. La dosis diaria puede administrarse como dosis única o dividirse en dosis menores y, en caso de administración parenteral, puede darse en forma de infusión continua.

15 Las formulaciones de la presente invención incluyen a las que son idóneas para la administración oral, nasal, tópica (incluidas la bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en una forma de dosificación unitaria y pueden fabricarse por métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo, que puede combinarse con un material vehículo/excipientes para producir una forma de dosificación unitaria, puede variar en función del hospedante a tratar así como del modo concreto de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material vehículo para producir una forma de dosificación unitaria será en general aquella que cantidad de un compuesto de la fórmula I que produzca el efecto terapéutico. En general, aparte del uno por ciento, esta cantidad se situará entre el 1 por ciento y el noventa y cinco por ciento de ingrediente activo, con preferencia entre el 5 por ciento al 70 por ciento, con preferencia especial entre el 10 por ciento y el 30 por ciento.

25 Los métodos para fabricar estas formulaciones o composiciones incluyen la puesta en contacto y asociación de un compuesto de la presente invención y un vehículo y, opcionalmente uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se fabrican por asociación uniforme e íntima de un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o con vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, después, si fuera necesario, por moldeo del producto.

35 Las formulaciones de la invención idóneas para la administración oral pueden presentarse en forma de cápsulas, sellos, bolsitas, píldoras, tabletas, comprimidos (empleando una base aromatizada, habitualmente de sucrosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de emulsión de aceite-en-agua o de agua-en-aceite, o en forma de elixir o jarabe, o en forma de pastillas (empleando una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia) y/o en forma de colutorios y similares, cada uno de los cuales contendrá una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención en calidad de ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención puede administrarse también en forma de bolo, electuario o pasta.

40 El término "cantidad eficaz" indica una cantidad que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas o la enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto tratado.

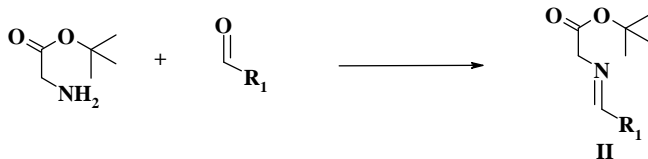
45 El término "IC<sub>50</sub>" indica la concentración de un compuesto particular que se requiere para inhibir en un 50% una actividad específica medida. La IC<sub>50</sub> puede determinarse, entre otros, del modo que se describe a continuación.

#### Métodos de síntesis

50 La presente divulgación proporciona nuevos métodos de síntesis de las espiroindolinonas de las fórmulas I y II. Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse con arreglo a los siguientes esquemas generales. Los procesos idóneos de síntesis de estos compuestos se facilitan en los ejemplos.

55 Las obtenciones de los compuestos intermedios II y III se ilustran en los esquemas 1 y 2. En general puede hacerse reaccionar un aldehído oportunamente elegido con el éster de tert-butilo de la glicina para generar la imina II y se emplea como producto en bruto (esquema 1).

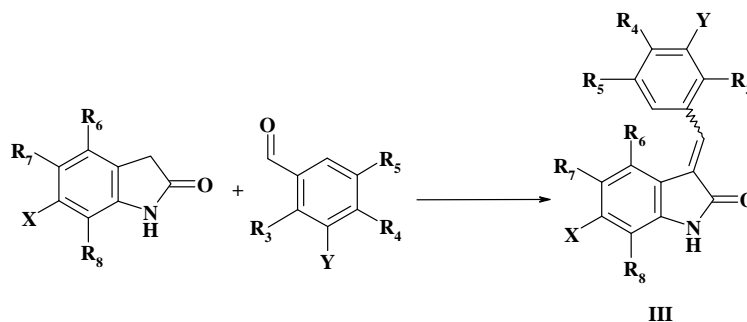
## Esquema 1



Reactivos y condiciones:  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 3 h

- 5 Puede sintetizarse un compuesto intermedio de la fórmula III por una reacción de condensación catalizada con una base de un 2-oxindol sustituido elegido apropiadamente y un benzaldehído sustituido en metanol. La elección de la base incluye, pero no se limita a la pirrolidina y la piperidina. Con la reacción se genera el compuesto III en forma de mezcla de isómeros Z y E, siendo predominante el isómero E.

## 10 Esquema 2

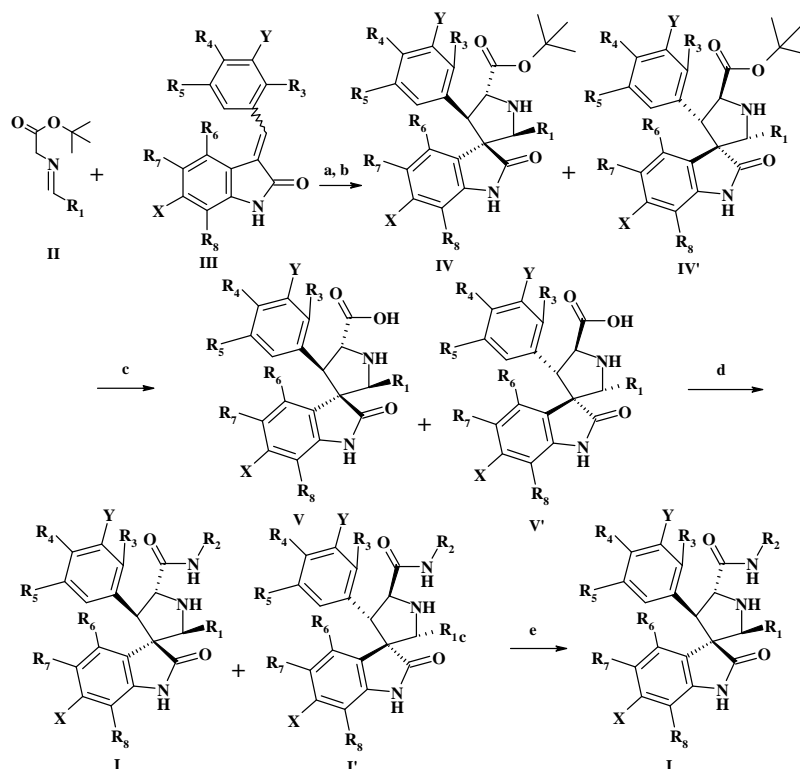


Reactivos y condiciones: pirrolidina o piperidina, MeOH,  
50°C, 3h

- 15 Tal como se ilustra en el esquema 3, se pueden obtener las espiroindolinonas de la fórmula IV y su enantiómero IV' en forma de mezcla racémica a partir de los compuestos intermedios II y III por una reacción de cicloadición 1,3-dipolar mediada por un ácido de Lewis, AgF y trietilamina, y por una reacción de isomerización inmediatamente posterior empleando como base el DBU, en tert-butanol, a temperatura elevada: entre 100°C y 150°C. Las reacciones de cicloadición [2+3] de los 1,3-dipolos de azometina-ilidas con nucleófilos dipolares olefínicos para formar un anillo de pirrolidina se han descrito en los procedimientos ya publicados, incluido el de Jorgensen, K.A. y col. (Org. Lett. vol. 7, nº 21, 4569-4572, 2005), Grigg, R. y col. (Tetrahedron vol. 48, nº 47, 10431-10442, 1992; Tetrahedron vol. 58, 1719-1737, 2002), Schreiber, S.L. y col. (J. Am. Chem. Soc. 125, 10174-10175, 2003), y Carretero, J.C. y col. (Tetrahedron 63, 6587-6602, 2007). Las mezclas racémicas de los compuestos IV y IV' se convierten seguidamente en mezclas racémicas del ácido V y V' por una reacción de desprotección empleando el ácido trifluoroacético y posterior formación de amida con varias aril- o heteroaril-aminas empleando como reactivo de condensación el cloruro difenilfosfínico, obteniéndose la mezcla racémica de los compuestos de las fórmulas I y I'. Finalmente, la mezcla racémica de los compuestos I y I' puede separarse por cromatografía de superfluidos quirales (SFC) o por HPLC quiral o por cromatografía en una columna quiral, obteniéndose los compuestos quiralmente puros o enriquecidos de la fórmula I.

30

Esquema 3



Reactivos y condiciones:

a. AgF, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, t.amb., 18 h;

b. DBU, t-BuOH, 120 °C, 2 h;

c. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 18 h;

d. NH<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, cloruro difenilfosfínico, iPr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, t.amb. o 60 °C, 18 h;

e. separación por SFC quiral

- 5 La mezcla racémica del par de compuestos intermedios IV y IV', o V y V' puede separarse aplicando técnicas quirales: la cromatografía de superfluidos quirales (SFC) o la HPLC quiral o la cromatografía en columna quiral para obtener los compuestos IV o V ópticamente puros o enriquecidos. Los compuestos intermedios IV o V pueden convertirse en los análogos I de manera similar con arreglo a los métodos de síntesis representados en el esquema 3 sin realizar separaciones quirales adicionales.

10

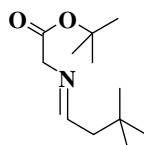
### EJEMPLOS

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse con arreglo a las nuevas técnicas. Los siguientes ejemplos y referencias se facilitan para mejorar la comprensión de la presente invención, cuyo verdadero alcance se define en las reivindicaciones anexas.

15

#### Ejemplo 1

Obtención del compuesto intermedio [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



20

P.M. = 213,32 C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

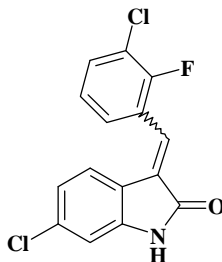


Se agita a t.amb. durante una noche una mezcla del éster tert-butilo de la glicina (Alfa) (2,71 g, 20,0 mmoles) y el 3,3-dimetil-butiraldehído (Alfa) (2,21 g, 21,0 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se seca el residuo con vacío, obteniéndose el [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo (4,29 g, 100%) en forma de aceite incoloro, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

5

## Ejemplo 2

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



10

P.M. = 308,14 C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>FNO

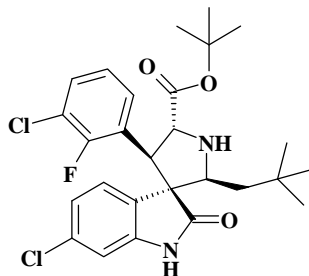
A una mezcla del 6-cloro-2-oxindol (11 g, 65,6 mmoles) (Crescent) y el 3-cloro-2-fluorbenzaldehído (12 g, 75,7 mmoles) (Aldrich) en metanol (140 ml) se le añade por goteo la piperidina (5,59 g, 65,6 mmoles) (Aldrich). Se calienta la mezcla a 50°C durante 3 h. Se enfría la mezcla a 4°C, se filtra, se recoge el precipitado resultante y se seca, obteniéndose la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluor-bencilideno)-1,3-di-hidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo (rendimiento = 18 g, 89 %).

15

## Ejemplo 3

Obtención del compuesto intermedio rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo

20



P.M. = 521 C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

A una solución del [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo (3,37 g, 15,8 mmoles) obtenido en el ejemplo 1 y la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluor-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (4 g, 13 mmoles) obtenida en el ejemplo 2 en diclorometano (100 ml) se le añaden la trietilamina (6,6 ml, 47,4 mmoles) y el AgF (2 g, 15,8 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se disuelve el residuo en t-butanol (30 ml) y se le añade el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU, Fluka) (7,2 g, 47,4 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:3, 1:2), obteniéndose el rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma blanca (2,7 g, 33%).

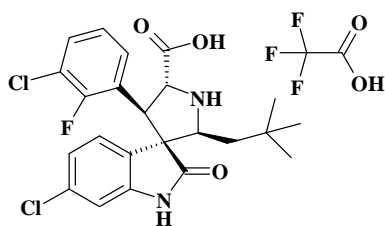
30

35

## Ejemplo 4

Obtención del compuesto intermedio trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

40

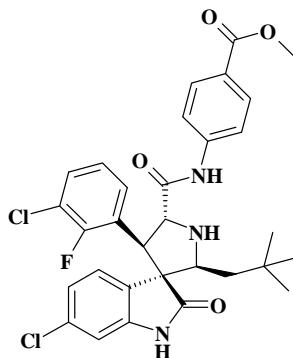


P.M. = 465,36  $C_{23}H_{23}Cl_2FN_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

A una solución del rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo (2,6 g, 4,8 mmoles) en diclorometano (60 ml) se le añade el ácido trifluoroacético (8 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h y se concentra. Se tritura el residuo con éter de etilo-hexanos, se concentra y se seca con vacío, obteniéndose el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (2,8 g, 93%).

Ejemplo 5

Obtención del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-benzoato de metilo



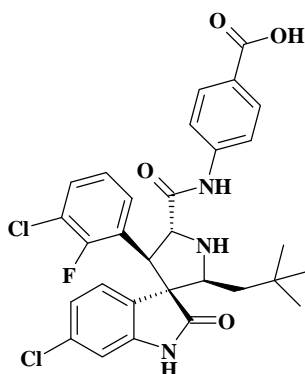
P.M. = 598,50  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_4$

A una solución del trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,86 g, 1,48 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añaden sucesivamente la diisopropil-etil-amina (1,53 g, 11,9 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (Aldrich) (1,41 g, 5,94 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h y se le añade el aminobenzoato de metilo (Acros) (0,22 g, 1,48 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con  $Na_2SO_4$  y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 3 al 10% en  $CH_2Cl_2$ ), obteniéndose el rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-benzoato de metilo en forma de sólido blanco mate (0,34 g, 38%).

EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_4 + H [(M+H)^+]$  = 598,1070, hallado = 598,1670.

Ejemplo 6

Obtención del ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-benzoico

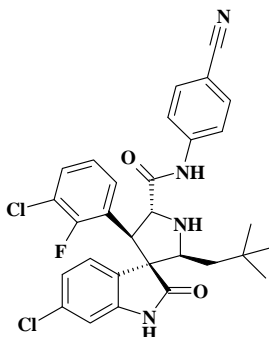


P.M. = 584,47  $C_{30}H_{28}Cl_2FN_3O_4$

- 5 A una solución del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-benzoato de metilo, obtenido en el ejemplo 5 (57 mg, 0,095 mmoles), en tetrahidrofurano (9 ml) se le añaden una solución acuosa (1 N) de NaOH (9 ml, 9 mmoles) y metanol (3 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 1 h y se enfría a temperatura ambiente. Se ajusta el pH de la mezcla a 5-6 con una solución acuosa de HCl y se concentra a un volumen pequeño. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae dos veces la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose el ácido
- 10 rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-benzoico en forma de sólido blanco mate (46 mg, 83%).  
EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{28}Cl_2FN_3O_4+H [(M+H)^+] = 584,1514$ , hallado = 584,1518.

15 Ejemplo 7

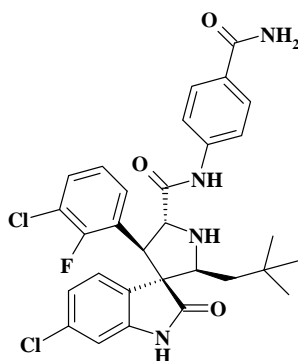
Obtención de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



- 20 P.M. = 565,47  $C_{30}H_{27}Cl_2FN_4O_2$
- De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (2,94 g, 5,07 mmoles), con la diisopropil-etilamina (5,25 g, 40,6 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (4,8 g, 20,3 mmoles) y después con el 4-aminobenzonitrilo (Aldrich) (2,4 g, 20,3 mmoles), obteniéndose la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de espuma blanca mate (rendimiento = 1 g, 34%).
- 25 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{27}Cl_2FN_4O_2+H [(M+H)^+] = 565,1568$ , hallado = 565,1568.
- 30

Ejemplo 8

Obtención de la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

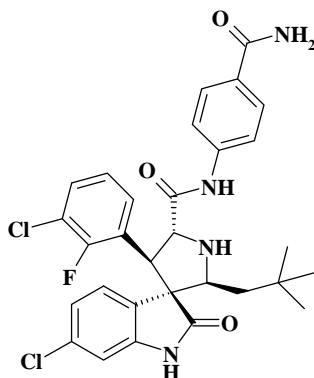


P.M. = 583,49  $C_{30}H_{29}Cl_2FN_4O_3$

- 5 A la solución de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,35 g, 0,62 mmoles), obtenida en el ejemplo 7, en DMSO (7 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, de Aldrich) (1,05 g, 9,3 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (3 ml, 3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 50 al 100% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), obteniéndose la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,26 g, 72%).
- 10 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 583,1674, hallado = 583,1672.

15 **Ejemplo 9**

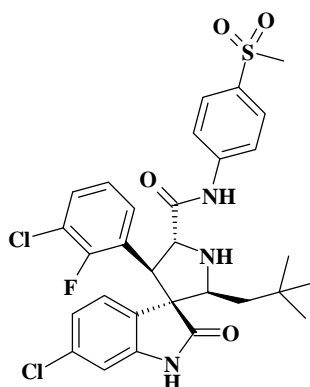
Obtención de la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



- 20 P.M. = 583,49  $C_{30}H_{29}Cl_2FN_4O_3$
- Se separa por cromatografía SFC quiral la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenida en el ejemplo 8 (0,53 g), obteniéndose la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (0,134 g, 25%) y la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (0,14 g, 26%).
- 25 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 583,1674, hallado = 583,1674.

30 **Ejemplo 10**

Obtención de la (4-metanosulfonil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

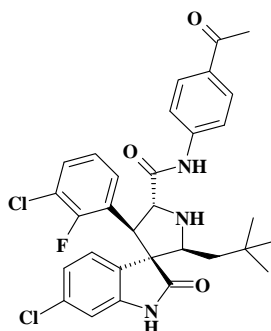


P.M. = 618,55  $C_{30}H_{30}Cl_2FN_3O_4S$

5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,33 g, 0,57 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,59 g, 4,6 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,54 g, 2,3 mmoles) y después con la 4-(metilsulfonyl)anilina (Oakwood) (0,098 g, 0,57 mmoles), obteniéndose la (4-metanosulfonyl-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de espuma blanca  
10 mate (rendimiento = 0,11 g, 31%).  
EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{30}Cl_2FN_3O_4S+H [(M+H)^+]$  = 618,1391, hallado = 618,1392.

Ejemplo 11

15 Obtención de la (4-acetil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

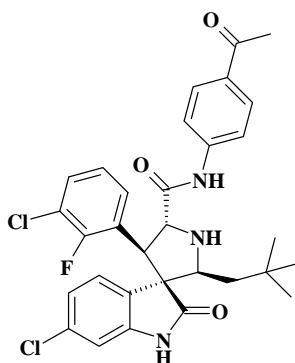


20 P.M. = 582,5  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_3$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,2 g, 0,36 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,18 g, 1,4 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,17 g, 0,71 mmoles) y después con la 1-(4-aminofenil)etanona (Aldrich) (0,058 g, 0,43 mmoles), obteniéndose la (4-acetil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,078 g, 38%).  
25 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_3+H [(M+H)^+]$  = 582,1721, hallado = 582,1720.

30 Ejemplo 12

Obtención de la (4-acetil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral

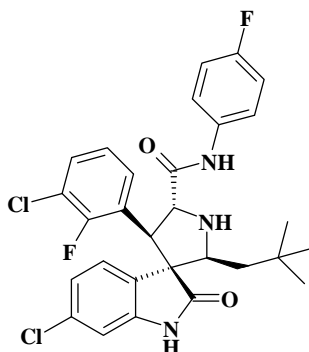


P.M. = 582,5  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_3$

- 5 Se separa por cromatografía SFC quiral la (4-acetil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenida en el ejemplo 11 (0,125 g), obteniéndose la (4-acetil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido ligeramente amarillo (0,055 g, 55%) y la (4-acetil-fenil)-amida del ácido (2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido ligeramente amarillo (0,056 g, 44%).
- 10 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_3+H [(M+H)^+]$  = 582,1721, hallado = 582,1719.

#### Ejemplo 13

- 15 Obtención de la (4-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

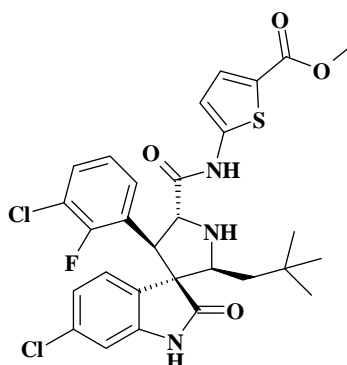


20 P.M. = 558,45  $C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_2$

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,2 g, 0,36 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,18 g, 1,4 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,17 g, 0,71 mmoles) y después con la 4-fluoranilina (Aldrich) (0,047 g, 0,43 mmoles), obteniéndose la (4-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,094 g, 47%).
- 25 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{29}H_{27}Cl_2F_2N_3O_2+H [(M+H)^+]$  = 558,1521, hallado = 558,1523.

#### Ejemplo 14

30 Obtención del rac-5-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxilato de metilo

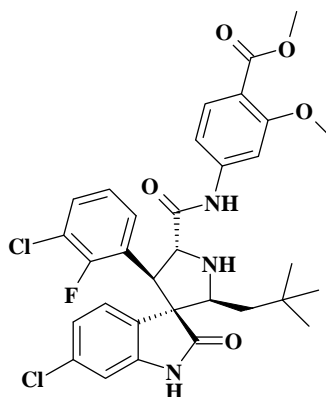


P.M. = 604,53  $C_{29}H_{28}Cl_2FN_3O_4S$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,25 g, 0,44 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,23 g, 1,8 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,32 g, 1,3 mmoles) y después con el 5-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo (PrincetonBio) (0,084 g, 0,53 mmoles), obteniéndose el rac-5-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-tiofeno-2-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,05 g, 19%).
- 10 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{29}H_{28}Cl_2FN_3O_4S + H [(M+H)^+]$  = 604,1235, hallado = 604,1232.

#### Ejemplo 15

- 15 Obtención del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoato de metilo



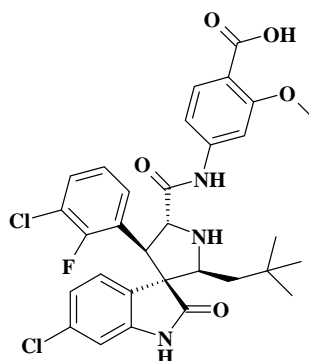
20 P.M. = 628,53  $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_5$

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico obtenido en el ejemplo 4 (0,2 g, 0,36 mmoles) con la diisopropiletilamina (0,18 g, 1,4 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,25 g, 1,1 mmoles) y después con el 4-amino-2-metoxibenzoato de metilo (Acros) (0,077 g, 0,43 mmoles), obteniéndose el rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,012 g, 54%).
- 25 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_5 + H [(M+H)^+]$  = 628,1776, hallado = 628,1774.

30

#### Ejemplo 16

Obtención del ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoico

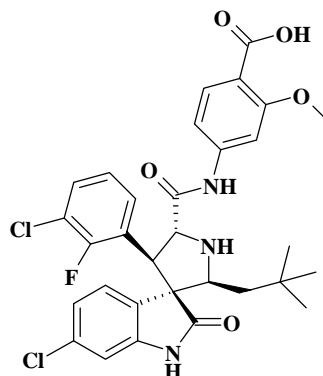


P.M. = 614,50  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_5$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 6, se calienta a 78°C el rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoato de metilo, obtenido en el ejemplo 15 (0,1 g, 0,16 mmoles), con NaOH acuoso en metanol y tetrahidrofurano, obteniéndose el ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,075 g, 77%).
- 10 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_5 + H [(M+H)^+]$  = 614,1620, hallado = 614,1618.

#### Ejemplo 17

- 15 Obtención del ácido 4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoico quiral

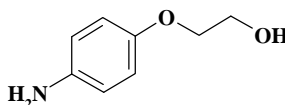


P.M. = 614,50  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_5$

- 20 Se separa por cromatografía SFC quiral el ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoico, obtenido en el ejemplo 16 (0,11 g), obteniéndose el ácido 4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoico quiral en forma de sólido ligeramente amarillo (40 mg, 36%) y el ácido 4-[[[(2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-metoxi-benzoico quiral en forma de sólido ligeramente amarillo (39 mg, 35%).
- 25 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_5 + H [(M+H)^+]$  = 614,1620, hallado = 614,1617.

#### 30 Ejemplo 18

Obtención del compuesto intermedio 2-(4-amino-fenoxi)-etanol



35 P.M. = 153,18  $C_8H_{11}NO_2$

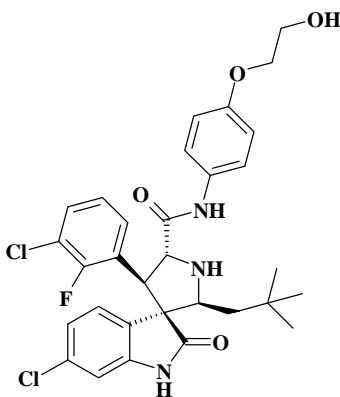
En un matraz Parr se agita vigorosamente con presión de  $H_2$  (50 psi) durante 1 h una suspensión del 2-(4-nitrofenoxi)-etanol (Aldrich) (2 g, 10,9 mmoles) y Pd sobre C (Aldrich, 10%, 0,2 g) en metanol (50 ml). Se filtra la



mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el 2-(4-amino-fenoxi)-etanol en forma de sólido ligeramente amarillo (1,6 g, 96%).

## Ejemplo 19

- 5 Obtención de la [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



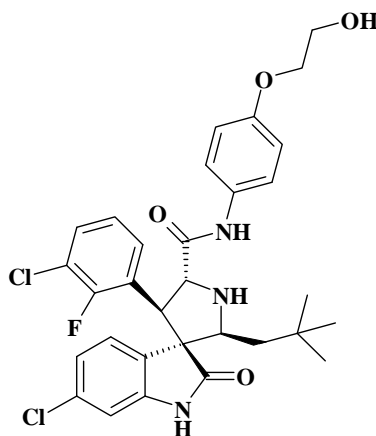
10 P.M. = 600,52  $C_{31}H_{32}Cl_2FN_3O_4$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,25 g, 0,44 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,23 g, 1,8 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,32 g, 1,3 mmoles) y después con el 2-(4-aminofenoxi)etanol (0,082 g, 0,53 mmoles), obteniéndose la [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,11 g, 41%).

EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{32}Cl_2FN_3O_4 + H [(M+H)^+]$  = 600,1827, hallado = 600,1827.

## Ejemplo 20

Obtención de la [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



25 P.M. = 600,52  $C_{31}H_{32}Cl_2FN_3O_4$

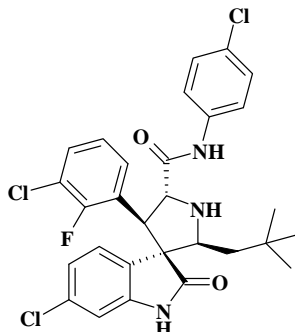
Se separa por cromatografía SFC quiral la [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico obtenida en el ejemplo 19 (92 mg), obteniéndose la [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (38 mg, 41%) y la [4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil]-amida del ácido (2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (36 mg, 40%).

EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{32}Cl_2FN_3O_4 + H [(M+H)^+]$  = 600,1827, hallado = 600,1824.

## Ejemplo 21

Obtención de la (4-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

5



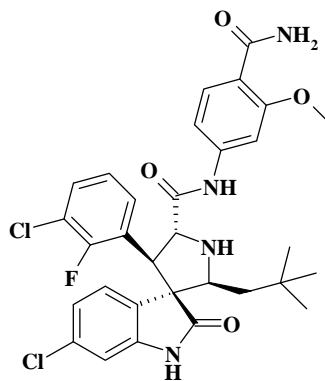
P.M. = 574,91  $C_{29}H_{27}Cl_3FN_3O_2$

- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,2 g, 0,36 mmoles), con la diisopropiletamina (0,18 g, 1,4 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,25 g, 1,1 mmoles) y después con la 4-cloroanilina (Fluka) (0,054 g, 0,43 mmoles), obteniéndose la (4-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 95 mg, 47%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{29}H_{27}Cl_3FN_3O_2 + H [(M+H)^+]$  = 574,1226, hallado = 574,1224.

## Ejemplo 22

- 20 Obtención de la (4-carbamoil-3-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



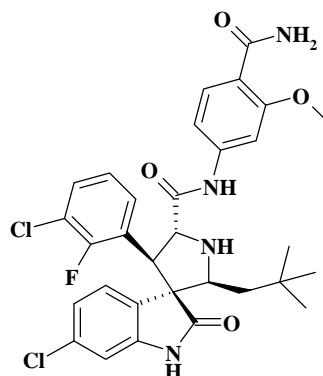
25 P.M. = 613,52  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_4O_4$

- A una solución del ácido rac-4-[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-2-metoxi-benzoico, obtenido en el ejemplo 16 (55 mg, 0,09 mmoles), en la N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añaden sucesivamente el EDCI (34 mg, 0,18 mmoles), el HOBT (24 mg, 0,18 mmoles), el NH<sub>4</sub>Cl (48 mg, 0,9 mmoles) y la trietilamina (18 mg, 0,18 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 25 al 100% en hexanos), obteniéndose la (4-carbamoil-3-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 35 mg, 64%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_4O_4 + H [(M+H)^+]$  = 613,1779, hallado = 613,1779.

## Ejemplo 23

- 40 Obtención de la (4-carbamoil-3-metoxi-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



P.M. = 613,52  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_4O_4$

5

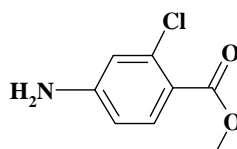
Se separa por cromatografía SFC quiral la (4-carbamoil-3-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico obtenida en el ejemplo 22 (70 mg), obteniéndose la (4-carbamoil-3-metoxi-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (10 mg, 14%) y la (4-carbamoil-3-metoxi-fenil)-amida del ácido (2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (10 mg, 14%).

10

EM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_4O_4 + H [(M+H)^+]$  = 613, hallado = 613.

15 Ejemplo 24

Obtención del compuesto intermedio 4-amino-2-cloro-benzoato de metilo

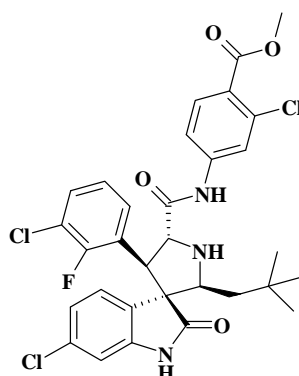


20 A una solución del 4-nitro-2-clorobenzoato de metilo (Aldrich, 700 mg, 3,24 mmoles) en acetato de etilo (50 ml) se le añade Pd al 10% sobre C (50 mg). En un matraz Parr se agita vigorosamente la mezcla con presión de hidrógeno (50 psi) durante 3 h. Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo en forma de sólido ligeramente amarillo que se usa directamente en el paso siguiente.

25

Ejemplo 25

Obtención del rac-2-cloro-4'-[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-benzoato de metilo



30

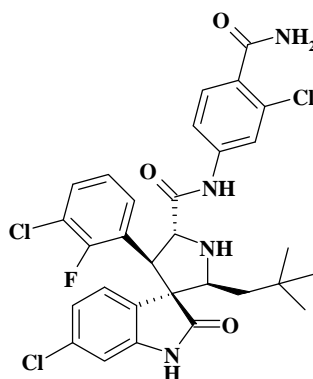
P.M. = 632,94  $C_{31}H_{29}Cl_3FN_3O_4$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,25 g, 0,44 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,23 g, 1,8 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,32 g, 1,3 mmoles) y después con el 4-amino-2-clorobenzoato de metilo (0,099 g, 0,53 mmoles), obteniéndose el rac-2-cloro-4'-[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,09 g, 32%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>] = 632,1281, hallado = 632,1281.

#### 10 Ejemplo 26

Obtención de la (4-carbamoil-3-cloro-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



15

P.M. = 617,93 C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

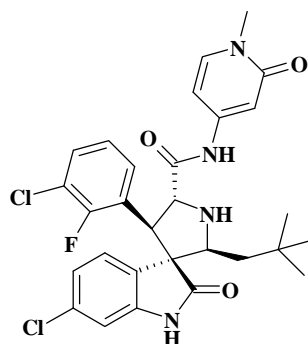
Se separa por cromatografía SFC quiral la (4-carbamoil-3-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico obtenida en el ejemplo 224 (0,14 g), obteniéndose la (4-carbamoil-3-cloro-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (46 mg, 33%) y la (4-carbamoil-3-cloro-fenil)-amida del ácido (2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (38 mg, 27%).

25 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>] = 617,1284, hallado = 617,1285.

#### Ejemplo 27

Obtención de la (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

30



P.M. = 571,48 C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

35 A una solución del trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico obtenido en el ejemplo 4 (0,33 g, 0,57 mmoles) en 1,2-dicloroetano (30 ml) se le añaden sucesivamente la diisopropiletilamina (0,59 g, 4,6 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (Aldrich) (0,54 g, 2,3 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h y se añade la 4-amino-1-metil-piridin-2-ona (Molbridge) (0,07 g, 0,57 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante y se agita a 60°C durante 10 h. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase

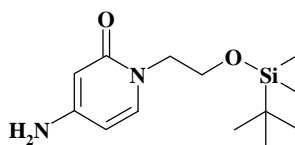
40

orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (MeOH del 5 al 10% en EtOAc), obteniéndose la (1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (32 mg, 10%).

5 EM-HR ( $\text{ES}^+$ ) m/z calculado para el  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_3 + \text{H}^+ [(M+H)^+] = 571,1674$ , hallado = 571,1673.

#### Ejemplo 28

Obtención del compuesto intermedio 4-amino-1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-piridin-2-ona



10

P.M. = 268,43  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$

A una solución de la 4-aminopiridin-2(1H)-ona (Molbridge) (0,9 g, 8,17 mmoles) en DMF (30 ml) se le añade el NaH (al 60%, 490 mg, 12,3 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y se le añade el (2-bromoetoxi)-(tert-butil)dimetilsilano (2,15 g, 8,99 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 78°C durante 15 h. Se enfría la mezcla, se vierte sobre  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con  $\text{H}_2\text{O}$  (5 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, 40+S, MeOH del 0 al 10% en EtOAc), obteniéndose la 4-amino-1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-piridin-2-ona en forma de sólido blanco (0,9 g, 41%).

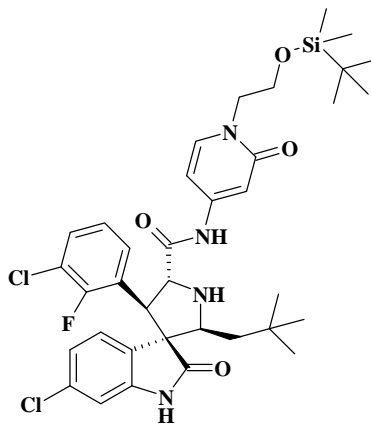
15

20

#### Ejemplo 29

Obtención del compuesto intermedio {1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il}-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

25



P.M. = 715,77  $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_4\text{Si}$

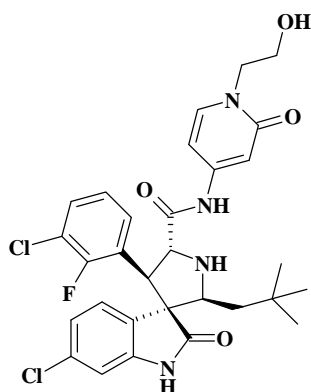
30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 27, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,5 g, 0,86 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,89 g, 6,9 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,82 g, 3,5 mmoles) y después con la 4-amino-1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-piridin-2-ona (0,23 g, 0,86 mmoles) a 60°C, obteniéndose la {1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il}-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de espuma blanca mate (rendimiento = 0,2 g, 32%).

35

#### Ejemplo 30

Obtención de la (2-oxo-1-propil-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

40

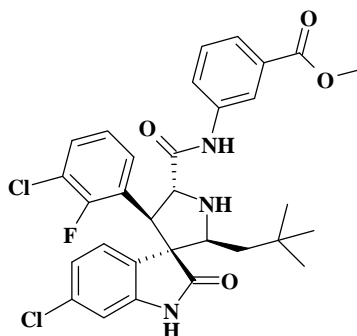


P.M. = 601,5  $C_{30}H_{31}Cl_2FN_4O_4$

- 5 A una solución de la {1-[2-(tert-butil-dimetil-silanil-oxi)-etil]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il}-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,1 g, 0,14 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añade una solución acuosa de HCl (1 N, 3 ml, 3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con  $Na_2SO_4$  y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (MeOH del 10 al 15% en EtOAc), obteniéndose la (2-oxo-1-propil-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 12 mg, 14%).
- 10 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{31}Cl_2FN_4O_4 + H [(M+H)^+]$  = 601,1779, hallado = 601,1781.

15 Ejemplo 31

Obtención del rac-3-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-benzoato de metilo

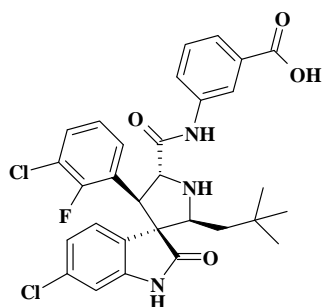


20 P.M. = 598,50  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_4$

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico obtenido en el ejemplo 4 (0,3 g, 0,53 mmoles) con la diisopropiletilamina (0,28 g, 2,1 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,38 g, 1,6 mmoles) y después con el 3-aminobenzoato de metilo (Aldrich) (0,12 g, 0,8 mmoles), obteniéndose el rac-3-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-benzoato de metilo en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,07 g, 22%). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_4 + H [(M+H)^+]$  = 598,1670, hallado = 598,1669.

30 Ejemplo 32

35 Obtención del ácido rac-3-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-benzoico



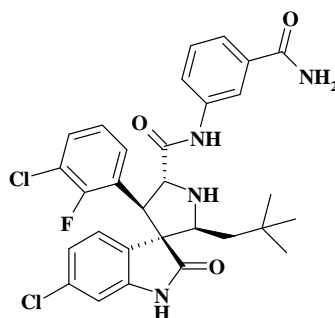
P.M. = 584,47  $C_{30}H_{28}Cl_2FN_3O_4$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 16, se hace reaccionar a 60°C el rac-3-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-benzoato de metilo (60 mg, 0,1 mmoles) con NaOH acuoso en metanol y tetrahidrofurano, obteniéndose el ácido rac-3-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-benzoico en forma de sólido amarillo (rendimiento = 50 mg, 85%).
- 10 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{30}H_{28}Cl_2FN_3O_4 + H [(M+H)^+]$  = 584,1514, hallado = 584,1513.

#### Ejemplo 33

Obtención de la (3-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

15



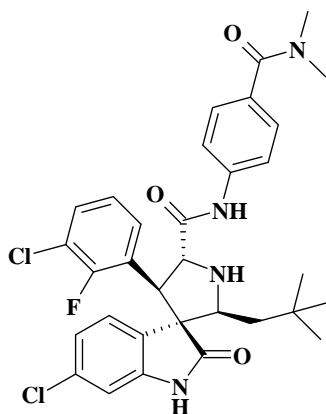
P.M. = 583,49  $C_{30}H_{29}Cl_2FN_4O_3$

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 22, se hace reaccionar a 80°C el ácido rac-3-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-benzoico (42 mg, 0,072 mmoles) con el EDCI (28 mg, 0,14 mmoles), el HOBt (19 mg, 0,14 mmoles), la trietilamina (15 mg, 0,14 mmoles) y el NH<sub>4</sub>Cl (38 mg, 0,72 mmoles), obteniéndose la (3-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 25 mg, 60%).
- 25 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{30}H_{29}Cl_2FN_4O_3 + H [(M+H)^+]$  = 583,1674, hallado = 583,1672.

#### Ejemplo 34

Obtención de la (4-dimetilcarbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

30

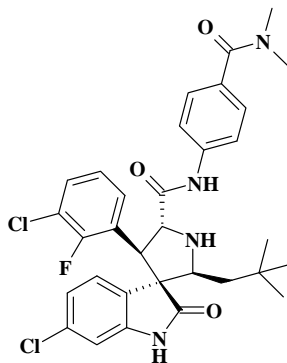


P.M. = 611,54  $C_{32}H_{33}Cl_2FN_4O_3$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 22, se hace reaccionar a 60°C el ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-benzoico (30 mg, 0,051 mmoles) con el EDCI (19 mg, 0,1 mmoles), el HOBt (14 mg, 0,1 mmoles) y la dimetilamina (0,1 ml, 0,2 mmoles), obteniéndose la (4-dimetilcarbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 10 mg, 32%).
- 10 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{32}H_{33}Cl_2FN_4O_3 + H [(M+H)^+]$  = 611,1987, hallado = 611,1983.

#### Ejemplo 35

- 15 Obtención de la (4-dimetilcarbamoil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



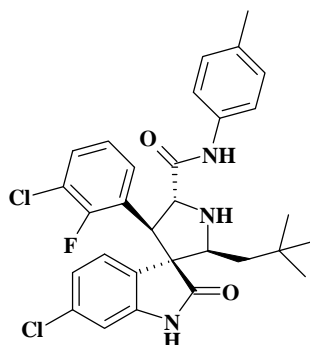
P.M. = 611,54  $C_{32}H_{33}Cl_2FN_4O_3$

- 20 Se separa por cromatografía SFC quiral la (4-dimetil-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico obtenido (95 mg), obteniéndose la (4-dimetilcarbamoil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (24 mg, 25%) y la (4-dimetilcarbamoil-fenil)-amida del ácido (2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (26 mg, 27%).
- 25 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{32}H_{33}Cl_2FN_4O_3 + H [(M+H)^+]$  = 611,1987, hallado = 611,1986.

#### Ejemplo 36

- 30 Obtención de la p-tolilamida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



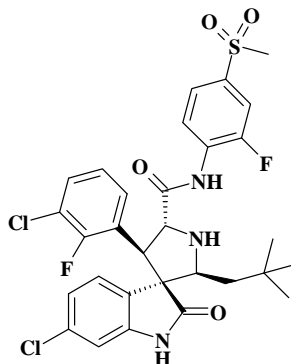


P.M. = 554,49  $C_{30}H_{30}Cl_2FN_3O_2$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,2 g, 0,36 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,18 g, 1,4 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,25 g, 1,1 mmoles) y después con la p-toluidina (Aldrich) (0,057 g, 0,53 mmoles), obteniéndose la p-tolilamida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 30 mg, 15%).
- 10 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{30}Cl_2FN_3O_2 + H [(M+H)^+]$  = 554,1772, hallado = 554,1772.

Ejemplo 37 (de referencia)

- 15 Obtención de la (2-fluor-4-metanosulfonyl-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

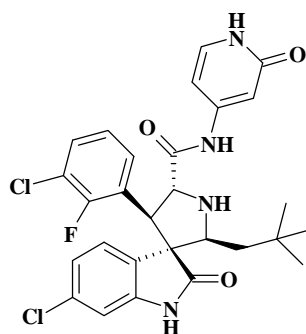


P.M. = 636,54  $C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4S$

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 27, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,36 g, 0,62 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,64 g, 5 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,59 g, 2,5 mmoles) y se hace reaccionar a 80°C con la 2-fluor-4-(metilsulfonyl)-anilina (Matrix) (0,12 g, 0,62 mmoles), obteniéndose la (2-fluor-4-metanosulfonyl-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 20 mg, 5%).
- 25 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{29}Cl_2F_2N_3O_4S + H [(M+H)^+]$  = 636,1297, hallado = 636,1295.

30 Ejemplo 38

Obtención de la (2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

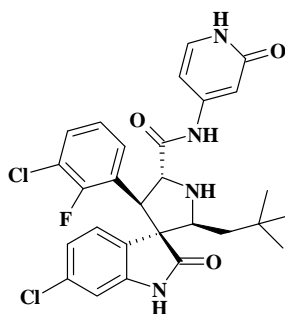


P.M. = 557,45  $C_{28}H_{27}Cl_2FN_4O_3$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 27, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,45 g, 0,78 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,8 g, 6,2 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,74 g, 3,1 mmoles) y se hace reaccionar a 60°C con la 4-aminopiridin-2(1H)-ona (Molbridge) (0,086 g, 0,78 mmoles) en 1,2-dicloroetano, obteniéndose la (2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 28 mg, 6%).
- 10 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{28}H_{27}Cl_2FN_4O_3 + H [(M+H)^+]$  = 557,1517, hallado = 557,1513.

#### Ejemplo 39

- 15 Obtención de la (2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral

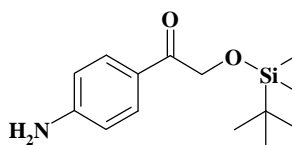


P.M. = 557,45  $C_{28}H_{27}Cl_2FN_4O_3$

- 20 Se separa por cromatografía SFC quiral la (2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,1 g), obteniéndose la (2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (32 mg, 32%) y la (2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido (2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (31 mg, 31%).
- 25 EM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{28}H_{27}Cl_2FN_4O_3 + H [(M+H)^+]$  = 557, hallado = 557.

#### 30 Ejemplo 40

Obtención del compuesto intermedio 1-(4-amino-fenil)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etanol



35 P.M. = 265,43  $C_{14}H_{23}NO_2Si$

Paso A

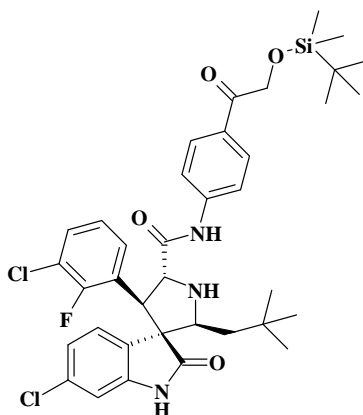
5 A una solución de la 2-hidroxi-1-(4-nitrofenil)etanona (1 g, 5,52 mmoles) en DMF (25 ml) se le añade el imidazol (564 mg, 8,28 mmoles) y después el tert-butilclorodimetil-silano (915 mg, 6,07 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se vierte la mezcla sobre H<sub>2</sub>O (25 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O (5 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran con vacío, obteniéndose la 2-(tert-butildimetilsililoxi)-1-(4-nitrofenil)etanona en forma de sólido amarillo (1,6 g, 98%).

#### Paso B

10 A una solución de la 2-(tert-butildimetilsililoxi)-1-(4-nitrofenil)etanona (0,54 g, 1,83 mmoles) en metanol (60 ml) se le añade una solución acuosa (15 ml) de cloruro amónico (0,98 g, 18,3 mmoles) y después el cinc (1,2 g, 18,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado a un volumen pequeño y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose la 1-(4-amino-fenil)-2-(tert-butildimetil-silaniloxi)-etanona en forma de espuma blanca (0,4 g, 82%)

#### Ejemplo 41

20 Obtención del compuesto intermedio {4-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-acetil]-fenil}-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

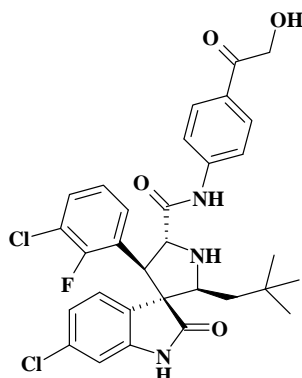


25 P.M. = 712,77 C<sub>37</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si

30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,3 g, 0,53 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,28 g, 2,1 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,38 g, 1,6 mmoles) y después con la 1-(4-amino-fenil)-2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etanona (0,21 g, 0,8 mmoles), obteniéndose la {4-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-acetil]-fenil}-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de espuma amarilla (rendimiento = 0,1 g, 26%).

#### Ejemplo 42

35 Obtención de la [4-(2-hidroxi-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



P.M. = 598,50  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_4$

5 A una solución de la [4-(2-(tert-butil-dimetil-silanil-oxi)-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,1 g, 0,14 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añade una solución acuosa de HCl (1 N, 5 ml, 5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 5 al 80% en hexanos), obteniéndose la [4-(2-hidroxi-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido amarillo (rendimiento = 35 mg, 42%).

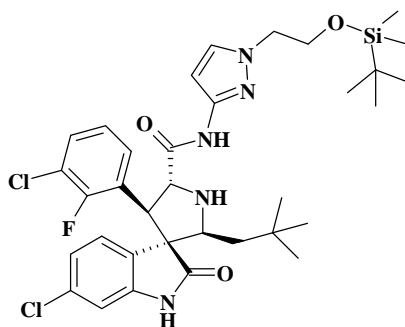
EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_4 + H [(M+H)^+]$  = 598,1670, hallado = 598,1670.

15

#### Ejemplo 43

Obtención del compuesto intermedio {1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

20



P.M. = 688,75  $C_{34}H_{44}Cl_2FN_5O_3Si$

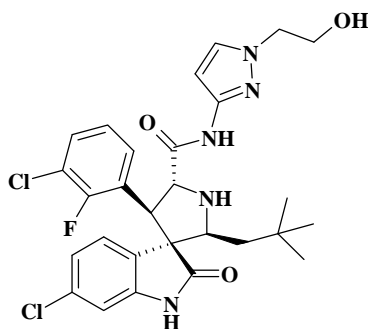
25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,25 g, 0,44 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,23 g, 1,8 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,32 g, 1,3 mmoles) y después con la 1-(2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil)-1H-pirazol-3-amina (WO 2009/127544) (0,16 g, 0,67 mmoles), obteniéndose la {1-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de espuma blanca mate (rendimiento = 0,1 g, 33%).

30

#### Ejemplo 44

Obtención de la [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

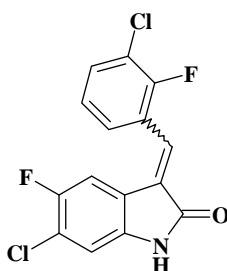
35



P.M. = 574,48  $C_{28}H_{30}Cl_2FN_5O_3$

- 5 A una solución de la {1-[2-(tert-butil-dimetil-silanil-oxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,1 g, 0,15 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añade una solución acuosa de HCl (1 N, 5 ml, 5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice, EtOAc del 25 al 100% en hexanos), obteniéndose la [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 45 mg, 54%).
- 10 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{28}H_{30}Cl_2FN_5O_3 + H [(M+H)^+]$  = 574,1783, hallado = 574,1784.

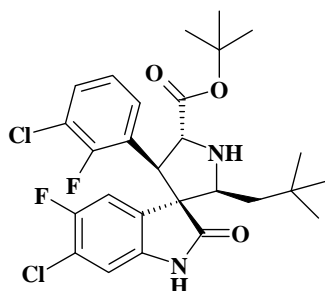
- 15 **Ejemplo 45**  
Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluor-bencilideno)-5-fluor-1,3-dihidro-indol-2-ona



- 20 P.M. = 326,13  $C_{15}H_7Cl_2F_2NO$

- A una mezcla de la 6-cloro-5-fluorindolin-2-ona (Natrochem) (2,88 g, 15,5 mmoles) y el 3-cloro-2-fluorbenzaldehído (3,69 g, 23,3 mmoles) (Aldrich) en metanol (140 ml) se le añade por goteo la piperidina (3,96 g, 46,6 mmoles) (Aldrich). Se calienta la mezcla a 50°C durante 3 h. Después de enfriar a 4°C, se filtra la mezcla, se recoge el precipitado resultante y se seca, obteniéndose la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluor-bencilideno)-5-fluor-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo (rendimiento = 4,4 g, 87 %).
- 25

- Ejemplo 46**  
Obtención del compuesto intermedio rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo
- 30

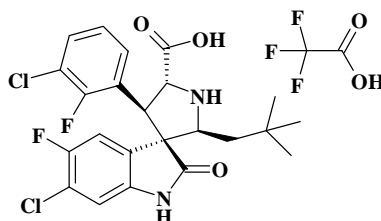


P.M. = 539,45  $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_3$

A una solución del [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo (2,85 g, 13,3 mmoles) obtenido en el ejemplo 1 y la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluor-bencilideno)-5-fluor-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,9 g, 8,9 mmoles) obtenida en el ejemplo 45 en diclorometano (100 ml) se le añaden la trietilamina (3,7 ml, 27 mmoles) y el AgF (1,1 g, 8,9 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra. Se disuelve el residuo en t-butanol (30 ml) y se le añade el DBU (4,0 g, 27 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:3, 1:2), obteniéndose el rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (1,8 g, 38%).

#### 15 Ejemplo 47

Obtención del compuesto intermedio trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



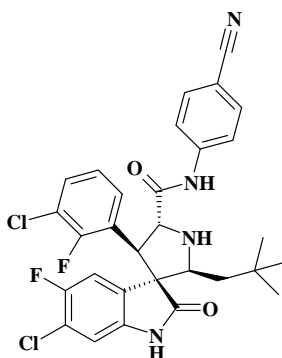
20

P.M. = 483,35  $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

A una solución del rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo (1,8 g, 3,4 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añade el ácido trifluoracético (7 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h y se concentra. Se tritura el residuo con éter de etilo-hexanos, se concentra y se seca con vacío, obteniéndose el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (2 g, 93%).

#### 30 Ejemplo 48

Obtención de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



35

P.M. = 583,46  $C_{30}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2$

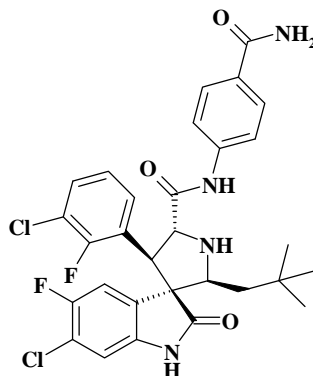
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 47 (0,33 g, 0,55 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,29 g, 2,2 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,26 g, 1,1 mmoles) y después con el 4-aminobenzonitrilo (Aldrich) (0,2 g, 1,7 mmoles), obteniéndose la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,1 g, 31%).

40

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 583,1474, hallado = 583,1474.

## Ejemplo 49

Obtención de la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



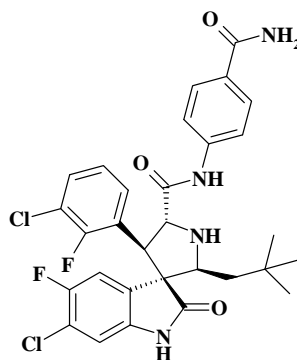
P.M. = 601,48 C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

A la solución de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,1 g, 0,17 mmoles), obtenida en el ejemplo 48, en DMSO (5 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, de Aldrich) (0,39 g, 3,4 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (1,7 ml, 1,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,1 g, 97%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 601,1580, hallado = 601,1581.

## Ejemplo 50

Obtención de la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral

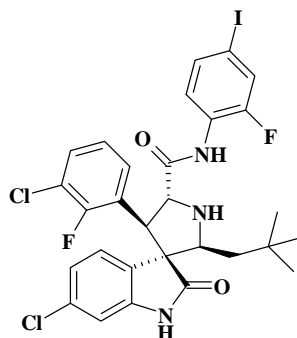


P.M. = 601,48 C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Se separa por cromatografía SFC quiral la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenida en el ejemplo 49 (0,15 g), obteniéndose la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (43 mg, 29%) y la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (49 mg, 33%).

## Ejemplo 51

Obtención de la (2-fluor-4-yodo-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



5

P.M. = 684,35  $C_{29}H_{26}Cl_2F_2N_3O_2$

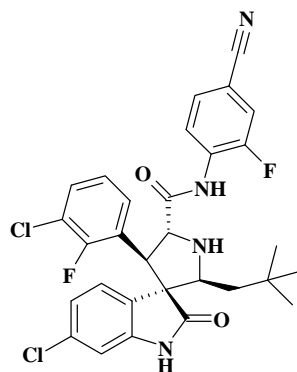
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,3 g, 0,53 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,28 g, 2,1 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,38 g, 1,6 mmoles) y después con la 2-fluor-4-yodoanilina (Aldrich) (0,15 g, 0,64 mmoles), obteniéndose la (2-fluor-4-yodo-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,21 g, 58%).

EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{29}H_{26}Cl_2F_2N_3O_2+H [(M+H)^+]$  = 684,0488, hallado = 684,0489.

Ejemplo 52

Obtención de la (4-ciano-2-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

20



P.M. = 583,46  $C_{30}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2$

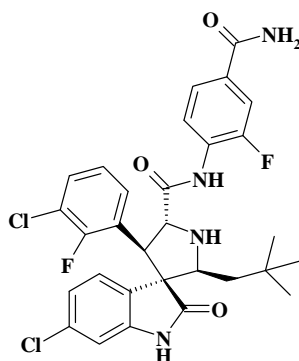
De manera similar al método descrito en el ejemplo 27, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,53 g, 0,92 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,95 g, 7,4 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,87 g, 3,7 mmoles) y después se hace reaccionar a 70°C con el 4-amino-3-fluor-benzonitrilo (Matrix) (0,13 g, 0,92 mmoles) en 1,2-dicloro-etano, obteniéndose la (4-ciano-2-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,14 g, 26%).

EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2+H [(M+H)^+]$  = 583,1474, hallado = 583,1475.

Ejemplo 53

Obtención de la (4-carbamoil-2-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



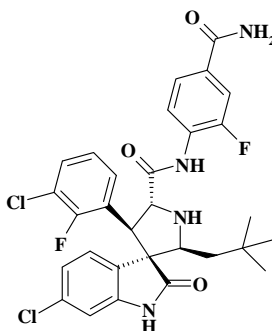


P.M. = 601,48  $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

- 5 A la solución de la (4-ciano-2-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (50 mg, 0,086 mmoles) en DMSO (1 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, de Aldrich) (0,15 g, 1,3 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (0,4 ml, 0,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h.
- 10 Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra, obteniéndose la (4-carbamoil-2-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 25 mg, 49%)  
EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 601,1580, hallado = 601,1575.

15 Ejemplo 54

Obtención de la (4-carbamoil-2-fluor-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral

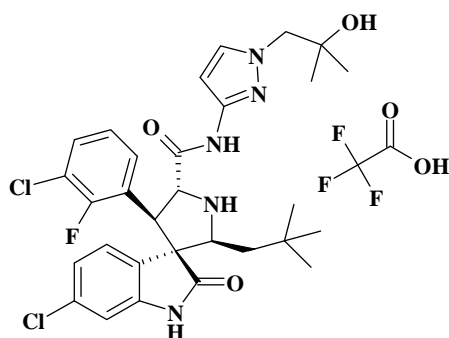


- 20 P.M. = 601,48  $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$
- Se separa por cromatografía SFC quiral la (4-carbamoil-2-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,15 g),  
25 obteniéndose la (4-carbamoil-2-fluor-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (49 mg, 33%) y la (4-carbamoil-2-fluor-fenil)-amida del ácido (2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (45 mg, 30%).
- 30 EM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 601, hallado = 601.

Ejemplo 55

Obtención del trifluoracetato de la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

35

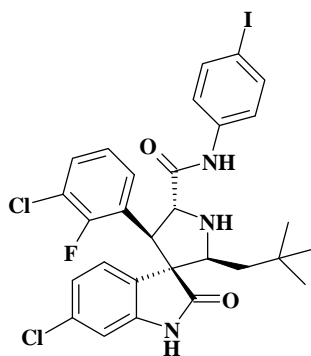


P.M. = 602,54  $C_{30}H_{34}Cl_2FN_5O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,25 g, 0,44 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,23 g, 1,8 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,32 g, 1,3 mmoles), después se hace reaccionar a temperatura ambiente con el 1-(3-amino-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (WO 2009/127544) (0,11 g, 0,67 mmoles) y se purifica por HPLC preparativa,
- 10 obteniéndose la [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sal del ácido trifluoroacético: sólido blanco (rendimiento = 62 mg, 20%).  
EM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{30}H_{34}Cl_2FN_5O_3 + H [(M+H)^+] = 602$ , hallado = 602.

15 Ejemplo 56

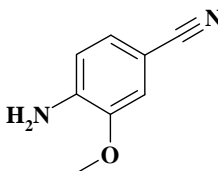
Obtención de la (4-yodo-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



- 20 P.M. = 666,36  $C_{29}H_{27}Cl_2FIN_3O_2$
- De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,2 g, 0,36 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,18 g, 1,4 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,25 g, 1,1 mmoles) y después con la 4-yodoanilina (Aldrich) (0,093 g, 0,43 mmoles), obteniéndose la (4-yodo-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,09 g, 38%).
- 25
- 30 EM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{29}H_{27}Cl_2FIN_3O_2 + H [(M+H)^+] = 666$ , hallado = 666.

Ejemplo 57

Obtención del compuesto intermedio 4-amino-3-metoxi-benzonitrilo



35

P.M. = 148,17 C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O

Paso A

5 Se calienta a reflujo durante 2 h una mezcla del ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (Acros) (10 g, 51 mmoles) en cloruro de tionilo (36 g). Se concentra la mezcla. Al residuo se le añade una solución metanólica (7 N) de amoníaco. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 72 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se filtra el precipitado entre las dos fases y se recoge, obteniéndose la 3-metoxi-4-nitrobenzamida en forma de sólido ligeramente amarillo (8 g, 81%).

10

Paso B

15 A una solución de la 3-metoxi-4-nitrobenzamida (8 g, 41 mmoles) en dioxano (300 ml) se le añade la piridina (32 g, 408 mmoles) y después se le añade por goteo el anhídrido trifluoroacético (43 g, 204 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 h. Se añade agua a la mezcla reaccionante. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, una solución acuosa saturada de CuSO<sub>4</sub> y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose el 3-metoxi-4-nitrobenzonitrilo en forma de sólido blanco mate (6,5 g, 90%)

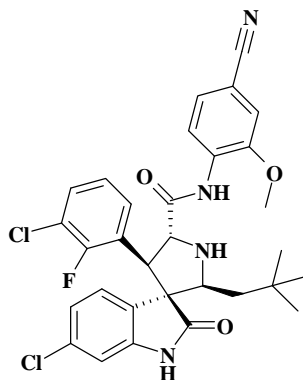
20 Paso C

25 A la suspensión del 3-metoxi-4-nitrobenzonitrilo (11,4 g, 64 mmoles) en acetato de etilo (60 ml) se le añade Pd al 10% sobre C (1 g). En un matraz Parr se agita vigorosamente la mezcla reaccionante con presión de hidrógeno (50 psi) a temperatura ambiente durante 45 min. Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el 4-amino-3-metoxi-benzonitrilo en forma de aceite amarillo, que solidifica en reposo (9,5 g, 95%).

Ejemplo 58

30 Obtención de la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

30



P.M. = 595,50 C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

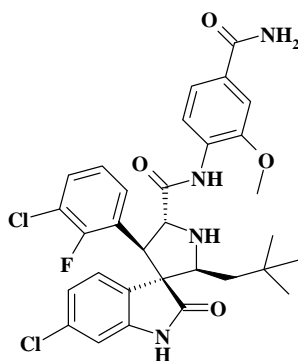
35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 27, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,95 g, 1,64 mmoles), con la diisopropiletamina (1,7 g, 13,1 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (1,55 g, 6,6 mmoles) y después se hace reaccionar a 70°C con el 4-amino-3-metoxi-benzonitrilo (0,49 g, 3,28 mmoles) en 1,2-dicloroetano, obteniéndose la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de espuma blanca mate (rendimiento = 0,34 g, 35%).

40

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 595,1674, hallado = 595,1674.

Ejemplo 59

45 Obtención de la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

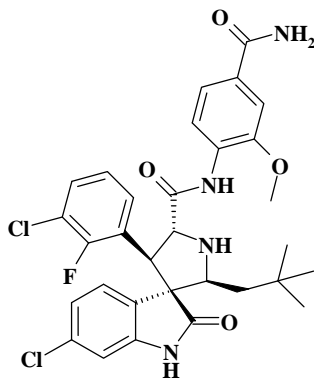


P.M. = 613,51  $C_{31}H_{31}Cl_2FN_4O_4$

- 5 A la solución de la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,34 g, 0,57 mmoles) en DMSO (15 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, de Aldrich) (0,56 g, 16 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (5,7 ml, 5,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 50 al 100% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), obteniéndose la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,22 g, 63%).

10 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{31}Cl_2FN_4O_4+H [(M+H)^+]$  = 613,1779, hallado = 613,1779.

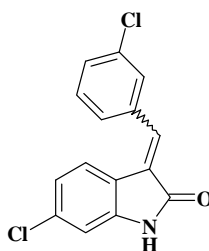
- 15 **Ejemplo 60**  
Obtención de la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



20 P.M. = 613,51  $C_{31}H_{31}Cl_2FN_4O_4$

- 25 Se separa por cromatografía SFC quiral la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,22 g), obteniéndose la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (68 mg, 31%) y la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (70 mg, 32%).

- 30 **Ejemplo 61**  
Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona



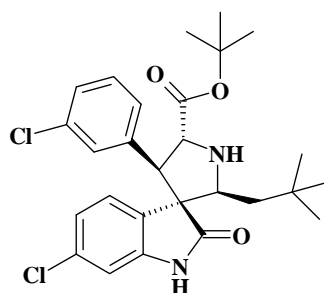
P.M. = 290,15  $C_{15}H_9Cl_2NO$

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

10

#### Ejemplo 62

Obtención del compuesto intermedio rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo



15

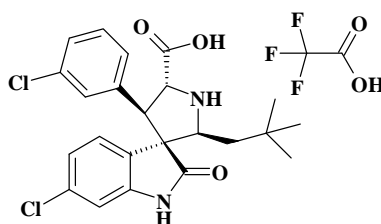
P.M. = 503,47  $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_3$

- 20 A una solución del [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo (4,8 g, 22,5 mmoles) obtenido en el ejemplo 1 y la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (4,9 g, 17 mmoles) obtenida en el ejemplo 61 en diclorometano (200 ml) se le añaden la trietilamina (14 ml, 99 mmoles) y el AgF (3,3 g, 26 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra. Se disuelve el residuo en t-butanol (30 ml) y se añade el DBU (21 g, 138 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 h.
- 25 Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc: $CH_2Cl_2$  = 1:20, 1:10), obteniéndose el rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (3,8 g, 45%).

30

#### Ejemplo 63

Obtención del compuesto intermedio trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



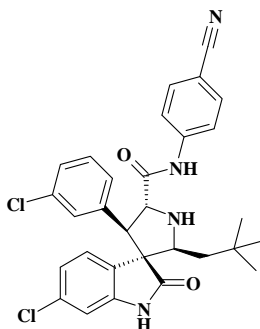
35

P.M. = 447,37  $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

A una solución del rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo (3,6 g, 7,2 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añade ácido trifluoroacético (7 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h y se concentra. Se tritura el residuo con éter de etilo-hexanos, se concentra y se seca con vacío, obteniéndose el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (3,8 g, 95%).

## Ejemplo 64

Obtención de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

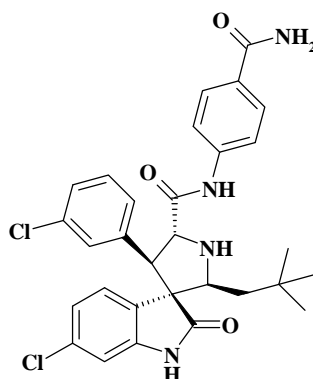


P.M. = 547,48  $C_{30}H_{28}Cl_2N_4O_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 63 (0,95 g, 1,7 mmoles), con la diisopropiletilamina (1,8 g, 14 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (1,6 g, 6,8 mmoles) y después con el 4-aminobenzonitrilo (Aldrich) (0,8 g, 6,8 mmoles), obteniéndose la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,5 g, 54%). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{28}Cl_2N_4O_2+H$  [(M+H) $^+$ ] = 547,1662, hallado = 547,1663.

## Ejemplo 65A

Obtención de la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



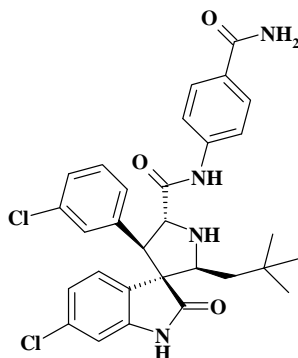
P.M. = 565,50  $C_{30}H_{30}Cl_2N_4O_3$

A la solución de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,5 g, 0,91 mmoles), obtenida en el ejemplo 64, en DMSO (15 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de  $H_2O_2$  (al 30%, de Aldrich) (0,56 ml, 18 mmoles) y se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (4 ml, 4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de  $Na_2SO_3$ . Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 50 al 100% en  $CH_2Cl_2$ ), obteniéndose la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,3 g, 58%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 565,1768, hallado = 565,1769.

Ejemplo 65 B

5 Obtención de la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral

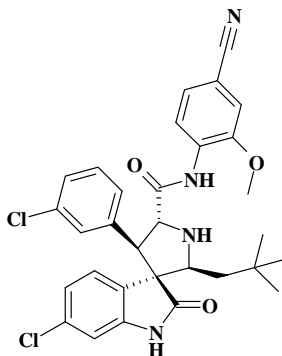


10 P.M. = 565,50 C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

15 Se separa por cromatografía SFC quiral la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,2 g), obteniéndose la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (92 mg, 46%) y la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2'R,3'S,4'S,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (91 mg, 45%).

Ejemplo 66

20 Obtención de la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



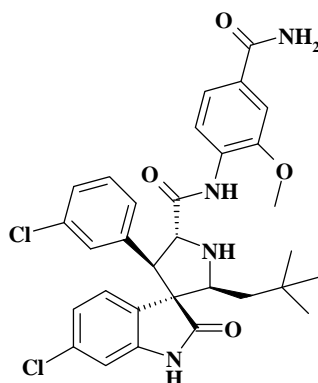
25 P.M. = 577,51 C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 63 (1,0 g, 1,8 mmoles), con la diisopropil-etilamina (2,1 g, 16,5 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (1,74 g, 7,3 mmoles) y después con el 4-amino-3-metoxi-benzonitrilo obtenido en el ejemplo 57 (0,54 g, 3,7 mmoles), obteniéndose la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,17 g, 16%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 577,1768, hallado = 577,1764.

35 Ejemplo 67

Obtención de la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

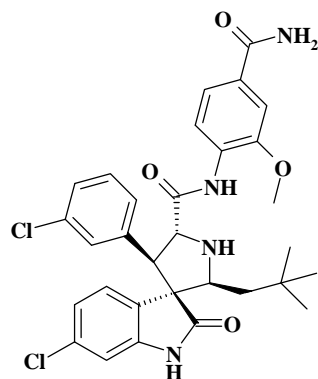


P.M. = 595,52  $C_{31}H_{32}Cl_2N_4O_4$

- 5 A la solución de la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,16 g, 0,28 mmoles) en DMSO (3 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, de Aldrich) (0,47 g, 4,2 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (1,4 ml, 1,4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 10°C durante 1 h.
- 10 Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra, obteniéndose la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,12 g, 73%)
- EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 595,1874, hallado = 595,1874.

15 Ejemplo 68

Obtención de la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral

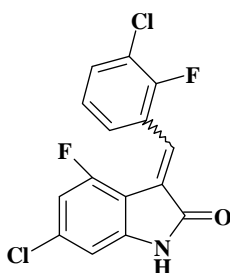


- 20 P.M. = 595,52  $C_{31}H_{32}Cl_2N_4O_4$
- Se separa por cromatografía SFC quiral la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,16 g),
- 25 obteniéndose la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (64 mg, 40%) y la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (61 mg, 38%).
- EM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 595, hallado = 595.

30 Ejemplo 69

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluor-bencilideno)-4-fluor-1,3-dihidro-indol-2-ona



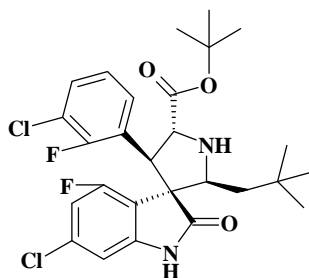


P.M. = 326,13 C<sub>15</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO

5 A una mezcla de la 6-cloro-4-fluorindolin-2-ona (Natrochem, pureza del 85%) (1,1 g, 5,0 mmoles) y el 3-cloro-2-fluorbenzaldehído (2,4 g, 15 mmoles) (Oakwood) en metanol (50 ml) se le añade por goteo la piperidina (1,7 g, 20 mmoles) (Aldrich). Se calienta la mezcla a 50°C durante 3 h. Después de enfriar a 4°C se filtra la mezcla, se recoge el precipitado resultante, se lava con metanol frío y se seca, obteniéndose el primer lote del producto deseado (1,22 g). Se concentra el líquido filtrado y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 20 al 35% en hexanos) y se obtiene el segundo lote del producto deseado (0,32 g). Se reúnen los lotes, obteniéndose la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluor-benzilideno)-4-fluor-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo (rendimiento = 1,54 g, 94 %).

15 Ejemplo 70

Obtención del compuesto intermedio rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo



20

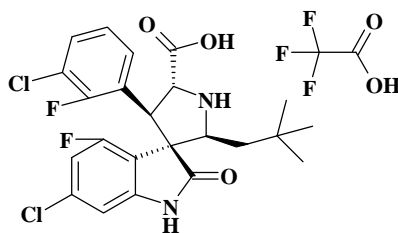
P.M. = 539,45 C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

25 A una solución del [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo (3,2 g, 15 mmoles) obtenido en el ejemplo 1 y la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluor-benzilideno)-4-fluor-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,5 g, 4,7 mmoles), obtenida en el ejemplo 69, en diclorometano (60 ml) se le añaden la trietilamina (9,6 ml, 69 mmoles) y el AgF (3 g, 24 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se disuelve el residuo en t-butanol (20 ml) y se le añade el DBU (2,5 g, 16 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:3, 1:2), obteniéndose el rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (1,8 g, 71%).

35

Ejemplo 71

Obtención del compuesto intermedio trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



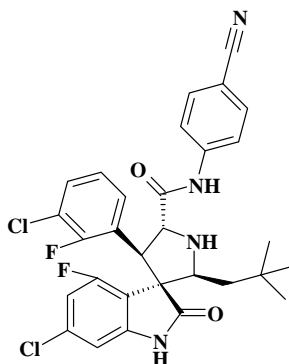
P.M. = 483,35  $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

- 5 A una solución del *rac*-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo (1,8 g, 3,4 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade el ácido trifluoroacético (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h y se concentra. Se tritura el residuo con éter de etilo-hexanos, se concentra y se seca con vacío, obteniéndose el trifluoroacetato del ácido *rac*-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (1,9 g, 95%).

#### Ejemplo 72

Obtención de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido *rac*-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

15



P.M. = 583,46  $C_{30}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2$

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 27, se hace reaccionar a temperatura ambiente el trifluoroacetato del ácido *rac*-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 71 (0,4 g, 0,67 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,69 g, 5,4 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,63 g, 2,7 mmoles) en 1,2-dicloroetano y después con el 4-amino-benzonitrilo (Aldrich) (0,24 g, 2,1 mmoles) a 80°C, obteniéndose la (4-ciano-fenil)-amida del ácido *rac*-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,2 g, 51%).

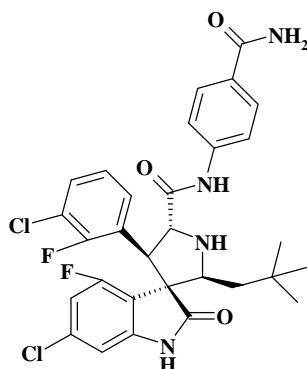
25

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{30}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2 + H [(M+H)^+]$  = 583,1474, hallado = 583,1473.

#### Ejemplo 73

Obtención de la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido *rac*-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

30



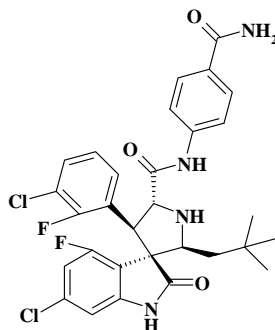
P.M. = 601,48  $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

- 5 A la solución de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,2 g, 0,34 mmoles), obtenida en el ejemplo 72, en DMSO (15 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, de Aldrich) (0,39 g, 3,4 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (1,7 ml, 1,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 50 al 100% en diclorometano), obteniéndose la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,18 g, 87%).  
 10 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 601,1580, hallado = 601,1580.

15

#### Ejemplo 74

Obtención de la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



20

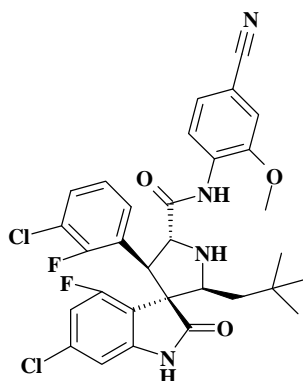
P.M. = 601,48  $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

- 25 Se separa por cromatografía SFC quiral la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenida en el ejemplo 73 (0,15 g), obteniéndose la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (67 mg, 39%) y la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (60 mg, 35%).  
 30

#### Ejemplo 75

Obtención de la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

35



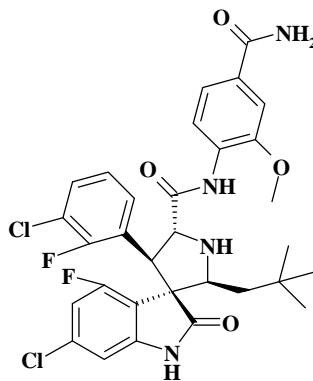
P.M. = 613,49  $C_{31}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 27, se hace reaccionar a temperatura ambiente el trifluoracetato del ácido *rac*-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 71 (0,95 g, 1,6 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,82 g, 6,4 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,75 g, 3,2 mmoles) en 1,2-dicloroetano y después se hace reaccionar a 80°C con el 4-amino-3-metoxi benzonitrilo, obtenido en el ejemplo 57 (0,71 g, 4,8 mmoles),  
 10 obteniéndose la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido *rac*-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,3 g, 31%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3+H [(M+H)^+]$  = 613,1580, hallado = 613,1576.

#### 15 Ejemplo 76

Obtención de la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido *rac*-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



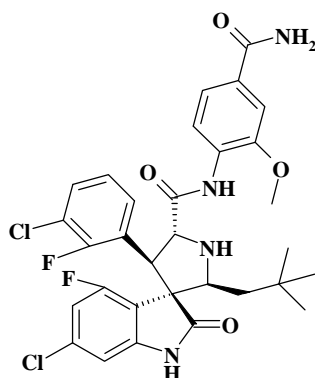
20

P.M. = 631,50  $C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_4$

- A la solución de la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido *rac*-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,3 g, 0,49 mmoles), obtenida  
 25 en el ejemplo 75, en DMSO (15 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, de Aldrich) (1,1 g, 9,7 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (4,9 ml, 4,9 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 50 al 100% en diclorometano), obteniéndose la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido *rac*-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,2 g, 64%).  
 30 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_4+H [(M+H)^+]$  = 631,1685, hallado = 631,1683.

#### 35 Ejemplo 77

Obtención de la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral

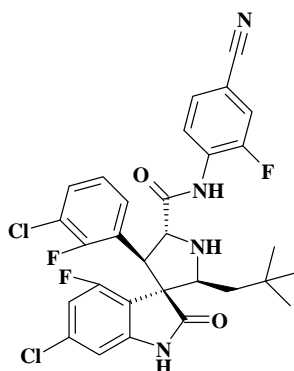


P.M. = 631,50  $C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_4$

- 5 Se separa por cromatografía SFC quiral la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenida en el ejemplo 76 (0,18 g), obteniéndose la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (56 mg, 31%) y la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (52 mg, 29%).

#### Ejemplo 78

- 15 Obtención de la (4-ciano-2-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



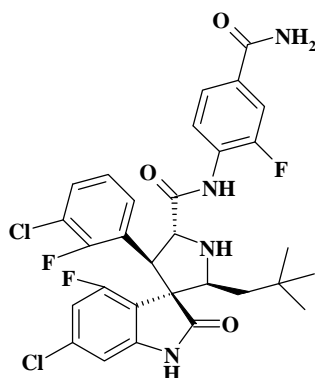
P.M. = 601,46  $C_{30}H_{25}Cl_2F_3N_4O_2$

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 71 (0,4 g, 0,69 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,8 g, 6,2 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,65 g, 2,8 mmoles) y después con el 4-amino-3-fluorbenzonitrilo (Alfa) (0,094 g, 0,69 mmoles), obteniéndose la (4-ciano-2-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,08 g, 19%).

EM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{30}H_{25}Cl_2F_3N_4O_2+H [(M+H)^+]$  = 601, hallado = 601.

#### 30 Ejemplo 79

- Obtención de la (4-carbamoil-2-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



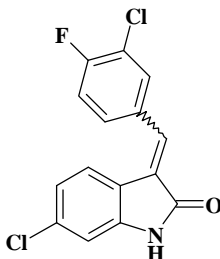
P.M. = 619,47  $C_{30}H_{27}Cl_2F_3N_4O_3$

- 5 A la solución de la (4-ciano-2-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,08 g, 0,13 mmoles), obtenida en el ejemplo 78, en DMSO (2 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, de Aldrich) (0,23 g, 2 mmoles) y se añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (0,7 ml, 0,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 10°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 50 al 100% en diclorometano), obteniéndose la (4-carbamoil-2-fluor-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,02 g, 24%).
- 10 EM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 619, hallado = 619.

15

#### Ejemplo 80

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-4-fluor-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona



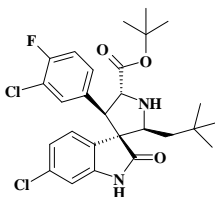
20

P.M. = 308,14  $C_{15}H_8Cl_2FNO$

- A una mezcla del 6-cloro-2-oxindol (5,3 g, 32 mmoles) (Crescent) y el 3-cloro-4-fluorbenzaldehído (5 g, 32 mmoles) (Aldrich) en metanol (200 ml) se le añade por goteo la piperidina (2,7 g, 32 mmoles) (Aldrich). Se calienta la mezcla a 50°C durante 3 h. Después de enfriar a 4°C, se filtra la mezcla, se recoge el precipitado resultante y se seca, obteniéndose la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-4-fluor-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo (rendimiento = 8 g, 82 %).
- 25

#### Ejemplo 81

- 30 Obtención del compuesto intermedio rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo

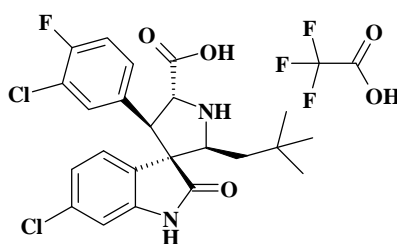


35 P.M. = 521,46  $C_{27}H_{31}Cl_2FN_2O_3$

5 A una solución del [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo (6 g, 28 mmoles), obtenido en el ejemplo 1, y la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-4-fluor-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (5 g, 16 mmoles), obtenida en el ejemplo 80, en diclorometano (100 ml) se le añaden la trietilamina (15 ml, 109 mmoles) y el AgF (2,7 g, 218 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se disuelve el residuo en t-butanol (30 ml) y se añade el DBU (33 g, 130 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice 120 g, EtOAc del 10 al 40% en hexanos), obteniéndose el rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco mate (2,4 g, 28%).

## Ejemplo 82

15 Obtención del compuesto intermedio trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

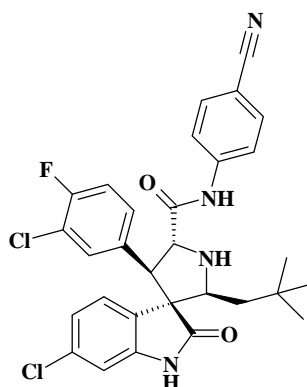


20 P.M. = 465,36 C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

25 A una solución del rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo (1 g, 1,9 mmoles) en diclorometano (12 ml) se le añade el ácido trifluoracético (4 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h y se concentra. Se tritura el residuo con éter de etilo-hexanos, se concentra y se seca con vacío, obteniéndose el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (1,1 g, 99%).

## Ejemplo 83

30 Obtención de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



35 P.M. = 565,48 C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

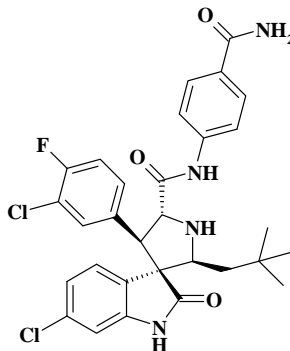
40 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 82 (0,4 g, 0,71 mmoles), con la diisopropiletamina (0,82 g, 6,4 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,67 g, 2,8 mmoles) y después con el 4-aminobenzonitrilo (Aldrich) (0,34 g, 2,8 mmoles), obteniéndose la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de espuma blanca (rendimiento = 0,18 g, 45%).

EM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 565, hallado = 565.

Ejemplo 84

Obtención de la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

5



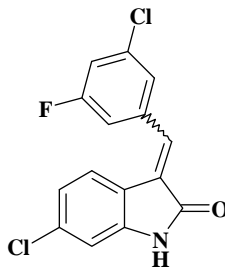
P.M. = 583,49 C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

- 10 A la solución de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,17 g, 0,3 mmoles), obtenida en el ejemplo 83, en DMSO (1 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, de Aldrich) (0,5 g, 4,5 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (1,5 ml, 1,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 10°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa
- 15 la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra, obteniéndose la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,15 g, 86%).

EM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 583, hallado = 583.

20 Ejemplo 85

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-5-fluor-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona



25 P.M. = 308,14 C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>FNO

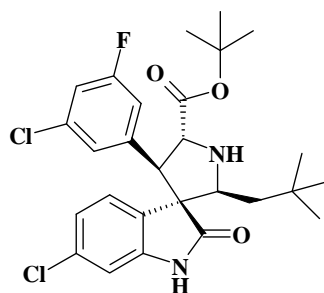
- A una mezcla del 6-cloro-2-oxindol (4,4 g, 26 mmoles) (Crescent) y el 3-cloro-5-fluorobenzaldehído (4,2 g, 26 mmoles) (Aldrich) en metanol (200 ml) se le añade por goteo la piperidina (2,3 g, 26 mmoles) (Aldrich). Se calienta la mezcla a 80°C durante 2 h. Después de enfriar a 4°C, se filtra la mezcla, se recoge el precipitado resultante y se seca, obteniéndose la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-5-fluor-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo (rendimiento = 7,5 g, 92 %).
- 30

Ejemplo 86

Obtención del compuesto intermedio rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo

35



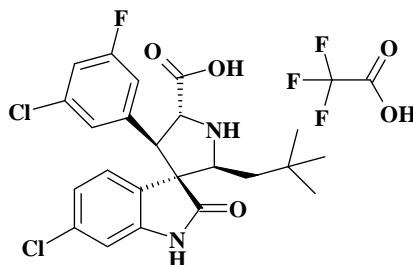


P.M. = 521,46  $C_{27}H_{31}Cl_2FN_2O_3$

- 5 A una solución del [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo (6 g, 28 mmoles), obtenido en el ejemplo 1, y la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-5-fluor-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (5 g, 16 mmoles), obtenida en el ejemplo 85, en diclorometano (200 ml) se le añaden la trietilamina (15 ml, 109 mmoles) y el AgF (2,7 g, 218 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra. Se disuelve el residuo en t-butanol (30 ml) y se añade el DBU (33 g, 130 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a  $120^\circ C$  durante 2 h.
- 10 Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice 120 g, EtOAc del 10 al 40% en hexanos), obteniéndose el rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido ligeramente amarillo (1,5 g, 18%)
- 15

#### Ejemplo 87

- 20 Obtención del compuesto intermedio trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

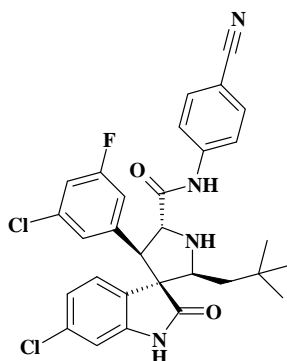


P.M. = 465,36  $C_{23}H_{23}Cl_2FN_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

- 25 A una solución del rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo (1,5 g, 2,9 mmoles) en diclorometano (18 ml) se le añade el ácido trifluoracético (7 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h y se concentra. Se tritura el residuo con éter de etilo-hexanos, se concentra y se seca con vacío, obteniéndose el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (1,6 g, 96%).
- 30

#### Ejemplo 88

- 35 Obtención de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

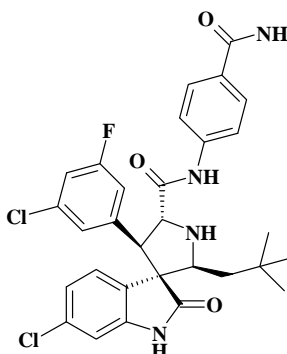


P.M. = 565,47  $C_{30}H_{27}Cl_2FN_4O_2$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 87 (0,4 g, 0,71 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,82 g, 6,4 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,67 g, 2,8 mmoles) y después con el 4-aminobenzonitrilo (Aldrich) (0,34 g, 2,8 mmoles), obteniéndose la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,14 g, 55%).
- 10 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{30}H_{27}Cl_2FN_4O_2+H [(M+H)^+]$  = 565, hallado = 565.

#### Ejemplo 89

- 15 Obtención de la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

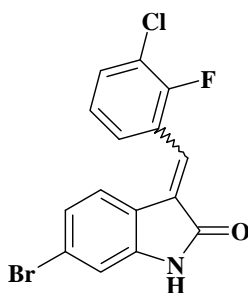


20 P.M. = 583,49  $C_{30}H_{29}Cl_2FN_4O_3$

- A la solución de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,12 g, 0,2 mmoles) obtenida en el ejemplo 88 en DMSO (1 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de  $H_2O_2$  (al 30%, de Aldrich) (0,36 g, 3,2 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (1,1 ml, 1,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 10°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de  $Na_2SO_3$ . Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra, obteniéndose la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 66 mg, 53%).
- 25
- 30 EM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{30}H_{29}Cl_2FN_4O_3+H [(M+H)^+]$  = 583, hallado = 583.

#### Ejemplo 90

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

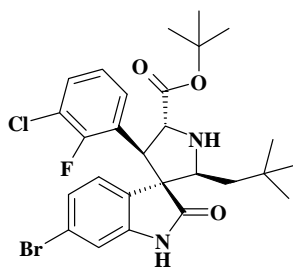


P.M. = 352,59  $C_{15}H_8BrClFNO$

5 A una mezcla del 6-bromo-2-oxindol (5 g, 24 mmoles) (Combi-blocks) y el 3-cloro-2-fluorbenzaldehído (3,7 g, 24 mmoles) (Oakwood) en metanol (200 ml) se le añade por goteo la piperidina (2 g, 24 mmoles) (Aldrich). Se calienta la mezcla a 80°C durante 2 h. Después de enfriar a 4°C, se filtra la mezcla, se recoge el precipitado resultante y se seca, obteniéndose la E/Z-6-bromo-3-(3-cloro-2-fluor-benzilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo (rendimiento = 7,8 g, 94 %).

10 Ejemplo 91

Obtención del compuesto intermedio rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo

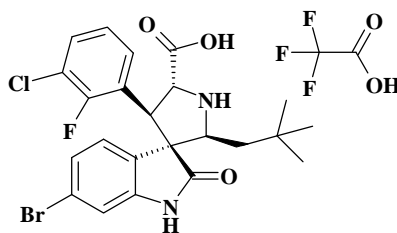


15 P.M. = 565,92  $C_{27}H_{31}BrClFNO_3$

20 A una solución del [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo (6 g, 28 mmoles), obtenido en el ejemplo 1, y la E/Z-6-bromo-3-(3-cloro-2-fluor-benzilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (6 g, 17 mmoles), obtenida en el ejemplo 90, en diclorometano (200 ml) se le añaden la trietilamina (15 ml, 114 mmoles) y el AgF (2,8 g, 22 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra. Se disuelve el residuo en t-butanol (30 ml) y se le añade el DBU (34 g, 138 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 10 al 40% en hexanos), obteniéndose el rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido ligeramente amarillo (1,4 g, 15%).

30 Ejemplo 92

Obtención del compuesto intermedio trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

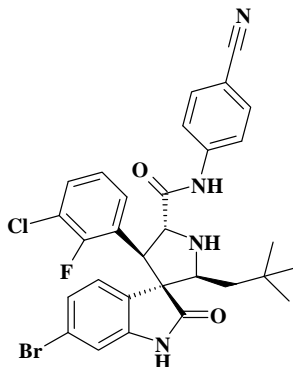


35 P.M. = 509,81  $C_{23}H_{23}BrClFNO_3 \cdot C_2HF_3O_2$

5 A una solución del rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo (1,4 g, 2,5 mmoles) en diclorometano (18 ml) se le añade ácido trifluoroacético (6 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h y se concentra. Se tritura el residuo con éter de etilo-hexanos, se concentra y se seca con vacío, obteniéndose el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (1,5 g, 97%).

## Ejemplo 93

10 Obtención de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



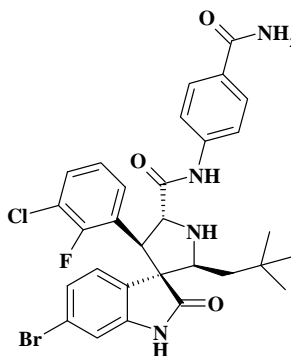
15 P.M. = 609,92  $C_{30}H_{27}BrClFN_4O_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 92 (0,4 g, 0,66 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,77 g, 5,9 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,62 g, 2,6 mmoles) y después con el 4-aminobenzonitrilo (Aldrich) (0,31 g, 2,6 mmoles), obteniéndose la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de espuma blanca mate (rendimiento = 0,18 g, 45%).

EM ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{27}BrClFN_4O_2+H [(M+H)^+]$  = 609, hallado = 609.

## Ejemplo 94

25 Obtención de la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



30 P.M. = 627,94  $C_{30}H_{29}BrClFN_4O_3$

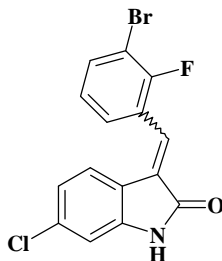
A la solución de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,16 g, 0,26 mmoles), obtenida en el ejemplo 93, en DMSO (1 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de  $H_2O_2$  (al 30%, de Aldrich) (0,45 g, 3,9 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (1,3 ml, 1,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 10°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de  $Na_2SO_3$ . Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,13 g, 76%).

EM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>BrClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 627, hallado = 627.

## Ejemplo 95

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

5



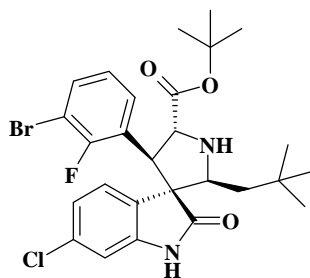
P.M. = 352,59 C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>BrClFNO

10 A una mezcla del 6-cloro-2-oxindol (3,9 g, 23 mmoles) (Alfa) y el 3-bromo-2-fluorbenzaldehído (4,7 g, 23 mmoles) (Oakwood) en metanol (200 ml) se le añade por goteo la piperidina (2 g, 24 mmoles) (Aldrich). Se calienta la mezcla a 80°C durante 2 h. Después de enfriar a 4°C, se filtra la mezcla, se recoge el precipitado resultante y se seca, obteniéndose la E/Z-3-(3-bromo-2-fluor-bencilideno)-6-cloro-1,3-di-hidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo (rendimiento = 7,5 g, 92%).

15

## Ejemplo 96

Obtención del compuesto intermedio rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo



20

P.M. = 565,92 C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>BrClFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

25 A una solución del [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo (5,9 g, 28 mmoles), obtenido en el ejemplo 1, y la E/Z-3-(3-bromo-2-fluor-bencilideno)-6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona (5,3 g, 15 mmoles), obtenida en el ejemplo 95, en diclorometano (200 ml) se le añaden la trietilamina (14 ml, 101 mmoles) y el AgF (2,5 g, 20 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se disuelve el residuo en t-butanol (30 ml) y se añade el DBU (30 g, 120 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 2 h.

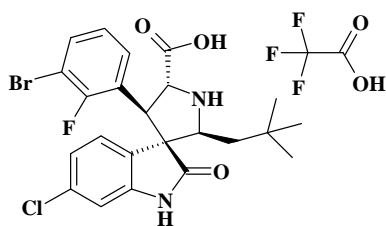
30 Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 10 al 40% en hexanos), obteniéndose el rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido ligeramente amarillo (1,2 g, 14%).

35

## Ejemplo 97

Obtención del compuesto intermedio trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

40



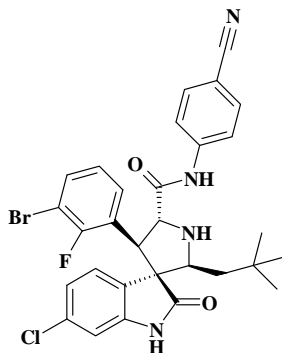
P.M. = 509,81  $C_{23}H_{23}BrClFN_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

- 5 A una solución del rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-phenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo (1,2 g, 2,1 mmoles) en diclorometano (15 ml) se le añade el ácido trifluoracético (5 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h y se concentra. Se tritura el residuo con éter de etilo-hexanos, se concentra y se seca con vacío, obteniéndose el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-phenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (1,3 g, 98%).

#### Ejemplo 98

Obtención de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-phenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

15

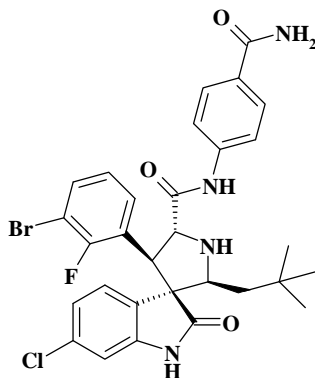


P.M. = 609,92  $C_{30}H_{27}BrClFN_4O_2$

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-phenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 97 (0,4 g, 0,66 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,77 g, 5,9 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,62 g, 2,6 mmoles) y después con el 4-aminobenzonitrilo (Aldrich) (0,31 g, 2,6 mmoles), obteniéndose la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-phenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de espuma blanca (rendimiento = 0,18 g, 45%).
- 25 EM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{30}H_{27}BrClFN_4O_2 + H [(M+H)^+]$  = 609, hallado = 609.

#### Ejemplo 99

- 30 Obtención de la (4-carbamoil-phenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-phenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



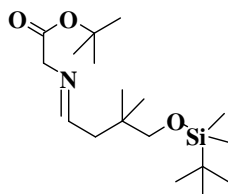
P.M. = 627,94  $C_{30}H_{29}BrClFN_4O_3$

5 A la solución de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,16 g, 0,26 mmoles), obtenida en el ejemplo 98, en DMSO (1 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de  $H_2O_2$  (al 30%, de Aldrich) (0,45 g, 3,9 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (1,3 ml, 1,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 10°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de  $Na_2SO_3$ . Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,14 g, 85%).

10 EM ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{29}BrClFN_4O_3+H [(M+H)^+]$  = 627, hallado = 627.

#### 15 Ejemplo 100

Obtención del compuesto intermedio [4-(tert-butil-di-metil-silaniloxi)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo



20 P.M. = 343,59  $C_{18}H_{37}NO_3Si$

#### Paso A

25 A una mezcla del 2,2-dimetil-propano-1,3-diol (Aldrich) (10 g, 96 mmoles) y el imidazol (9,8 g, 140 mmoles) en diclorometano (200 ml) se le añade el tert-butildimetilclorosilano (15,9 g, 10,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se le añade agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose el 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propan-1-ol en forma de aceite incoloro (20,4 g, 97%).

#### 30 Paso B

35 A la solución del 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propan-1-ol (20,4 g, 93 mmoles) y la trietilamina (26 g, 186 mmoles) en diclorometano (200 ml) se le añade a 0°C una solución de cloruro de metanosulfonilo (Aldrich) (8,69 ml, 112 mmoles) en diclorometano (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 h. Se añade agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa diluida de HCl, una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose el metanosulfonato de 3-(tert-butil-dimetil-silanil-oxi)-2,2-dimetil-propilo en forma de aceite amarillo (24 g, 87%).

#### 40 Paso C

45 A la solución del metanosulfonato de 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,2-dimetil-propilo (5 g, 16,8 mmoles) en sulfóxido de dimetilo anhidro (50 ml) se le añade el KCN (2,85 g, 44 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 16 h. Se enfría la mezcla y se le añade agua. Se extra la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1;4), obteniéndose el 4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-butironitrilo en forma de aceite amarillo (2,2 g, 57%).

#### Paso D

50 A una solución del 4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-butironitrilo (2,2 g, 9,67 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (20 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución (1 M) de DIBAL (10,6 ml, 10,6 mmoles) en tolueno. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 3 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa saturada de  $NH_4Cl$ . Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc:hexanos = 1:4), obteniéndose el 4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-butiraldehído en forma de aceite incoloro (rendimiento = 0,84 g, 38%).

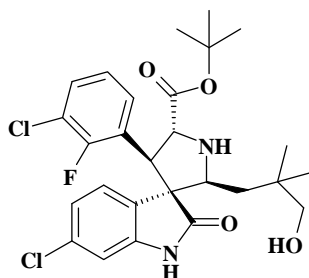
#### Paso E

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 18 h el éster tert-butilo de la glicina (0,52 g, 3,64 mmoles) con el 4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-butiraldehído (0,84 g, 3,64 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , obteniéndose el [4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo en forma de aceite incoloro (1,25 g, 100%).

5

## Ejemplo 101

Obtención del compuesto intermedio rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo



10

P.M. = 537,46  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4$

A una solución del [4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo (3,1 g, 9,0 mmoles), obtenido en el ejemplo 100, y la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluor-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,5 g, 8,1 mmoles), obtenida en el ejemplo 2, en diclorometano (100 ml) se le añaden la trietilamina (7,5 ml, 54 mmoles) y el AgF (1,9 g, 15 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se concentra. Se disuelve el residuo en t-butanol (15 ml) y se le añade el DBU (16 g, 65 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a  $120^\circ\text{C}$  durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 10 al 80 % en hexanos), obteniéndose el rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido ligeramente amarillo (1,0 g, 23%).

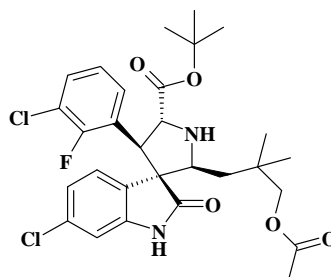
20

25

## Ejemplo 102

Obtención del compuesto intermedio rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-2'-(3-acetoxi-2,2-dimetil-propil)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo

30



P.M. = 579,50  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_5$

A una solución del rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo (0,3 g, 0,56 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añade a  $0^\circ\text{C}$  la piridina (44 mg, 0,56 mmoles) y el cloruro de acetilo (44 mg, 0,56 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, una solución acuosa saturada de  $\text{CuSO}_4$  y salmuera, se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se concentra, obteniéndose el rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-2'-(3-acetoxi-2,2-dimetil-propil)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite amarillo (0,24 g, 74%).

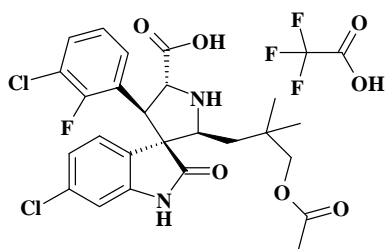
40

## Ejemplo 103

Obtención del compuesto intermedio trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-2'-(3-acetoxi-2,2-dimetil-propil)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

45





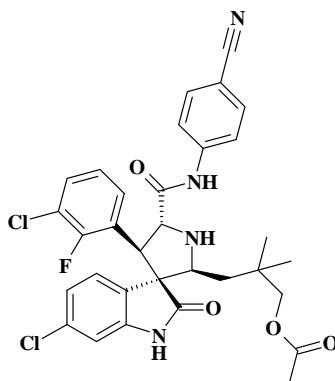
P.M. = 523,39  $C_{25}H_{25}Cl_2FN_2O_5 \cdot C_2HF_3O_2$

- 5 A una solución del rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-2'-(3-acetoxi-2,2-dimetil-propil)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo (0,24 g, 0,41 mmoles) en diclorometano (2 ml) se le añade el ácido trifluoracético (1 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h y se concentra. Se tritura el residuo con éter de etilo-hexanos, se concentra y se seca con vacío, obteniéndose el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-2'-(3-acetoxi-2,2-dimetil-propil)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido amarillo (0,25 g, 97%).

#### Ejemplo 104

Obtención del acetato de rac-3-[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-5'-(4-ciano-fenilcarbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-2'-il]-2,2-dimetil-propilo

15

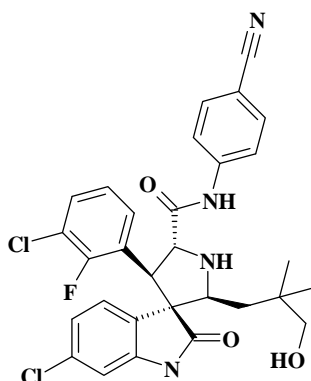


P.M. = 623,51  $C_{32}H_{29}Cl_2FN_4O_4$

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-2'-(3-acetoxi-2,2-dimetil-propil)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico obtenido en el ejemplo 103 (0,25 g, 0,4 mmoles) con la diisopropiletilamina (0,47 g, 3,6 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,38 g, 1,6 mmoles) y después con el 4-aminobenzonitrilo (Aldrich) (0,19 g, 1,6 mmoles), obteniéndose el acetato de rac-3-[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-5'-(4-ciano-fenil-carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-2'-il]-2,2-dimetil-propilo en forma de espuma ligeramente amarilla (rendimiento = 0,1 g, 40%).
- 25 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{32}H_{29}Cl_2FN_4O_4+H [(M+H)^+]$  = 623,1623, hallado = 623,1620.

#### Ejemplo 105

- 30 Obtención de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

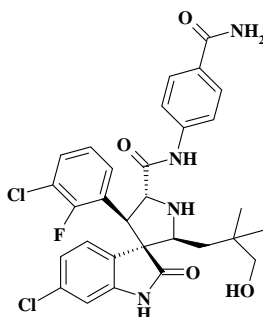


P.M. = 581,47  $C_{30}H_{27}Cl_2FN_4O_3$

- 5 A una solución del acetato de rac-3-[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-5'-(4-ciano-fenil-carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-2'-il]-2,2-dimetil-propilo (17 mg, 0,027 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (0,5 ml, 0,5 mmoles) y metanol (0,2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae dos veces la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los  
 10 extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (14 mg, 88%).  
 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{27}Cl_2FN_4O_3+H [(M+H)^+]$  = 581,1517, hallado = 581,1518.

#### 15 Ejemplo 106

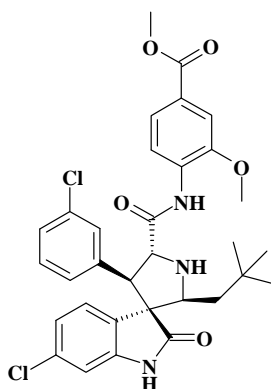
Obtención de la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



- 20 P.M. = 599,49  $C_{30}H_{29}Cl_2FN_4O_4$
- A la solución del acetato de rac-3-[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-5'-(4-ciano-fenil-carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-2'-il]-2,2-dimetil-propilo, obtenido en el ejemplo 104 (80 mg, 0,13 mmoles),  
 25 en DMSO (0,5 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de  $H_2O_2$  (al 30%, de Aldrich) (0,22 g, 1,9 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (0,64 ml, 0,64 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de  $Na_2SO_3$ . Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 50 al 100% en  $CH_2Cl_2$ ), obteniéndose la (4-carbamoil-fenil)-  
 30 amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 73 mg, 95%).  
 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{29}Cl_2FN_4O_4+H [(M+H)^+]$  = 599,1623, hallado = 599,1621.

#### Ejemplo 107

- 35 Obtención del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo

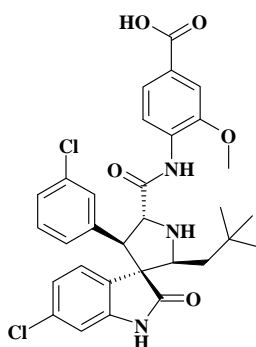


P.M. = 610,54  $C_{32}H_{33}Cl_2N_3O_5$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 63 (0,28 g, 0,5 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,25 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,36 ml, 1,9 mmoles) y después con el 4-amino-3-metoxi-benzoato de metilo (Ark Pharm) (0,09 g, 0,5 mmoles), obteniéndose el rac-4-[[[(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (rendimiento = 102 mg, 33%). EM ( $H^+$ ), 610.

#### Ejemplo 108

- 15 Obtención del ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico

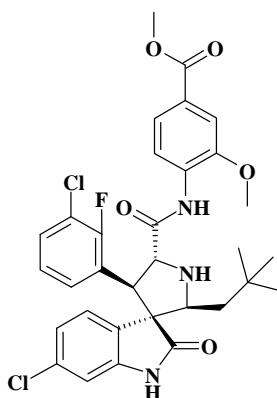


P.M. = 596,51  $C_{31}H_{31}Cl_2N_3O_5$

- 20 A una solución agitada del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo (100 mg, 0,16 mmoles) en metanol (10 ml) se le añade una solución acuosa (2 ml) de NaOH (33 mg, 0,82 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se ajusta el pH de la mezcla a 4,5 y se reduce el disolvente a unos 3 ml.
- 25 Se filtra la mezcla, se recoge el precipitado y se seca, obteniéndose un sólido blanco, que se purifica por cromatografía (metanol del 7 al 10% en cloruro de metileno), obteniéndose 20 mg del producto deseado. EM ( $H^+$ ) = 596.

#### Ejemplo 109

- 30 Obtención del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo

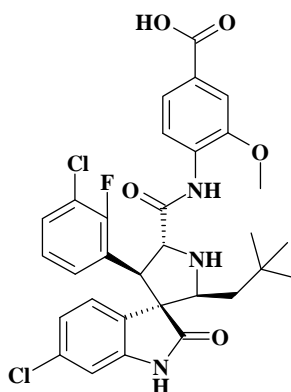


P.M. = 628,53  $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_5$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,5 g, 0,86 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,45 g, 3,5 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,45 g, 1,9 mmoles) y después con el 4-amino-3-metoxi-benzoato de metilo (Ark Pharm) (0,16 g, 0,9 mmoles), obteniéndose el rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (rendimiento = 195 mg, 35%). EM (H<sup>+</sup>), 628.

#### Ejemplo 110

- 15 Obtención del ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico

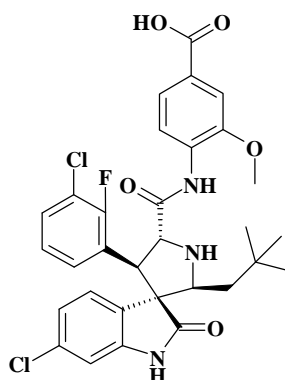


P.M. = 614,50  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_5$

- 20 A una solución del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo (60 mg, 0,096 mmoles) en MeOH (4 ml) y THF (6 ml) se le añade una solución acuosa (2 N) de NaOH (1,2 ml, 2,4 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 40°C y se agita durante una noche. Se diluye la mezcla en bruto con agua (5 ml) y se concentra con vacío para eliminar parte del disolvente orgánico. Se filtra la mezcla y se acidifica el líquido filtrado a pH 5-6. Se filtra la suspensión y se recoge el sólido, se lava con agua y se seca, obteniéndose el producto deseado en forma de polvo blanco (rendimiento = 41 mg, 66%). EM (H<sup>+</sup>), 614.

#### Ejemplo 111

- 30 Obtención de ácido 4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico quiral



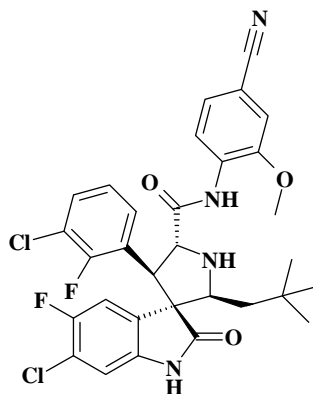
P.M. = 614,50  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_5$

- 5 Se separa por cromatografía SFC quiral el ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (0,16 g), obteniéndose el ácido 4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico quiral en forma de sólido blanco (57 mg, 37%) y el ácido 4-[[[(2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico quiral en forma de sólido blanco (55 mg, 36%).

#### Ejemplo 112

Obtención de la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

15

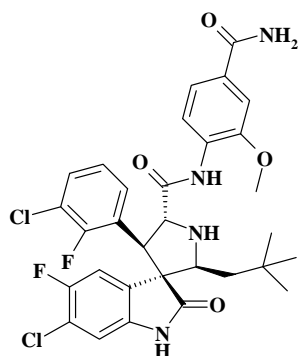


P.M. = 613,49  $C_{31}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 47 (0,7 g, 1,2 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,78 g, 6,0 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,57 g, 2,4 mmoles) y después con el 4-amino-3-metoxi-benzonitrilo, obtenido en el ejemplo 57 (0,54 g, 3,6 mmoles), obteniéndose la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,24 g, 33%).
- 25 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3+H [(M+H)^+]$  = 613,1580, hallado = 613,1579.

#### Ejemplo 113

- 30 Obtención de la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

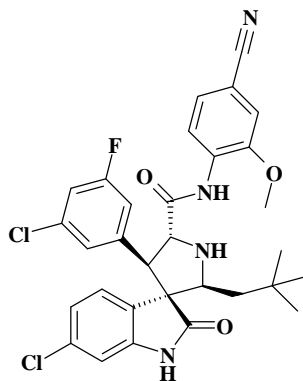


P.M. = 631,50  $C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_4$

- 5 A la solución de la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,23 g, 0,38 mmoles), obtenida en el ejemplo 112, en DMSO (2 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, de Aldrich) (0,64 g, 5,6 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (1,9 ml, 1,9 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 10°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose la (4-carbamoyl-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,17 g, 72%).
- 10 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_4+H [(M+H)^+]$  = 631,1685, hallado = 631,1686.

15 Ejemplo 114

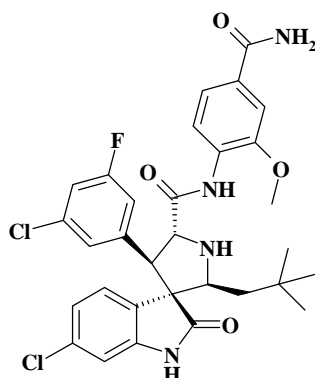
Obtención de la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



- 20 P.M. = 595,50  $C_{31}H_{29}Cl_2FN_4O_3$
- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 87 (0,4 g, 0,71 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,46 g, 3,6 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,34 g, 1,4 mmoles) y después con el 4-amino-3-metoxi-benzonitrilo obtenido en el ejemplo 57 (0,32 g, 2,1 mmoles), obteniéndose la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,15 g, 36%).
- 30 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{29}Cl_2FN_4O_3+H [(M+H)^+]$  = 595,1674, hallado = 595,1673.

Ejemplo 115

- 35 Obtención de la (4-carbamoyl-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



P.M. = 613,51  $C_{31}H_{31}Cl_2FN_4O_4$

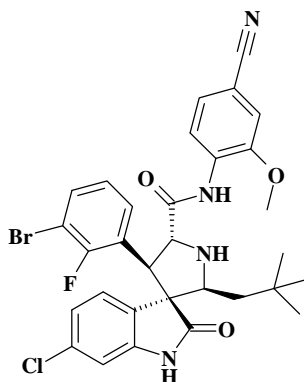
5 A la solución de la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,14 g, 0,2 mmoles), obtenida en el ejemplo 114, en DMSO (1 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, de Aldrich) (0,4 g, 3,5 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (1,2 ml, 1,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 10°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada  
10 de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra, obteniéndose la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,13 g, 87%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 613,1779, hallado = 613,1778.

15

#### Ejemplo 116

Obtención de la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



20

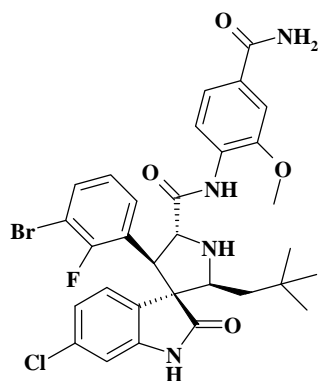
P.M. = 639,95  $C_{31}H_{29}BrClFN_4O_3$

25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 97 (0,4 g, 0,66 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,43 g, 3,3 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,31 g, 1,3 mmoles) y después con el 4-amino-3-metoxi-benzonitrilo obtenido en el ejemplo 57 (0,29 g, 2,0 mmoles), obteniéndose la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en  
30 forma de espuma blanca (rendimiento = 0,17 g, 40%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>BrClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 639,1169, hallado = 639,1169.

#### Ejemplo 117

35 Obtención de la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



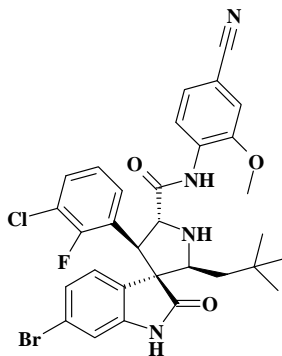
P.M. = 657,97  $C_{31}H_{31}BrClFN_4O_4$

- 5 A la solución de la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,16 g, 0,26 mmoles), obtenida en el ejemplo 116, en DMSO (1 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, de Aldrich) (0,43 g, 3,8 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (1,3 ml, 1,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 10°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,11 g, 67%).
- 10 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>BrClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 657,1274, hallado = 657,1272.

15

#### Ejemplo 118

Obtención de la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



20

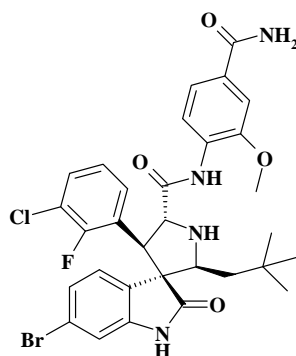
P.M. = 639,95  $C_{31}H_{29}BrClFN_4O_3$

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 92 (0,4 g, 0,66 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,77 g, 5,9 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,62 g, 2,6 mmoles) y después con el 4-amino-3-metoxi-benzonitrilo obtenido en el ejemplo 57 (0,29 g, 2,0 mmoles), obteniéndose la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,15 g, 36%).
- 30 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>BrClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 639,1169, hallado = 639,1172.

#### Ejemplo 119

- 35 Obtención de la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



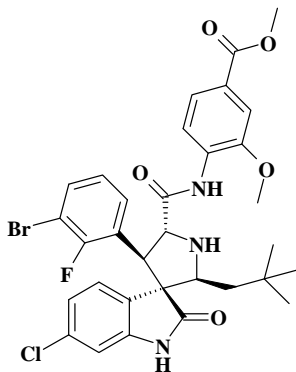


P.M. = 657,97  $C_{31}H_{31}BrClFN_4O_4$

- 5 A la solución de la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,14 g, 0,22 mmoles), obtenida en el ejemplo 118, en DMSO (1 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, de Aldrich) (0,37 g, 3,3 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (1,1 ml, 1,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 10°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,12 g, 83%).
- 10 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{31}BrClFN_4O_4+H [(M+H)^+]$  = 657,1274, hallado = 657,1276.

15 Ejemplo 120

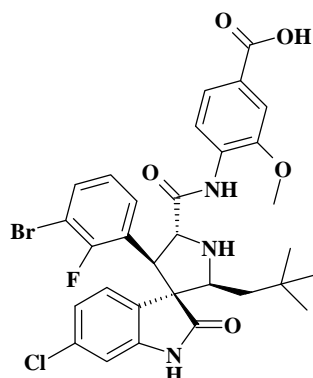
Obtención del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo



- 20
- P.M. = 672,98  $C_{31}H_{32}BrClFN_3O_5$
- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 97 (0,4 g, 0,64 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,43 g, 3,3 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,31 g, 1,3 mmoles) y después con el 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo (Ark Pharm) (0,18 g, 0,99 mmoles), obteniéndose el rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo en
- 30 forma de sólido blanco (rendimiento = 0,22 g, 51%).
- EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{32}BrClFN_3O_5+H [(M+H)^+]$  = 672,1271, hallado = 672,1271.

Ejemplo 121

- 35 Obtención del ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico

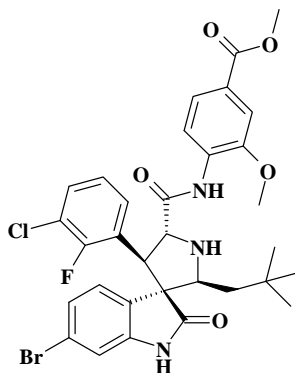


P.M. = 658,95  $C_{31}H_{30}BrClFN_3O_5$

- 5 A una solución del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo (0,2 g, 0,3 mmoles) en MeOH (3 ml) y THF (9 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (6 ml, 6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluye la mezcla en bruto con agua (5 ml) y se acidifica a pH 5-6 con una solución acuosa diluida de HCl. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose el ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico en forma de polvo blanco (rendimiento = 0,16 g, 82%).
- 10 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{30}BrClFN_3O_5+H [(M+H)^+]$  = 658,1114, hallado = 658,1115.

15 Ejemplo 122

Obtención del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo

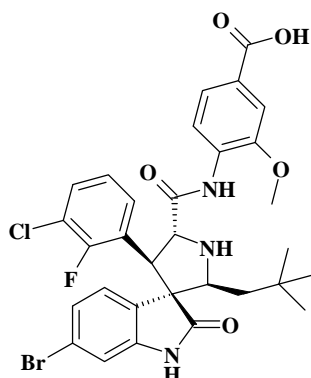


20 P.M. = 672,98  $C_{31}H_{32}BrClFN_3O_5$

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 92 (0,4 g, 0,66 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,43 g, 3,3 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,31 g, 1,3 mmoles) y después con el 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo (Ark Pharm) (0,18 g, 0,99 mmoles), obteniéndose el rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,21 g, 48%).
- 30 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{32}BrClFN_3O_5+H [(M+H)^+]$  = 672,1271, hallado = 672,1271.

Ejemplo 123

- 35 Obtención del ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico

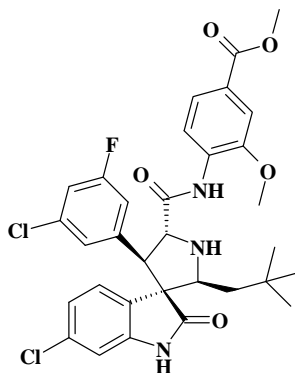


P.M. = 658,95  $C_{31}H_{30}BrClFN_3O_5$

- 5 A una solución del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo (0,19 g, 0,28 mmoles) en MeOH (3 ml) y THF (9 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (6 ml, 6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluye la mezcla en bruto con agua (5 ml) y se acidifica a pH 5-6 con una solución acuosa diluida de HCl. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose el ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico en forma de polvo blanco (rendimiento = 0,15 g, 81%).
- 10 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{30}BrClFN_3O_5+H [(M+H)^+]$  = 658,1114, hallado = 658,1115.

15 Ejemplo 124

Obtención del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo

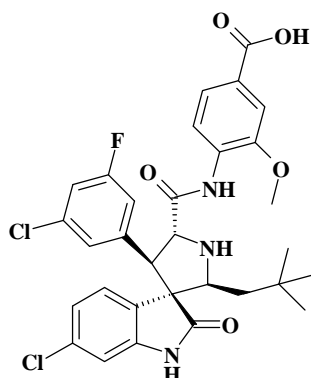


20 P.M. = 628,53  $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_5$

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 87 (0,4 g, 0,69 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,46 g, 3,6 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,34 g, 1,4 mmoles) y después con el 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo (Ark Pharm) (0,19 g, 1,07 mmoles), obteniéndose el rac-4-[[[(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,19 g, 44%).
- 30 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_5+H [(M+H)^+]$  = 628,1776, hallado = 628,1781.

Ejemplo 125

- 35 Obtención del ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico

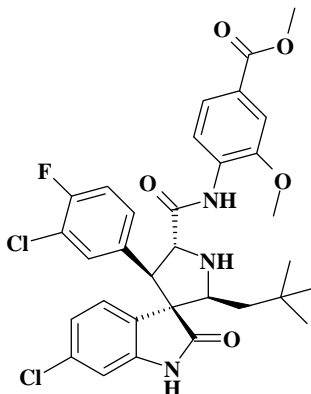


P.M. = 614,50  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_5$

- 5 A una solución del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo (0,17 g, 0,27 mmoles) en MeOH (3 ml) y THF (9 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (6 ml, 6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluye la mezcla en bruto con agua (5 ml) y se acidifica a pH 5-6 con una solución acuosa diluida de HCl. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose el ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico en forma de polvo blanco (rendimiento = 0,14 g, 84%).
- 10 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_5+H [(M+H)^+]$  = 614,1620, hallado = 614,1618.

15 Ejemplo 126

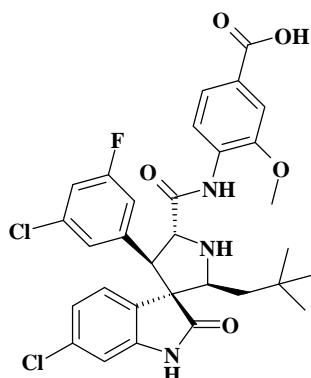
Obtención del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo



- 20 P.M. = 628,53  $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_5$
- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 82 (0,4 g, 0,69 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,46 g, 3,6 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,34 g, 1,4 mmoles) y después con el 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo (Ark Pharm) (0,19 g, 1,07 mmoles), obteniéndose el rac-4-[[[(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,22 g, 51%).
- 30 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_5+H [(M+H)^+]$  = 628,1776, hallado = 628,1779.

35 Ejemplo 127

Obtención del ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico



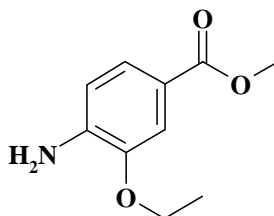
P.M. = 614,50  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_5$

- 5 A una solución del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de metilo (0,2 g, 0,32 mmoles) en MeOH (3 ml) y THF (9 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (6 ml, 6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluye la mezcla en bruto con agua (5 ml) y se acidifica a pH 5-6 con una solución acuosa diluida de HCl. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose el ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-4-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico en forma de polvo blanco mate (rendimiento = 0,16 g, 82%).
- 10 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_5+H [(M+H)^+]$  = 614,1620, hallado = 614,1617.

15

#### Ejemplo 128

Obtención del compuesto intermedio 4-amino-3-etoxi-benzoato de metilo



20

P.M. = 195,22  $C_{10}H_{13}NO_3$

#### Paso A

- 25 A una solución del 3-hidroxi-4-nitrobenzoato de metilo (Aldrich) (3 g, 15,2 mmoles) en DMF anhidra (25 ml) se le añaden sucesivamente el NaH (Aldrich, 60%) (0,91 g, 22,8 mmoles) y el yodoetano (2,61 g, 16,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se le añade agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava el extracto orgánico con agua y salmuera, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra, obteniéndose el 3-etoxi-4-nitrobenzoato de metilo en forma de sólido ligeramente amarillo (1,0 g, 29%).

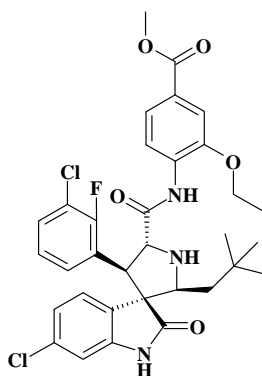
#### Paso B

- 30 En un matraz Parr se agita vigorosamente con presión de  $H_2$  (50 psi) durante 0,5 h una suspensión del 3-etoxi-4-nitrobenzoato de metilo (1 g, 4,4 mmoles) y Pd al 10 % sobre C (Aldrich, 0,1 g) en acetato de etilo (25 ml). Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el 4-amino-3-etoxi-benzoato de metilo en forma de aceite ligeramente amarillo (0,8 g, 92%).

35

#### Ejemplo 129

Obtención del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-etoxi-benzoato de metilo

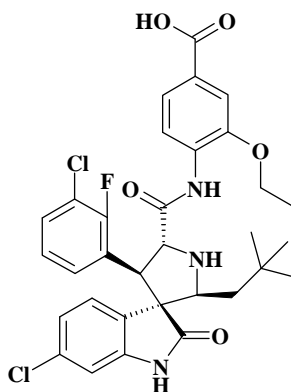


P.M. = 642,55  $C_{33}H_{34}Cl_2FN_3O_5$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico obtenido en el ejemplo 4 (0,4 g, 0,69 mmoles) con la diisopropiletilamina (0,46 g, 3,6 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,34 g, 1,4 mmoles) y después con el 4-amino-3-etoxi-benzoato de metilo (0,21 g, 1,1 mmoles), obteniéndose el rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-etoxi-benzoato de metilo en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,13 g, 29%).
- 10 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{33}H_{34}Cl_2FN_3O_5+H [(M+H)^+]$  = 642,1933, hallado = 642,1931.

Ejemplo 130

- 15 Obtención del ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-etoxi-benzoico

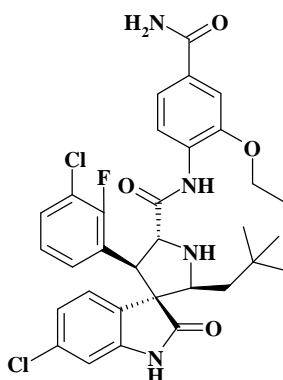


20 P.M. = 628,53  $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_5$

- A una solución del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-etoxi-benzoato de metilo (0,12 g, 0,19 mmoles) en MeOH (3 ml) y THF (9 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (6 ml, 6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluye la mezcla en bruto con agua (5 ml) y se acidifica a pH 5-6 con una solución acuosa diluida de HCl. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose el ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-etoxi-benzoico en forma de polvo blanco mate (rendimiento = 0,1 g, 85%).
- 25
- 30 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_5+H [(M+H)^+]$  = 628,1776, hallado = 628,1779.

Ejemplo 131

- 35 Obtención de la (4-carbamoil-2-etoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

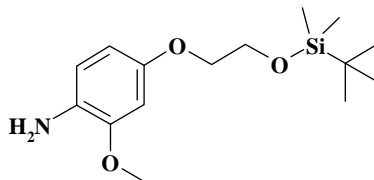


P.M. = 627,54  $C_{32}H_{33}Cl_2FN_4O_4$

- 5 A una solución del ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-etoxi-benzoico (0,1 g, 0,17 mmoles), obtenido en el ejemplo 130, en DMF anhidra (2 ml) se le añaden sucesivamente el EDCI (64 mg, 0,33 mmoles), el HOBT (45 mg, 0,33 mmoles),  $NH_4Cl$  (89 mg, 1,67 mmoles) y la trietilamina (34 mg, 0,33 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 1 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc al 25-100% en hexanos), obteniéndose la (4-carbamoil-2-etoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (37 mg, 35%).
- 15 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{32}H_{33}Cl_2FN_4O_4 + H [(M+H)^+]$  = 627,1936, hallado = 627,1936.

#### Ejemplo 132

Obtención del compuesto intermedio 4-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-2-metoxi-fenilamina



20

P.M. = 297,47  $C_{15}H_{27}NO_3Si$

#### Paso A

- 25 A una solución del 4-fluor-2-metoxi-1-nitrobenzenceno (Combi-blocks, 3,4 g, 19,9 mmoles) en DMSO (40 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (40 ml, 40 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 20 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se ajusta el pH de la solución a 5 con una solución acuosa de HCl. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose el 3-metoxi-4-nitrofenol en forma de sólido ligeramente amarillo (3,2 g, 95%).
- 30

#### Paso B

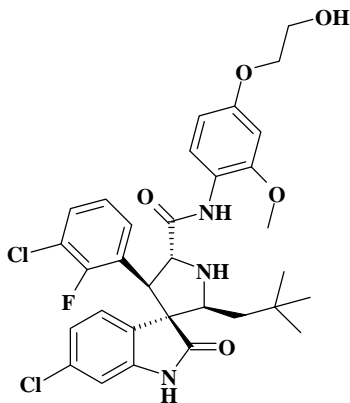
- 35 A una solución del 3-metoxi-4-nitrofenol (1 g, 5,9 mmoles) en DMF anhidra (25 ml) se le añaden sucesivamente el  $K_2CO_3$  (2,45 g, 17,7 mmoles) y el (2-bromoetoxi)(tert-butil)-dimetilsilano (1,7 g, 7,1 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 20 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con agua. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 0 al 20% en hexanos), obteniéndose el tert-butil-[2-(3-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etoxi]-dimetil-silano en forma de aceite ligeramente amarillo (1,0 g, 52%).
- 40

#### Paso C

- 45 En un matraz Parr se agita vigorosamente con presión de  $H_2$  (50 psi) durante 0,5 h una suspensión de tert-butil-[2-(3-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etoxi]-dimetil-silano (1 g, 3,05 mmoles) y Pd al 10 % sobre C (Aldrich, 0,1 g) en acetato de etilo (25 ml). Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose la 4-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-2-metoxi-fenilamina en forma de aceite ligeramente amarillo (0,9 g, 99%).

## Ejemplo 133

Obtención de la [4-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



5

P.M. = 630,54  $C_{32}H_{34}Cl_2FN_3O_5$

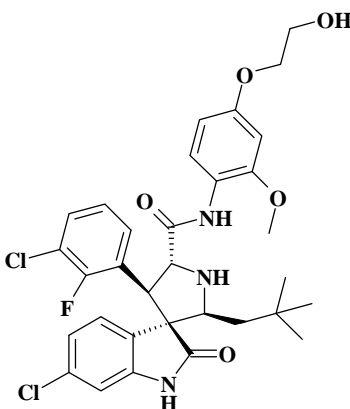
A una solución del trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,4 g, 0,69 mmoles), obtenido en el ejemplo 4, en diclorometano (9 ml) se le añade sucesivamente la diisopropiletilamina (0,46 g, 3,6 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (Aldrich) (0,34 g, 1,42 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 8 min y se le añade la 4-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-2-metoxi-fenilamina (0,32 g, 1,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 72 h. Se concentra la mezcla. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (9 ml) y se le añade una solución acuosa (1 N) de HCl (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $Na_2SO_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 0 al 50% en  $CH_2Cl_2$ ), obteniéndose la [4-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (0,18 g, 41%).  
EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{32}H_{34}Cl_2FN_3O_5 + H [(M+H)^+]$  = 630,1933, hallado = 630,1937.

20

## Ejemplo 134

Obtención de la [4-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral

25



30

P.M. = 630,54  $C_{32}H_{34}Cl_2FN_3O_5$

Se separa por cromatografía SFC quiral la [4-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,15 g), obteniéndose la [4-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (58 mg, 39%) y la [4-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-

35

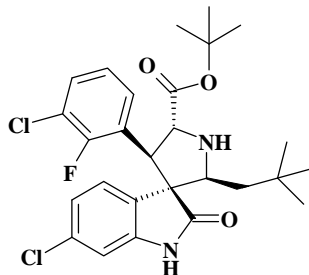


cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (64 mg, 43%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+ H [(M+H)<sup>+</sup>] = 630,1933, hallado = 630,1934.

#### 5 Ejemplo 135

Obtención del compuesto intermedio (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo quiral



10

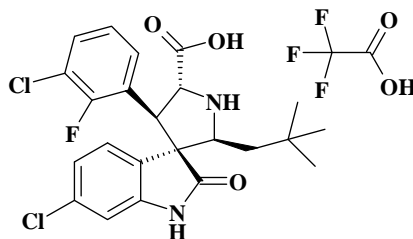
P.M. = 521 C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Se separa por cromatografía SFC quiral el rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo (6,43 g), obtenido en el ejemplo 3, obteniéndose el (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo quiral en forma de sólido blanco (2,7 g, 43%) y el (2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo quiral en forma de sólido blanco (2,7 g, 43%).

15

#### 20 Ejemplo 136

Obtención del compuesto intermedio trifluoracetato del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



25

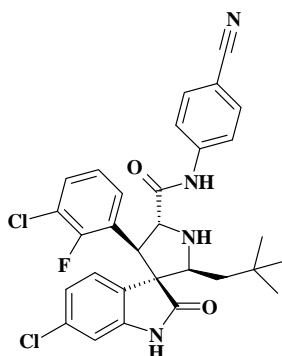
P.M. = 465,36 C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

A una solución del (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo quiral (2,7 g, 5,2 mmoles) en diclorometano (15 ml) se le añade el ácido trifluoroacético (15 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h y se concentra. Se tritura el residuo con éter de etilo-hexanos, se concentra y se seca con vacío, obteniéndose el trifluoroacetato del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (3 g, 100%).

30

#### 35 Ejemplo 137

Obtención de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral

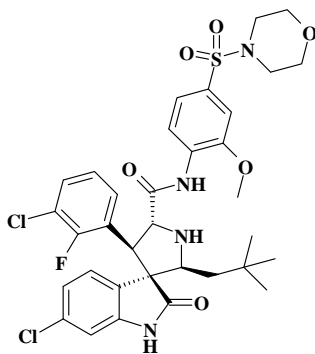


P.M. = 565,47  $C_{30}H_{27}Cl_2FN_4O_2$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral, obtenido en el ejemplo 136 (0,3 g, 0,52 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,34 g, 2,7 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,35 g, 1,1 mmoles) y después con el 4-aminobenzonitrilo (Aldrich) (0,13 g, 1,1 mmoles), obteniéndose la (4-ciano-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de espuma blanca mate (rendimiento = 0,12 g, 41%).
- 10 EM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{30}H_{27}Cl_2FN_4O_2+H [(M+H)^+]$  = 565, hallado = 565.

#### Ejemplo 138

- 15 Obtención de la [2-metoxi-4-(morfolina-4-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

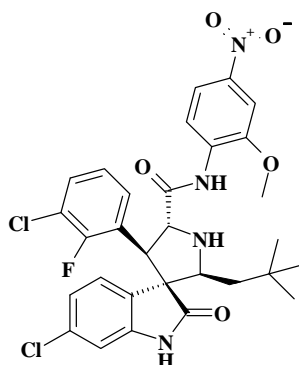


20 P.M. = 719,66  $C_{34}H_{37}Cl_2FN_4O_6S$

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,4 g, 0,69 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,46 g, 3,6 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,34 g, 1,4 mmoles) y después con la 2-metoxi-4-(morfolinosulfonyl)anilina (Matrix) (0,29 g, 1,1 mmoles), obteniéndose la [2-metoxi-4-(morfolina-4-sulfonyl)-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,04 g, 8%).
- 25 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{34}H_{37}Cl_2FN_4O_6S+H [(M+H)^+]$  = 719,1868, hallado = 719,1871.

#### Ejemplo 139

Obtención de la (2-metoxi-4-nitro-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

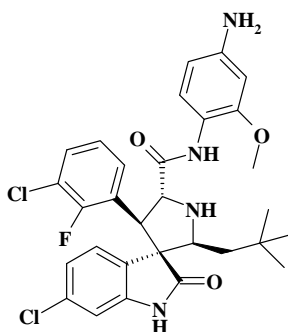


P.M. = 615,49  $C_{30}H_{29}Cl_2FN_4O_5$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,4 g, 0,69 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,46 g, 3,6 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,34 g, 1,4 mmoles) y después con la 2-metoxi-4-nitroanilina (Aldrich) (0,18 g, 1,1 mmoles), obteniéndose la (2-metoxi-4-nitro-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,06 g, 14%).
- 10 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{29}Cl_2FN_4O_5+H [(M+H)^+]$  = 615,1572, hallado = 615,1571.

#### Ejemplo 140

- 15 Obtención de la (4-amino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

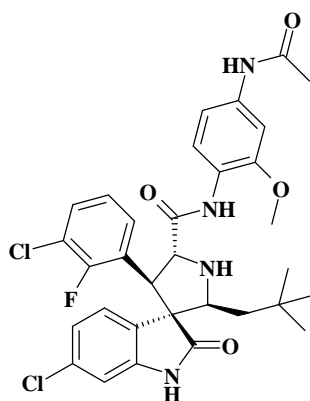


20 P.M. = 585,50  $C_{30}H_{31}Cl_2FN_4O_3$

- A una solución de la (2-metoxi-4-nitro-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (35 mg, 0,057 mmoles) en metanol (3 ml) se le añade una solución acuosa (1,5 ml) de  $NH_4Cl$  (30 mg, 0,57 mmoles) y después cinc activado (Aldrich, 37 mg, 0,57 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 0 al 50% en diclorometano), obteniéndose la (4-amino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (24 mg, 72%).
- 25
- 30 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{31}Cl_2FN_4O_3+H [(M+H)^+]$  = 585,1830, hallado = 585,1831.

#### Ejemplo 141

- 35 Obtención de la (4-acetilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

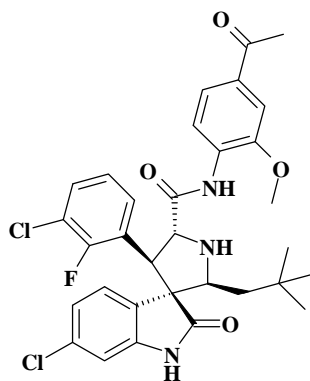


P.M. = 627,54  $C_{32}H_{33}Cl_2FN_4O_4$

- 5 A una solución de la (4-amino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (17 mg, 0,029 mmoles) y la trietilamina (4 mg, 0,044 mmoles) en THF (2 ml) se le añade el cloruro de acetilo (2,3 mg, 0,029 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose la (4-acetilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (17 mg, 93%).
- 10 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{32}H_{33}Cl_2FN_4O_4+H [(M+H)^+]$  = 627,1936, hallado = 627,1939.

15 Ejemplo 142

Obtención de la (4-acetil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

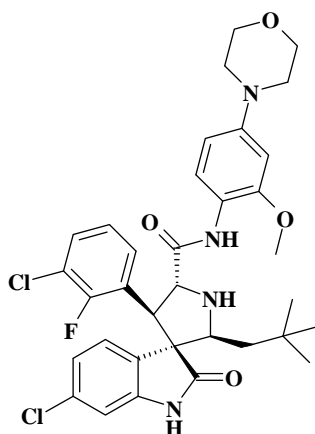


- 20 P.M. = 612,53  $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_4$
- De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,25 g, 0,43 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,29 g, 2,2 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,21 g, 0,89 mmoles) y después con la 1-(4-amino-3-metoxifenil)etanona (Bionet) (0,11 g, 0,67 mmoles), obteniéndose la (4-acetil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 0,098 g, 37%).
- 25 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_4+H [(M+H)^+]$  = 612,1827, hallado = 612,1825.

Ejemplo 143

Obtención de la (2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

35

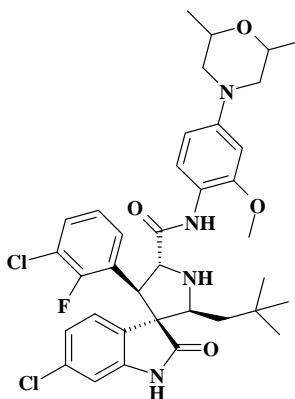


P.M. = 655,59  $C_{34}H_{37}Cl_2FN_4O_4$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,25 g, 0,43 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,29 g, 2,2 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,21 g, 0,89 mmoles) y después con la 2-metoxi-4-morfolinoanilina (Bionet) (0,14 g, 0,67 mmoles), obteniéndose la (2-metoxi-4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 0,13 g, 46%).
- 10 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{34}H_{37}Cl_2FN_4O_4+H [(M+H)^+]$  = 655,2249, hallado = 655,2252.

#### Ejemplo 144

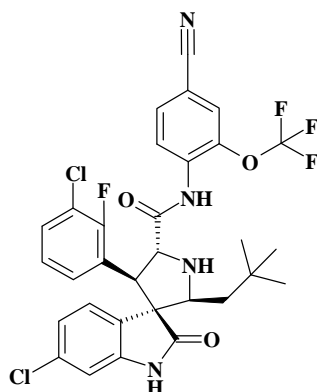
- 15 Obtención de la [4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



20 P.M. = 683,65  $C_{36}H_{41}Cl_2FN_4O_4$

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,25 g, 0,43 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,29 g, 2,2 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,21 g, 0,89 mmoles) y después con la 4-(2,6-dimetilmorfolino)-2-metoxianilina (Bionet) (0,11 g, 0,44 mmoles), obteniéndose la [4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,11 g, 37%).
- 25 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{36}H_{41}Cl_2FN_4O_4+H [(M+H)^+]$  = 683,2562, hallado = 683,2565.

- 30 Ejemplo 145  
Obtención del compuesto intermedio (4-ciano-2-trifluor-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

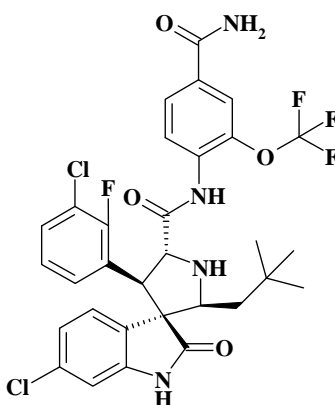


P.M. = 649,48  $C_{31}H_{26}Cl_2F_4N_4O_3$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,4 g, 0,69 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,46 g, 3,6 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,34 g, 1,4 mmoles) y después con el 4-amino-3-(trifluorometoxi)benzonitrilo (Matrix) (0,14 g, 0,71 mmoles), obteniéndose la (4-ciano-2-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido amarillo (rendimiento = 40 mg, 9%).

#### Ejemplo 146

- 15 Obtención de la (4-carbamoil-2-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

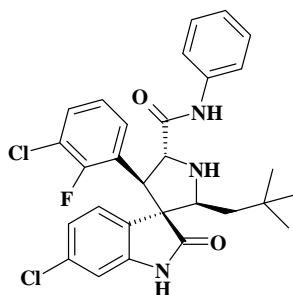


P.M. = 667,48  $C_{31}H_{28}Cl_2F_4N_4O_4$

- 20 A la solución de la (4-ciano-2-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (40 mg, 0,06 mmoles), obtenida en el ejemplo 145, en DMSO (1 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, de Aldrich) (0,1 g, 0,9 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (0,3 ml, 0,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 10°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc al 0-100% en diclorometano), obteniéndose la (4-carbamoil-2-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 9 mg, 22%).
- 30 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{31}H_{28}Cl_2F_4N_4O_4+H [(M+H)^+]$  = 667,1497, hallado = 667,1499.

#### Ejemplo 147

- 35 Obtención de la fenilamida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



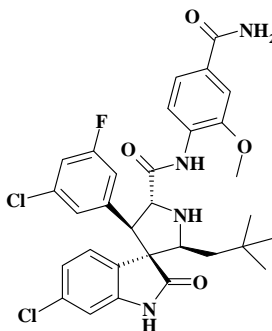
P.M. = 540,46  $C_{29}H_{28}Cl_2FN_3O_2$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral, obtenido en el ejemplo 136 (0,15 g, 0,26 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,17 g, 1,3 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,17 g, 0,53 mmoles) y después con la anilina (Aldrich) (0,05 g, 0,53 mmoles), obteniéndose la fenilamida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de espuma blanca (rendimiento = 0,033 g, 24%).

EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{29}H_{28}Cl_2FN_3O_2+H [(M+H)^+]$  = 540,1616, hallado = 540,1615.

#### Ejemplo 148

- 15 Obtención de la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



20 P.M. = 613,51  $C_{31}H_{31}Cl_2FN_4O_4$

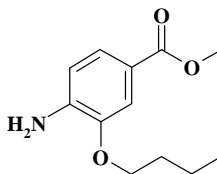
- Se separa por cromatografía SFC quiral la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,11 g), obtenida en el ejemplo 115, obteniéndose la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (46 mg, 42%) y la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (2'R,3'S,4'S,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (41 mg, 37%).

EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{31}Cl_2FN_4O_4+H [(M+H)^+]$  = 613,1779, hallado = 613,1779.

30

#### Ejemplo 149

Obtención del compuesto intermedio 4-amino-3-butoxi-benzoato de metilo



35

P.M. = 223,27  $C_{12}H_{17}NO_3$

Paso A

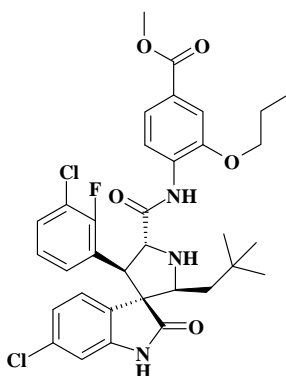
A una solución del ácido 3-butoxi-4-nitrobenzoico (City Chemicals) (2,5 g, 10,5 mmoles) en metanol (10 ml) se le añade el H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (1 g, 10,5 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose el 3-butoxi-4-nitrobenzoato de metilo en forma de aceite marrón (2,5 g, 95%).

#### Paso B

A una solución del 3-butoxi-4-nitrobenzoato de metilo (2,5 g, 9,9 mmoles) en metanol (100 ml) se le añade una solución acuosa (50 ml) de NH<sub>4</sub>Cl (5,3 g, 99 mmoles) y después cinc activado (Aldrich, 6,5 g, 99 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose el 4-amino-3-butoxi-benzoato de metilo en forma de sólido amarillo (1,8 g, 82%).

#### Ejemplo 150

Obtención del rac-3-butoxi-4-[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-benzoato de metilo

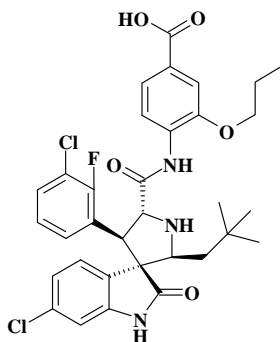


P.M. = 670,61 C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,4 g, 0,69 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,46 g, 3,6 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (0,34 g, 1,4 mmoles) y después con el 4-amino-3-butoxi-benzoato de metilo (0,24 g, 1,1 mmoles) obtenido en el ejemplo 149, obteniéndose el rac-3-butoxi-4-[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-benzoato de metilo en forma de sólido ligeramente marrón (rendimiento = 0,14 g, 30%).  
EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 670,2246, hallado = 670,2246.

#### Ejemplo 151

Obtención del ácido rac-3-butoxi-4-[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-benzoico



P.M. = 656,58 C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

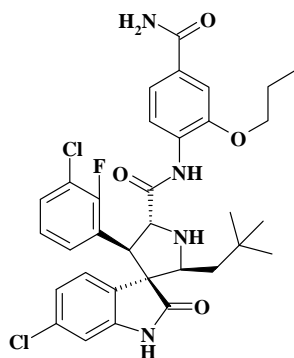


A una solución del rac-3-butoxi-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-benzoato de metilo (0,13 g, 0,19 mmoles) en MeOH (3 ml) y THF (9 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (6 ml, 6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluye la mezcla en bruto con agua (5 ml) y se acidifica a pH 5-6 con una solución acuosa diluida de HCl. Se extrae tres veces la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose el ácido rac-3-butoxi-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-benzoico en forma de sólido ligeramente marrón (rendimiento = 0,12 g, 94%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 656,2089, hallado = 656,2089.

#### Ejemplo 152

Obtención de la (2-butoxi-4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



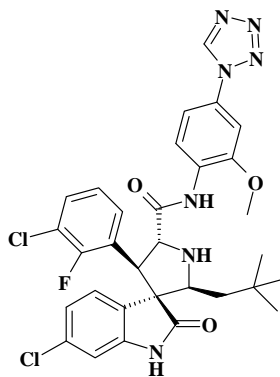
P.M. = 655,59 C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

A una solución del ácido rac-3-butoxi-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-benzoico (0,1 g, 0,15 mmoles) obtenido en el ejemplo 151 en DMF anhidra (2 ml) se le añaden sucesivamente el EDCI (59 mg, 0,31 mmoles), el HOBT (41 mg, 0,31 mmoles), el NH<sub>4</sub>Cl (81 mg, 1,5 mmoles) y la trietilamina (31 mg, 0,31 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 1 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae dos veces la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 25 al 100% en hexanos), obteniéndose la (2-butoxi-4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (88 mg, 89%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 655,2249, hallado = 655,2249.

#### Ejemplo 153

Obtención de la (2-metoxi-4-tetrazol-1-il-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



P.M. = 638,53 C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>

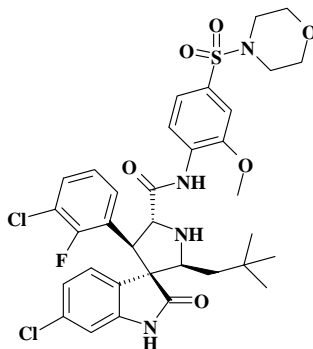
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-

5'-carboxílico obtenido en el ejemplo 4 (0,25 g, 0,43 mmoles) con la diisopropiletilamina (0,29 g, 2,2 mmoles), cloruro difenilfosfínico (0,21 g, 0,89 mmoles) y después se hace reaccionar con la 2-metoxi-4-(1H-tetrazol-1-il)-anilina (Bionet) (0,13 g, 0,66 mmoles), obteniéndose la (2-metoxi-4-tetrazol-1-il-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 638,1844, hallado = 638,1844.

#### Ejemplo 154

Obtención de la [2-metoxi-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



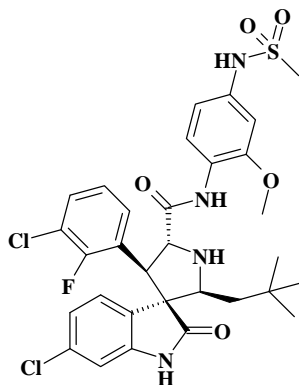
P.M. = 719,66 C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral obtenido en el ejemplo 136 (0,3 g, 0,52 mmoles) con la diisopropiletilamina (0,34 g, 2,6 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,37 g, 1,6 mmoles) y después se hace reaccionar con la [2-metoxi-4-(morfolino-sulfonil)anilina (Matrix) (0,16 g, 0,59 mmoles), obteniéndose la [2-metoxi-4-(morfolino-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,06 g, 17%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 719,1868, hallado = 719,1865.

#### Ejemplo 155

Obtención de la (4-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



P.M. = 663,60 C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

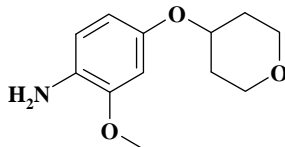
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico obtenido en el ejemplo 4 (0,3 g, 0,52 mmoles) con la diisopropiletilamina (0,34 g, 2,6 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,38 g, 1,6 mmoles) y después se hace reaccionar con el clorhidrato de la N-(4-amino-3-metoxifenil)metanosulfonamida (Astatech) (0,2 g, 0,8 mmoles), obteniéndose la (4-metanosulfonilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,16 g, 47%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 663,1606, hallado = 663,1606.

## Ejemplo 156

Obtención del compuesto intermedio 2-metoxi-4-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-fenilamina

5



P.M. = 223,27 C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

## 10 Paso A

A una solución del 4-hidroxitetrahidropirano (4,5 g, 44 mmoles) (Aldrich) en diclorometano (90 ml) se le añaden a 0°C la trietilamina (5,4 g, 53 mmoles) y el cloruro de metanosulfonilo (3,73 ml, 48 mmoles, Aldrich). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra, obteniéndose el metanosulfonato de tetrahidropiran-4-ilo en bruto, en forma de sólido blanco (rendimiento = 8 g, 100%).

15

## Paso B

A una solución del 3-metoxi-4-nitrofenol (0,5 g, 3 mmoles) obtenido en el ejemplo 132, paso A, en DMF anhidra (13 ml) se le añaden sucesivamente el Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,9 g, 8,9 mmoles) y el metanosulfonato de tetrahidropiran-4-ilo (0,64 g, 3,6 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 3 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con agua. Se extrae tres veces la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 40 al 60% en hexanos), obteniéndose el 4-(3-metoxi-4-nitrofenoxi)tetrahidro-2H-pirano en forma de aceite amarillo (0,4 g, 53%).

25

## Paso C

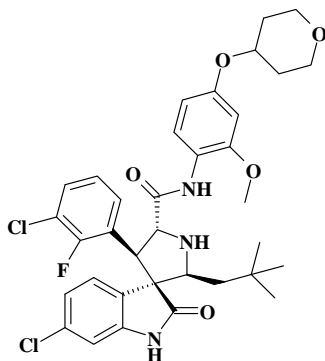
En un matraz Parr se agita vigorosamente con presión de H<sub>2</sub> (50 psi) durante 0,5 h una suspensión del 4-(3-metoxi-4-nitrofenoxi)tetrahidro-2H-pirano (0,4 g, 1,6 mmoles) y Pd al 10 % sobre C (0,1 g, Aldrich) en acetato de etilo (10 ml). Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose la 2-metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenilamina en forma de aceite ligeramente amarillo (0,3 g, 85%).

30

## Ejemplo 157

Obtención de la [2-metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral

35



P.M. = 670,61 C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

40

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral, obtenido en el ejemplo 136 (0,2 g, 0,35 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,22 g, 1,7 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,16 g, 0,69 mmoles), y después se hace reaccionar con la 2-metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenilamina, obtenida en el ejemplo 156 (0,1 g, 0,52 mmoles), obteniéndose la [2-metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-

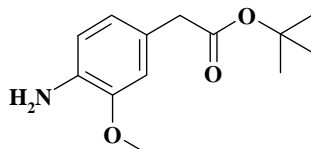
45

2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,08 g, 35%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 670,2246, hallado = 670,2242.

#### 5 Ejemplo 158

Obtención del compuesto intermedio (4-amino-3-metoxi-fenil)-acetato de tert-butilo



10 P.M. = 237,30 C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

#### Paso A

A una solución del ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (Alfa) (10 g, 51 mmoles) en tolueno (75 ml) se le añaden el SOCl<sub>2</sub> (11,5 g, 97 mmoles) y una cantidad catalíticamente suficiente de DMF. Se calienta la mezcla a reflujo durante 3 h, después se enfría a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (125 ml) y trietilamina (8,4 g, 83 mmoles) y se baja la temperatura de la mezcla a 0°C. Se añade una solución de (trimetilsilil)diazometano (41 ml, 83 mmoles) en hexano (2M, de Alfa). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se vierte la mezcla sobre una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con acetato de etilo, tres veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose la 2-diazo-1-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-etanona en bruto, en forma de aceite marrón (rendimiento = 5 g, 45%).

#### Paso B

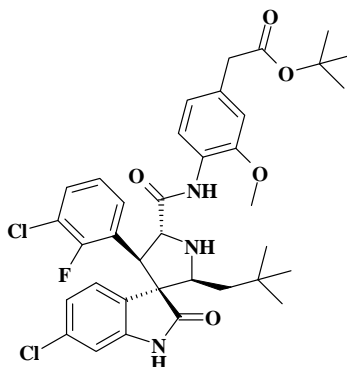
A una solución calentada a reflujo de trietilamina (10,5 ml, 22,5 mmoles) y benzoato de plata (3,78 g, 22,5 mmoles) en tert-butanol (100 ml) y tolueno (100 ml) se le añade a 120°C una solución de la 2-diazo-1-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-etanona (5 g, 22,5 mmoles) en tert-butanol (80 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 1 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho corto de Celite. Se diluye el líquido filtrado con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 0 al 25% en hexanos), obteniéndose el (3-metoxi-4-nitro-fenil)-acetato de tert-butilo en forma de aceite marrón (3,2 g, 53%).

#### Paso C

A una suspensión del (3-metoxi-4-nitro-fenil)-acetato de tert-butilo (3 g, 11,2 mmoles) en metanol (100 ml) se le añade una solución acuosa (50 ml) de NH<sub>4</sub>Cl (6 g, 112 mmoles), después se le añade el cinc activado (7,3 g, 112 mmoles, Aldrich). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose el (4-amino-3-metoxi-fenil)-acetato de tert-butilo en forma de aceite marrón (2,5 g, 94%).

#### Ejemplo 159

Obtención del (4-[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-3-metoxi-fenil)-acetato de tert-butilo quiral



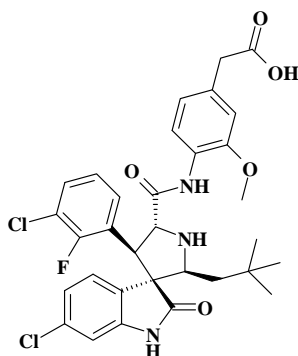
45

P.M. = 684,63 C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral, obtenido en el ejemplo 136 (0,4 g, 0,69 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,45 g, 3,5 mmoles), cloruro difenilfosfínico (0,49 g, 2,1 mmoles) y después se hace reaccionar con el (4-amino-3-metoxi-fenil)-acetato de tert-butilo obtenido en el ejemplo 158 (0,25 g, 1 mmol), obteniéndose el (4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-fenil]-acetato de tert-butilo quiral en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,18 g, 38%).  
EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 684,2402, hallado = 684,2404.

#### 10 Ejemplo 160

Obtención del ácido (4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-fenil]-acético quiral

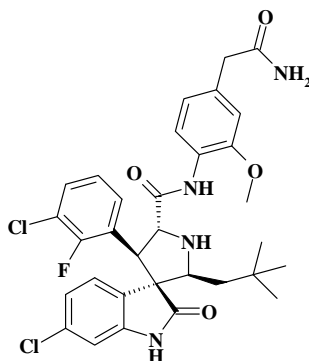


15 P.M. = 628,53 C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>

A una solución del (4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-fenil)-acetato de tert-butilo quiral (0,16 g, 0,23 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añade el ácido trifluoroacético (0,5 g). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h, después se concentra. Se ajusta el pH del residuo a 7 con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrae tres veces la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub>, se concentran y se secan con vacío, obteniéndose el ácido (4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-fenil)-acético quiral en forma de sólido ligeramente amarillo (0,14 g, 95%).  
EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 628,1776, hallado = 628,1775.

#### Ejemplo 161

30 Obtención de la (4-carbamoilmetil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



35 P.M. = 627,54 C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

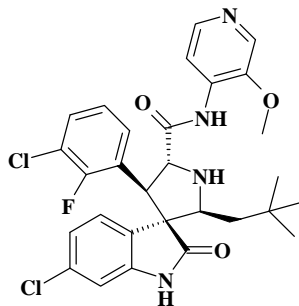
A una solución del ácido (4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metoxi-fenil)-acético quiral (0,1 g, 0,17 mmoles) obtenido en el ejemplo 160 en DMF anhídrica (2 ml) se le añaden sucesivamente el EDCI (64 mg, 0,33 mmoles), el HOBt (45 mg, 0,33 mmoles), el NH<sub>4</sub>Cl (89 mg, 1,67 mmoles) y la trietilamina (34 mg, 0,33 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 3 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se reparte entre acetato de etilo y

agua. Se separa la fase orgánica y se extrae dos veces la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 50 al 100% en hexanos), obteniéndose la (4-carbamoilmetil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (81 mg, 77%).

EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{32}H_{33}Cl_2FN_4O_4 + H [(M+H)^+]$  = 627,1936, hallado = 627,1938.

#### Ejemplo 162

Obtención de la (3-metoxi-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



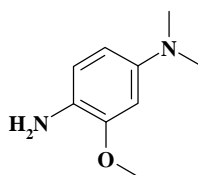
P.M. = 571,48  $C_{29}H_{29}Cl_2FN_4O_3$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,26 g, 0,45 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,29 g, 2,2 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,21 g, 0,9 mmoles), y después con la 4-amino-3-metoxipiridina (0,08 g, 0,67 mmoles) (Tyger), obteniéndose la (3-metoxi-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 0,11 g, 41%).

EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{29}H_{29}Cl_2FN_4O_3 + H [(M+H)^+]$  = 571,1674, hallado = 571,1673.

#### Ejemplo 163

Obtención del compuesto intermedio 2-metoxi-N,N-di-metil-benceno-1,4-diamina

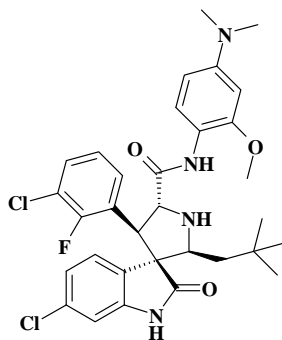


P.M. = 166,22  $C_9H_{14}N_2O$

En un matraz Parr se agita vigorosamente con presión de  $H_2$  (50 psi) durante 0,5 h una suspensión de la 3-metoxi-N,N-dimetil-4-nitroanilina (0,5 g, 2,6 mmoles) (Bionet) y Pd al 10 % sobre C (0,1 g, Aldrich) en acetato de etilo (10 ml). Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose la 2-metoxi-N,N-dimetil-benceno-1,4-diamina en forma de aceite marrón oscuro (0,4 g, 94%).

#### Ejemplo 164

Obtención de la (4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

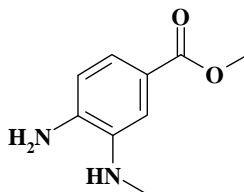


P.M. = 613,56  $C_{32}H_{35}Cl_2FN_4O_3$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,2 g, 0,35 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,22 g, 1,7 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,16 g, 0,7 mmoles), y después con la 2-metoxi-N,N-dimetil-benceno-1,4-diamina, obtenida en el ejemplo 163 (0,07 g, 0,45 mmoles), obteniéndose la (4-dimetilamino-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 0,12 g, 57%).
- 10 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el  $C_{32}H_{35}Cl_2FN_4O_3+H$  [(M+H)<sup>+</sup>] = 613,2143, hallado = 613,2142.

Ejemplo 165

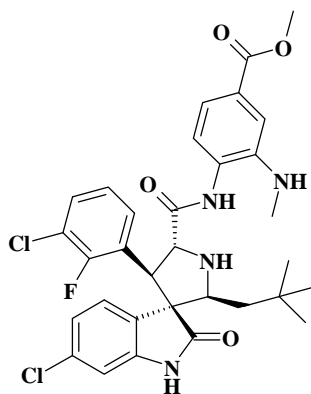
- 15 Obtención del compuesto intermedio 4-amino-3-metil-amino-benzoato de metilo



P.M. = 180,21  $C_9H_{12}N_2O_2$

- 20 En un matraz Parr se agita vigorosamente con presión de H<sub>2</sub> (50 psi) durante 0,5 h una suspensión del 3-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo (Bionet) (0,5 g, 2,4 mmoles) y Pd al 10 % sobre C (Aldrich, 0,1 g) en acetato de etilo (7 ml). Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el 4-amino-3-metilamino-benzoato de metilo en forma de espuma de color marrón oscuro (0,4 g, 93%).

- 25 Ejemplo 166  
Obtención del rac-4-(((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-di-hidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-3-metilamino-benzoato de metilo

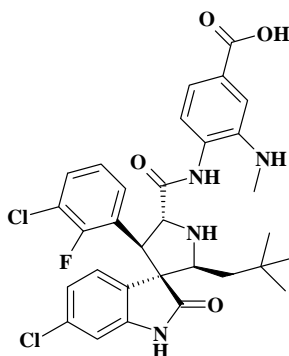


- 30 P.M. = 627,54  $C_{32}H_{33}Cl_2FN_4O_4$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,5 g, 0,86 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,56 g, 4,3 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,41 g, 1,7 mmoles) y después con el 4-amino-3-metilamino-benzoato de metilo, obtenido en el ejemplo 165 (0,19 g, 1 mmol), obteniéndose el rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metilamino-benzoato de metilo en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 0,24 g, 44%).  
EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 627,1936, hallado = 627,1938.

10 Ejemplo 167

Obtención del ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metilamino-benzoico



15

P.M. = 613,51 C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

20

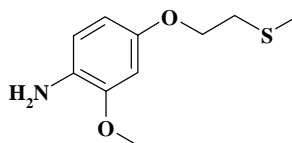
A una solución del rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metilamino-benzoato de metilo (0,22 g, 0,35 mmoles) en MeOH (4 ml) y THF (12 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (7,5 ml, 7,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluye la mezcla en bruto con agua y se acidifica a pH 5-6 con una solución acuosa diluida de HCl. Se extrae tres veces la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se tritura el residuo con diclorometano y hexanos, obteniéndose el ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-3-metilamino-benzoico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 18 mg, 8%).

25

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 613,1779, hallado = 613,1778.

30 Ejemplo 168

Obtención del compuesto intermedio 2-metoxi-4-(2-metil-sulfanil-etoxi)-fenilamina



35

P.M. = 213,30 C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S

Paso A

A una solución del 3-metoxi-4-nitrofenol (0,5 g, 3 mmoles) obtenido en el ejemplo 132, paso A, en DMF anhidra (13 ml) se le añaden sucesivamente el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,8 g, 5,9 mmoles) y el 1-cloro-2-metilsulfanil-etano (Aldrich)(0,65 g, 5,9 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con agua. Se extrae tres veces la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 0 al 40% en hexanos), obteniéndose el 2-metoxi-4-(2-metilsulfanil-etoxi)-1-nitro-benceno en forma de sólido blanco (0,25 g, 35%).

40

45 Paso B

A suspensión del 2-metoxi-4-(2-metilsulfanil-etoxi)-1-nitro-benceno (0,25 g, 1,0 mmoles) en metanol (8 ml) se le añade una solución acuosa (4 ml) de NH<sub>4</sub>Cl (0,55 g, 10 mmoles) y después el cinc activado (Aldrich, 0,67 g, 10 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se filtra la mezcla a través de un

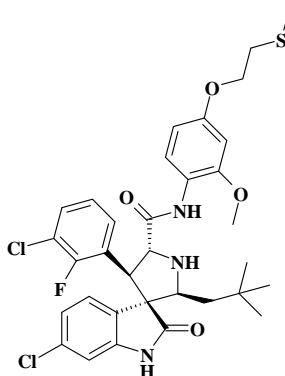


lecho corto de Celite. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose la 2-metoxi-4-(2-metil-sulfanil-etoxi)-fenilamina en forma de aceite marrón (0,2 g, 91%).

5

## Ejemplo 169

Obtención de la [2-metoxi-4-(2-metilsulfanil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



10

P.M. = 660,63  $C_{33}H_{36}Cl_2FN_3O_4S$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral, obtenido en el ejemplo 136 (0,4 g, 0,69 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,45 g, 3,5 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,33 g, 1,4 mmoles), y después con la 2-metoxi-4-(2-metilsulfanil-etoxi)-fenilamina, obtenida en el ejemplo 168 (0,2 g, 0,9 mmoles), obteniéndose [2-metoxi-4-(2-metilsulfanil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,2 g, 44%).

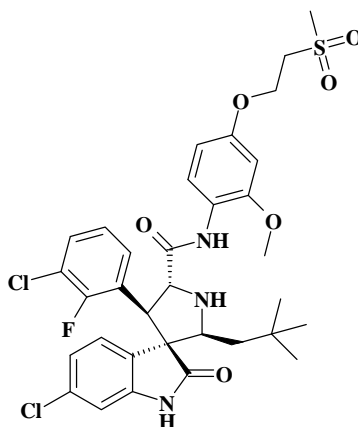
20

EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{33}H_{36}Cl_2FN_3O_4S + H [(M+H)^+]$  = 660,1861, hallado = 660,1858.

## Ejemplo 170

Obtención de [4-(2-metanosulfonil-etoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral

25



30

P.M. = 692,63  $C_{33}H_{36}Cl_2FN_3O_6S$

A una solución de la [2-metoxi-4-(2-metilsulfanil-etoxi)-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral (0,17 g, 0,26 mmoles), obtenida en el ejemplo 169, en diclorometano (5 ml) se le añade el ácido 3-cloroperóxibenzoico (MCPBA, Aldrich, 77%) (0,11 g ml, 0,52 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluye la mezcla en bruto con agua y se extrae con diclorometano, tres veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con una solución acuosa saturada de  $Na_2S_2O_3$ , salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. El análisis de

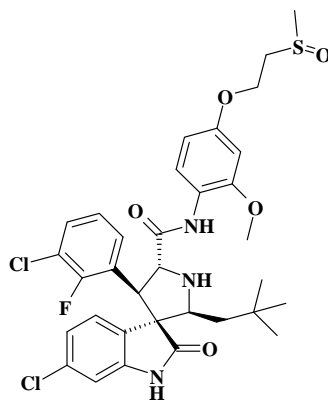
35

CCF indica que los materiales de partida se han consumido por completo y que se han formado dos productos principales. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 0 al 50% en diclorometano), obteniéndose el primer producto, la [4-(2-metanosulfinil-etoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido ligeramente rojo (rendimiento = 98 mg, 55%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 692,1759, hallado = 692,1759.

#### Ejemplo 171

Obtención de la [4-(2-metanosulfinil-etoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



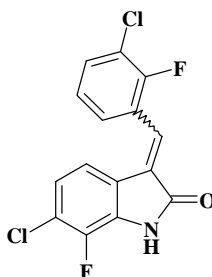
P.M. = 672,63 C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

En la síntesis de la [4-(2-metanosulfinil-etoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en el ejemplo 170 se obtiene el segundo producto, la [4-(2-metanosulfinil-etoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral por cromatografía (MeOH al 10% en EtOAc) en forma de sólido amarillo (rendimiento = 63 mg, 36%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 676,1810, hallado = 676,1811.

#### Ejemplo 172

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluor-bencilideno)-7-fluor-1,3-dihidro-indol-2-ona

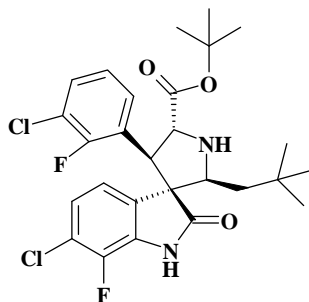


P.M. = 308,14 C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>FNO

A una mezcla de la 6-cloro-7-fluorindolin-2-ona (1,1 g, 5,9 mmoles) (Natrochem) y el 3-cloro-2-fluorbenzaldehído (1,4 g, 8,9 mmoles) (Aldrich) en metanol (50 ml) se le añade por goteo la piperidina (1,5 g, 17,8 mmoles) (Aldrich). Se calienta la mezcla a 50°C durante 3 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran hasta la mitad de su volumen. Se filtra la mezcla, se recoge el precipitado resultante y se seca, obteniéndose el primer lote del producto deseado (1,4 g). Se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 20 al 40% en hexanos), obteniéndose el segundo lote del producto deseado (0,44 g). Se reúnen los dos lotes, obteniéndose la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluor-bencilideno)-7-fluor-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo (rendimiento = 1,84 g, 89 %).

#### Ejemplo 173

Obtención del compuesto intermedio rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo



5

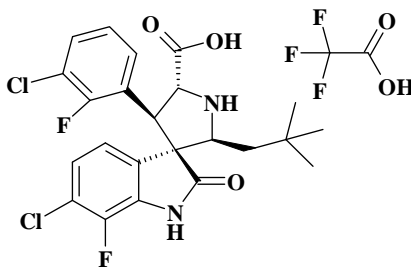
P.M. = 539,45  $C_{27}H_{30}Cl_2F_2N_2O_3$

A una solución del [3,3-dimetil-but-(E)-ilidenoamino]-acetato de tert-butilo (2 g, 9,4 mmoles), obtenido en el ejemplo 1, y la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluor-bencilideno)-7-fluor-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,1 g, 3,4 mmoles), obtenida en el ejemplo 172, en diclorometano (60 ml) se le añaden la trietilamina (1,4 ml, 10 mmoles) y el AgF (0,43 g, 3,4 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentra la mezcla y se reparte el residuo entre acetato de etilo y salmuera. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra. Se disuelve el residuo en tert-butanol (20 ml) y se le añade el DBU (1,5 g, 10 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a  $120^\circ C$  durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 20 al 40% en hexanos), obteniéndose el rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (0,91 g, 50%).

20

Ejemplo 174

Obtención del compuesto intermedio trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



25

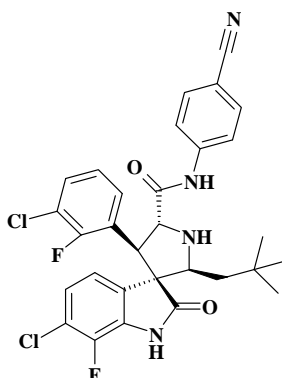
P.M. = 483,35  $C_{23}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3 \cdot C_2HF_3O_2$

A una solución del rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxilato de tert-butilo (0,91 g, 1,7 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade el ácido trifluoracético (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h y se concentra. Se tritura el residuo con éter de etilo-hexanos, se concentra, se seca con vacío, obteniéndose el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (0,95 g, 94%).

35

Ejemplo 175

Obtención de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



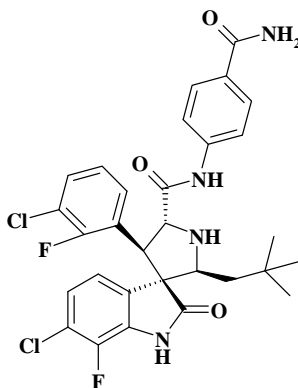
P.M. = 583,46  $C_{30}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar a temperatura ambiente el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 174 (0,4 g, 0,67 mmoles), con la diisopropiletamina (0,43 g, 3,4 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,32 g, 1,3 mmoles) y después con el 4-aminobenzonitrilo (Aldrich) (0,12 g, 1 mmol), obteniéndose la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,13 g, 33%).

EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{26}Cl_2F_2N_4O_2+H [(M+H)^+]$  = 583,1474, hallado = 583,1472.

#### Ejemplo 176

- 15 Obtención de la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



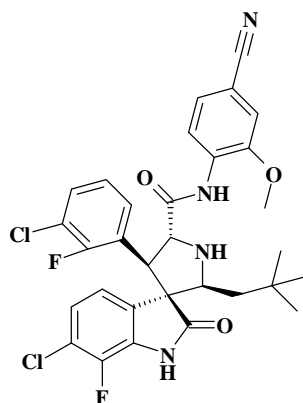
20 P.M. = 601,48  $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

- A una solución de la (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,12 g, 0,2 mmoles), obtenida en el ejemplo 175, en DMSO (2 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de  $H_2O_2$  (al 30%, Aldrich) (0,34 g, 3 mmoles), y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (1 ml, 1 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de  $Na_2SO_3$ . Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra, obteniéndose la (4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 0,11 g, 93%).

EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3+H [(M+H)^+]$  = 601,1580, hallado = 601,1578.

#### Ejemplo 177

- 35 Obtención de la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

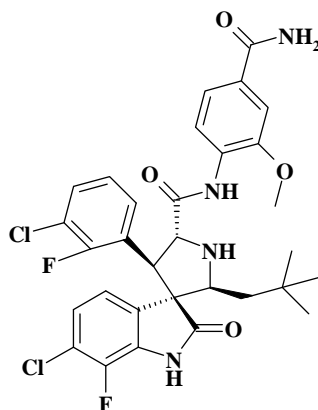


P.M. = 613,49  $C_{31}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 174 (0,3 g, 0,5 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,33 g, 2,5 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,24 g, 1 mmol) y después con el 4-amino-3-metoxi-benzonitrilo, obtenido en el ejemplo 57 (0,11 g, 0,8 mmoles), obteniéndose la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,13 g, 33%).
- 10 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3+H [(M+H)^+] = 613,1580$ , hallado = 613,1578.

#### Ejemplo 178

- 15 Obtención de la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

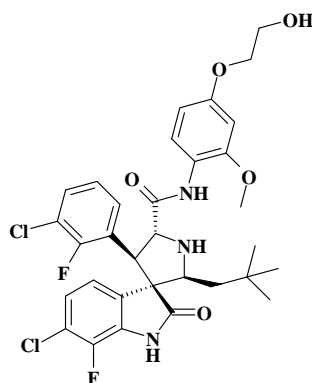


20 P.M. = 631,50  $C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_4$

- A una solución de la (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-4-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (87 mg, 0,14 mmoles), obtenido en el ejemplo 177, en DMSO (2 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de  $H_2O_2$  (al 30%, Aldrich) (0,24 g, 2 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (0,7 ml, 0,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de  $Na_2SO_3$ . Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra, obteniéndose la (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 82 mg, 92%).
- 25
- 30 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{30}Cl_2F_2N_4O_4+H [(M+H)^+] = 631,1685$ , hallado = 631,1686.

#### Ejemplo 179

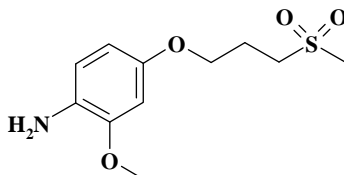
- 35 Obtención de la [4-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



P.M. = 648,53  $C_{32}H_{33}Cl_2F_2N_3O_5$

- 5 A una solución del trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 174, (0,2 g, 0,3 mmoles) en diclorometano (3 ml) se le añaden sucesivamente la diisopropiletilamina (0,2 g, 1,7 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (Aldrich) (0,16 g, 0,67 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 8 min, después se le añade la 4-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-2-metoxi-fenilamina, obtenida en el ejemplo 132 (0,15 g, 0,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentra la mezcla. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (3 ml) y se le añade una solución acuosa (1 N) de HCl (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . Se separa la fase orgánica y se extrae dos veces la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con  $Na_2SO_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 0 al 50% en  $CH_2Cl_2$ ), obteniéndose la [4-(2-hidroxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-7-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido amarillo (85 mg, 39%). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{32}H_{33}Cl_2F_2N_3O_5 + H [(M+H)^+]$  = 648,1838, hallado = 648,1837.

- 20 Ejemplo 180  
Obtención del compuesto intermedio 4-(3-metanosulfonyl-propoxi)-2-metoxi-fenilamina



- 25 P.M. = 259,33  $C_{11}H_{17}NO_4S$

#### Paso A

- 30 A una solución del 3-metanosulfonyl-propan-1-ol (Cambridge) (0,5 g, 3,6 mmoles) en diclorometano (3 ml) se le añaden a 0°C la trietilamina (0,5 g, 5 mmoles) y el cloruro de metanosulfonylo (0,3 ml, 4 mmoles, Aldrich). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 h. Se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra, obteniéndose metanosulfonato de 3-metanosulfonyl-propilo en bruto, en forma de aceite amarillo (rendimiento = 0,7 g, 90%).

#### Paso B

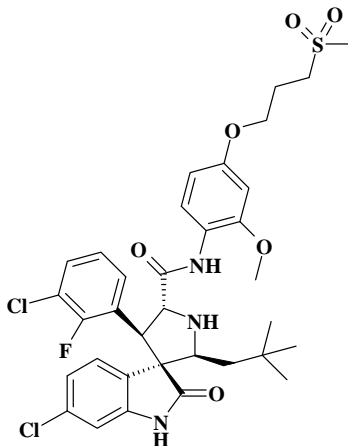
- 35 A una solución de 3-metoxi-4-nitrofenol (0,5 g, 3 mmoles), obtenido en el ejemplo 132, paso A, en DMF anhidra (25 ml) se le añaden sucesivamente el  $K_2CO_3$  (0,8 g, 5,9 mmoles) y el metanosulfonato de 3-metanosulfonyl-propilo (0,7 g, 3,2 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 4 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con agua. Se extrae tres veces la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose el 2-metoxi-4-(3-(metilsulfonyl)propoxi)-1-nitrobenzono en forma de sólido blanco mate (0,58 g, 68%).

#### Paso C

- 45 En un matraz Parr se agita vigorosamente con presión de  $H_2$  (50 psi) durante 0,5 h una suspensión del 2-metoxi-4-(3-(metilsulfonyl)propoxi)-1-nitrobenzono (0,4 g, 1,6 mmoles) y Pd al 10 % sobre C (Aldrich, 0,1 g) en metanol (15 ml). Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose la 4-(3-metanosulfonyl-propoxi)-2-metoxi-fenilamina en forma de aceite oscuro (0,48 g, 92%).

## Ejemplo 181

Obtención de la [4-(3-metanosulfonyl-propoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



5

P.M. = 706,66  $C_{34}H_{38}Cl_2FN_3O_6S$

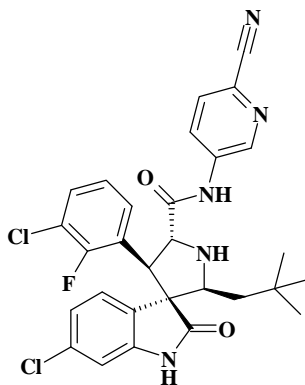
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral, obtenido en el ejemplo 136 (0,2 g, 0,35 mmoles) con la diisopropiletilamina (0,22 g, 1,7 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,16 g, 0,7 mmoles) y después con la 4-(3-metanosulfonyl-propoxi)-2-metoxi-fenilamina, obtenida en el ejemplo 180 (0,13 g, 0,5 mmoles), obteniéndose la [4-(3-metanosulfonyl-propoxi)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,13 g, 51%).  
EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{34}H_{38}Cl_2FN_3O_6S + H [(M+H)^+]$  = 706,1915, hallado = 706,1912.

15

## Ejemplo 182

Obtención de la (6-ciano-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

20



P.M. = 566,46  $C_{29}H_{26}Cl_2FN_5O_2$

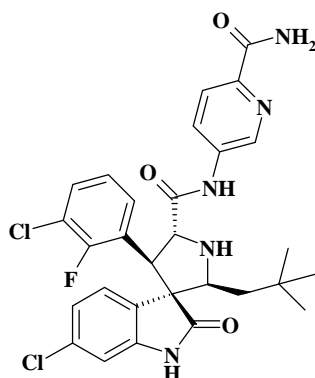
25

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,33 g, 0,57 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,37 g, 2,9 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,27 g, 1,1 mmoles), y después con la 3-amino-6-cianopiridina (Aldrich) (0,1 g, 0,9 mmoles), obteniéndose la (6-ciano-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,12 g, 38%).  
EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{29}H_{26}Cl_2FN_5O_2 + H [(M+H)^+]$  = 566,1521, hallado = 566,1521.

30

35 Ejemplo 183

Obtención de la (6-carbamoil-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



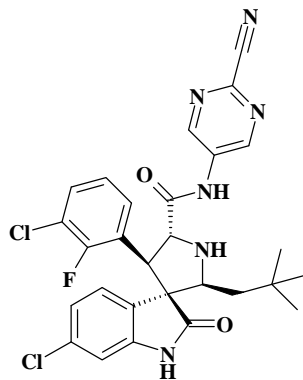
5

P.M. = 584,48  $C_{29}H_{28}Cl_2FN_5O_3$

A una solución de la (6-ciano-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,12 g, 0,2 mmoles), obtenido en el ejemplo 182 en DMSO (2 ml), se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, Aldrich) (0,36 g, 3 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (1 ml, 1 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 50 al 100% en diclorometano), obteniéndose la (6-carbamoil-piridin-3-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 80 mg, 65%)  
EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 584,1626, hallado = 584,1625.

Ejemplo 184

Obtención de la (2-ciano-pirimidin-5-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



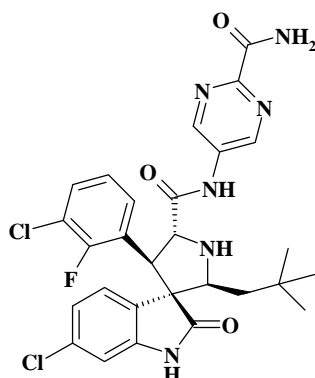
P.M. = 567,45  $C_{28}H_{25}Cl_2FN_6O_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,33 g, 0,57 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,37 g, 2,9 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,27 g, 1,1 mmoles), y después con el 5-aminopirimidina-2-carbonitrilo (Accelachem) (0,1 g, 0,9 mmoles), obteniéndose la (2-ciano-pirimidin-5-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido amarillo (rendimiento = 30 mg, 9%).

Ejemplo 185

Obtención de la (2-carbamoil-pirimidin-5-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico





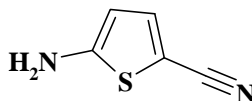
P.M. = 585,46  $C_{28}H_{27}Cl_2FN_6O_3$

- 5 A una solución de la (2-ciano-pirimidin-5-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (30 mg, 0,05 mmoles), obtenido en el ejemplo 184, en DMSO (0,2 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de  $H_2O_2$  (al 30%, Aldrich) (0,09 g, 0,8 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (0,3 ml, 0,3 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada
- 10 de  $Na_2SO_3$ . Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con  $MgSO_4$  y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 50 al 100% en diclorometano), obteniéndose la (2-carbamoil-pirimidin-5-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 8 mg, 26%).
- EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{28}H_{27}Cl_2FN_6O_3+H [(M+H)^+]$  = 585,1579, hallado = 585,1582.

15

Ejemplo 186

Obtención del compuesto intermedio 5-amino-tiofeno-2-carbonitrilo



20

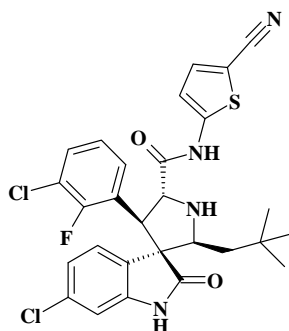
P.M. = 124,17  $C_5H_4N_2S$

- A una suspensión del 5-nitrotiofeno-2-carbonitrilo (Lancaster) (1 g, 6,5 mmoles) en metanol (30 ml) se le añaden una solución acuosa (30 ml) de  $NH_4Cl$  (4,5 g, 65 mmoles) y después cinc activado (Aldrich, 4,2 g, 65 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose el 5-amino-tiofeno-2-carbonitrilo en forma de sólido amarillo (0,7 g, 87%).

30

Ejemplo 187

Obtención de la (5-ciano-tiofen-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



35

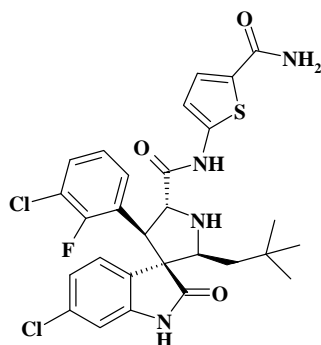
P.M. = 571,50 C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,3 g, 0,52 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,34 g, 2,6 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,37 g, 1,6 mmoles) y después con el 5-amino-tiofeno-2-carbonitrilo, obtenido en el ejemplo 186 (0,11 g, 0,85 mmoles), obteniéndose la (5-amino-tiofeno-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 0,12 g, 37%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 571,1132, hallado = 571,1131.

#### Ejemplo 188

Obtención de la (5-carbamoil-tiofeno-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



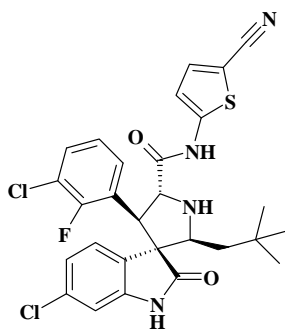
P.M. = 589,52 C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

A una solución de la (5-ciano-tiofeno-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (0,1 g, 0,18 mmoles), obtenido en el ejemplo 187, en DMSO (2 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, Aldrich) (0,3 g, 2,6 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (0,9 ml, 0,9 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 50 al 100% en diclorometano), obteniéndose la (5-carbamoil-tiofeno-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (rendimiento = 40 mg, 39%)

EM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 589,1238, hallado = 589,1238.

#### Ejemplo 189

Obtención de la (5-ciano-tiofeno-2-il)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



P.M. = 571,50 C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral, obtenido en el ejemplo 136 (0,46 g, 0,79 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,51 g, 4 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,38 g, 1,6 mmoles) y después con el 5-amino-tiofeno-2-carbonitrilo, obtenido en

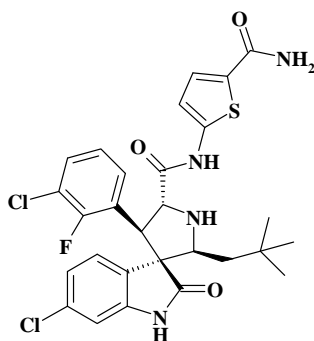
el ejemplo 186 (0,15 g, 1,2 mmoles), obteniéndose la (5-ciano-tiofen-2-il)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,12 g, 26%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 571,1132, hallado = 571,1131.

5

## Ejemplo 190

Obtención de la (5-carbamoil-tiofen-2-il)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



10

P.M. = 589,52 C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

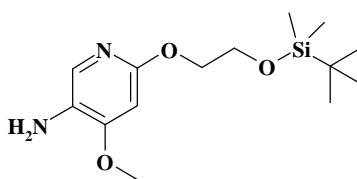
A una solución de la (5-ciano-tiofen-2-il)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral (0,11 g, 0,19 mmoles), obtenida en el ejemplo 189, en DMSO (2 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, Aldrich) (0,33 g, 2,9 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (0,96 ml, 0,96 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 50 al 100% en diclorometano), obteniéndose la (5-carbamoil-tiofen-2-il)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 40 mg, 35%).

20

EM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 589,1238, hallado = 589,1239.

## Ejemplo 191

Obtención del compuesto intermedio 6-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-4-metoxi-piridin-3-ilamina



P.M. = 298,46 C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si

## Paso A

A una solución del 4-metoxi-5-nitropiridin-2-ol (0,5 g, 2,9 mmoles) en DMF anhidra (12 ml) se le añaden sucesivamente el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,82 g, 5,9 mmoles) y el (2-bromoetoxi)(tert-butil)dimetilsilano (0,7 g, 2,9 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con agua. Se extrae tres veces la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran, obteniéndose la 2-(2-(tert-butildimetilsilil-oxi)etoxi)-4-metoxi-5-nitropiridina en forma de sólido blanco (0,9 g, 93%).

35

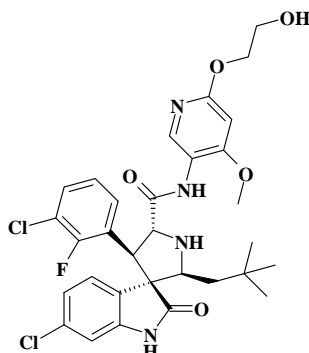
## Paso B

En un matraz Parr se agita vigorosamente con una presión de H<sub>2</sub> (50 psi) durante 45 min una suspensión de la 2-(2-(tert-butildimetilsilil-oxi)etoxi)-4-metoxi-5-nitropiridina (0,9 g, 2,7 mmoles) y Pd al 10 % sobre C (Aldrich, 0,15 g) en acetato de etilo (10 ml). Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose la 6-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-4-metoxi-piridin-3-ilamina en forma de goma blanca mate (0,6 g, 73%).

45

## Ejemplo 192

Obtención de la [6-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxi-piridin-3-il]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



5

P.M. = 631,53  $C_{31}H_{33}Cl_2FN_4O_5$

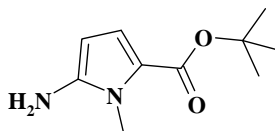
A una solución del trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,3 g, 0,52 mmoles), en diclorometano (9 ml) se le añaden sucesivamente la diisopropilamina (0,34 g, 2,6 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (Aldrich) (0,24 g, 1 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 8 min, después se le añade la 6-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etoxi]-4-metoxi-piridin-3-ilamina, obtenida en el ejemplo 191 (0,23 g, 0,78 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 48 h. Se concentra la mezcla. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (3 ml) y se le añade una solución acuosa (1 N) de HCl (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h y se concentra. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . Se separa la fase orgánica y se extrae dos veces la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con  $Na_2SO_4$  y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (MeOH del 0 al 15% en  $CH_2Cl_2$ ), obteniéndose la [6-(2-hidroxi-etoxi)-4-metoxi-piridin-3-il]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (0,15 g, 46%). EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{31}H_{33}Cl_2FN_4O_5 + H [(M+H)^+]$  = 631,1885, hallado = 631,1881.

20

Ejemplo 193

Obtención del compuesto intermedio 5-amino-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de tert-butilo

25



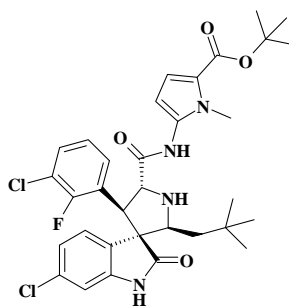
P.M. = 196,25  $C_{10}H_{16}N_2O_2$

En un matraz Parr se agita vigorosamente con presión de  $H_2$  (50 psi) durante 45 min una suspensión del 1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxilato de tert-butilo (Oakwood) (1,5 g, 6,6 mmoles) y Pd al 10 % sobre C (Aldrich, 0,15 g) en metanol (15 ml). Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el 5-amino-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de tert-butilo en forma de espuma amarilla (1,2 g, 92%).

35

Ejemplo 194

Obtención del rac-5-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de tert-butilo

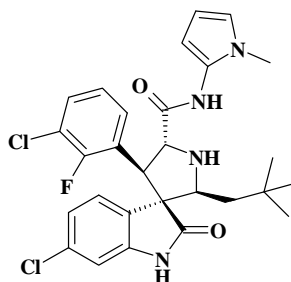


P.M. = 643,58  $C_{33}H_{37}Cl_2FN_4O_4$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,3 g, 0,52 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,34 g, 2,6 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,25 g, 1 mmol) y después con el 5-amino-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de tert-butilo, obtenido en el ejemplo 193 (0,15 g, 0,78 mmoles), obteniéndose el rac-5-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,12 g, 36%).
- 10 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{33}H_{37}Cl_2FN_4O_4+H [(M+H)^+]$  = 643,2249, hallado = 643,2247.

#### Ejemplo 195

- 15 Obtención de la (1-metil-1H-pirrol-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

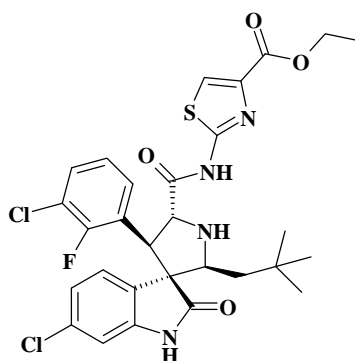


20 P.M. = 543,47  $C_{28}H_{29}Cl_2FN_4O_2$

- A una solución del rac-5-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de tert-butilo (0,1 g, 0,16 mmoles) en diclorometano (2 ml) se le añade el ácido trifluoroacético (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h y después se concentra. Al residuo se le añade una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  hasta que el pH se sitúe en 7-8 y se extrae la mezcla con acetato de etilo, varias veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose la (1-metil-1H-pirrol-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido ligeramente marrón (95 mg, 93%).
- 25 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{28}H_{29}Cl_2FN_4O_2+H [(M+H)^+]$  = 543,1725, hallado = 543,1723.

#### Ejemplo 196

- 35 Obtención de rac-2-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-tiazol-4-carboxilato de etilo

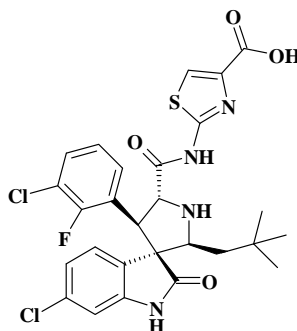


P.M. = 619,54  $C_{29}H_{29}Cl_2FN_4O_4S$

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-phenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,3 g, 0,52 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,34 g, 2,6 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,25 g, 1 mmol) y después con el 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (Oakwood) (0,13 g, 0,78 mmoles), obteniéndose el rac-2-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-phenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-tiazol-4-carboxilato de etilo en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 0,1 g, 31%).
- 10 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{29}H_{29}Cl_2FN_4O_4S+H [(M+H)^+]$  = 619,1344, hallado = 619,1345.

#### Ejemplo 197

- 15 Obtención del ácido rac-2-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-phenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-tiazol-4-carboxílico

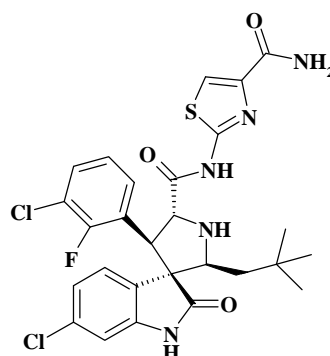


20 P.M. = 591,49  $C_{27}H_{25}Cl_2FN_4O_4S$

- A una solución del rac-2-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-phenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-tiazol-4-carboxilato de etilo (80 mg, 0,13 mmoles) en MeOH (3 ml) y THF (9 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (6 ml, 6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluye la mezcla en bruto con agua y se acidifica a pH 5-6 con una solución acuosa diluida de HCl. Se extrae la mezcla con acetato de etilo tres veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose el ácido rac-2-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-phenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-tiazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 55 mg, 72%).
- 25 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{27}H_{25}Cl_2FN_4O_4S+H [(M+H)^+]$  = 591,1031, hallado = 591,1031.
- 30

#### Ejemplo 198

Obtención de la (4-carbamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-phenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



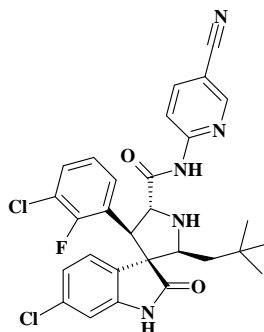
P.M. = 590,50  $C_{27}H_{26}Cl_2FN_5O_3S$

- 5 A una solución del ácido rac-2-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-tiazol-4-carboxílico (40 mg, 0,07 mmoles), obtenido en el ejemplo 197, en DMF anhidra (2 ml) se le añaden sucesivamente el EDCI (26 mg, 0,13 mmoles), el HOBt (18 mg, 0,13 mmoles), el  $NH_4Cl$  (36 mg, 0,67 mmoles) y la trietilamina (14 mg, 0,13 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 1 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae dos veces la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 25 al 100% en diclorometano), obteniéndose la (4-carbamoil-tiazol-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (12 mg, 30%).
- 10
- 15 EM-HR ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{27}H_{26}Cl_2FN_5O_3S+H$  [(M+H) $^+$ ] = 590,1190, hallado = 590,1190.

#### Ejemplo 199

Obtención de la (5-ciano-piridin-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

20

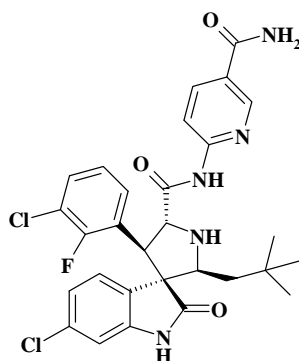


P.M. = 566,46  $C_{29}H_{26}Cl_2FN_5O_2$

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,3 g, 0,52 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,34 g, 2,6 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,24 g, 1 mmol) y después con el 6-aminonicotinonitrilo (Oakwood) (0,09 g, 0,8 mmoles), obteniéndose la (5-ciano-piridin-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido amarillo (rendimiento = 12 mg, 4%).
- 30
- EM ( $ES^+$ ) m/z calculado para el  $C_{29}H_{26}Cl_2FN_5O_2+H$  [(M+H) $^+$ ] = 566, hallado = 566.

#### Ejemplo 200

- 35 Obtención de la (5-carbamoil-piridin-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



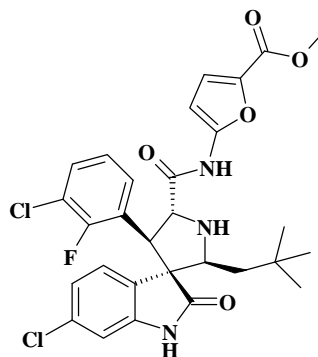
P.M. = 584,48  $C_{29}H_{28}Cl_2FN_5O_3$

- 5 A una solución de la (5-ciano-piridin-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (12 mg, 0,02 mmoles), obtenido en el ejemplo 199, en DMSO (0,2 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (al 30%, Aldrich) (0,04 g, 0,3 mmoles) y después se le añade por goteo una solución acuosa (1 N) de NaOH (0,1 ml, 0,1 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1 h. Se reparte la mezcla entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 50 al 100% en diclorometano), obteniéndose la (5-carbamoil-piridin-2-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido ligeramente amarillo (rendimiento = 5 mg, 40%)
- 10 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 584,1626, hallado = 584,1624.

15

#### Ejemplo 201

Obtención del rac-5-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-furano-2-carboxilato de metilo



20

P.M. = 588,46  $C_{29}H_{28}Cl_2FN_3O_5$

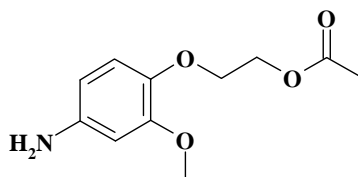
- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (0,3 g, 0,52 mmoles), con la diisopropiletilamina (0,34 g, 2,6 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (0,25 g, 1 mmol) y después con el 5-aminofurano-2-carboxilato de metilo (Lancaster) (0,11 g, 0,78 mmoles), obteniéndose el rac-5-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-furano-2-carboxilato de metilo en forma de sólido amarillo (rendimiento = 5 mg, 2%).
- 30 EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+H [(M+H)<sup>+</sup>] = 588,1463, hallado = 588,1464.

#### Ejemplo 202

Obtención del compuesto intermedio acetato de 2-(4-amino-2-metoxi-fenoxi)-etilo

35





P.M. = 225,25  $C_{11}H_{15}NO_4$

5 Paso A

A una solución de 2-metoxi-4-nitrofenol (5 g, 30 mmoles) en DMF anhidra (50 ml) se le añaden sucesivamente el  $K_2CO_3$  (6,6 g, 47 mmoles) y el (2-bromoetoxi)(tert-butil)di-metilsilano (8,5 g, 36 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 20 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con agua. Se extrae tres veces la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose el tert-butil-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etoxi]-dimetil-silano en forma de aceite marrón (9 g, 93%).

15 Paso B

A una solución del tert-butil-[2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)-etoxi]-dimetil-silano (9 g, 27,5 mmoles) en THF (10 ml) se le añade una solución acuosa de HCl (2 N, 10 ml, 20 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ . Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose el 2-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)etanol en forma de sólido blanco mate (5,5 g, 94%).

20 Paso C

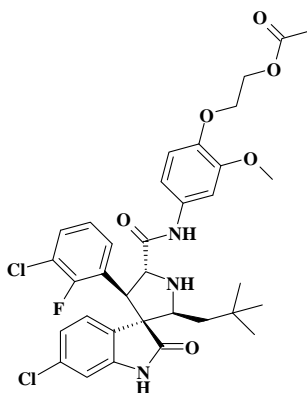
A una solución del 2-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)etanol (5,5 g, 26 mmoles) y piridina (2,35 g, 30 mmoles) en THF (140 ml) se le añade a 0°C el cloruro de acetilo (2,33 g, 30 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, una solución acuosa saturada de  $CuSO_4$ , salmuera, se secan con  $MgSO_4$  y se concentran, obteniéndose el 2-(2-metoxi-4-nitro-fenoxi)acetato de etilo en forma de sólido amarillo (6 g, 91%).

30 Paso D

En un matraz Parr se agita vigorosamente con presión de  $H_2$  (50 psi) durante 2 h una suspensión del 2-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)acetato de etilo (1,5 g, 5,9 mmoles) y Pd al 10 % sobre C (Aldrich, 0,2 g) en acetato de etilo (19 ml). Se filtra la mezcla a través de un lecho corto de Celite. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el acetato de 2-(4-amino-2-metoxi-fenoxi)-etilo en forma de aceite ligeramente marrón (1,32 g, 91%).

35 Ejemplo 203

Obtención de acetato de 2-(4-[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-2-metoxi-fenoxi)-etilo quiral



40

P.M. = 672,59  $C_{34}H_{36}Cl_2FN_3O_6$

A una solución del trifluoroacetato del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral obtenido en el ejemplo 136 (0,4 g, 0,7 mmoles) en diclorometano (3 ml) se le añaden sucesivamente la diisopropiletamina (0,45 g, 3,5 mmoles) y el cloruro difenilfosfínico (Aldrich) (0,33 g, 1,4 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 8 min, después se

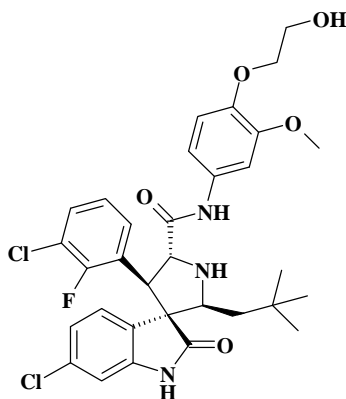
45

le añade el acetato de 2-(4-amino-2-metoxi-fenoxi)-etilo (0,23 g, 1 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h. Se concentra la mezcla. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, salmuera, se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 0 al 15% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), obteniéndose el acetato de 2-(4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-2-metoxi-fenoxi)-etilo quiral en forma de sólido blanco mate (0,28 g, 60%).

EM-HR ( $\text{ES}^+$ ) m/z calculado para el  $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_6+\text{H} [(M+\text{H})^+]$  = 672,2038, hallado = 672,2039.

#### Ejemplo 204

- 10 Obtención de la [4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral



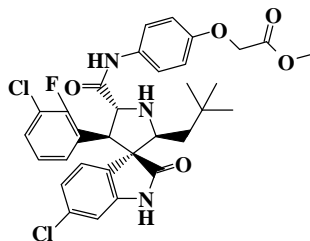
- 15 P.M. = 630,54  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_5$

A una solución de acetato de 2-(4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-2-metoxi-fenoxi)-etilo quiral (25 mg, 0,04 mmoles) en THF (1 ml) se le añade una solución acuosa (1 N) de NaOH (1 ml, 1 mmol). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentra la mezcla. Se diluye el residuo con agua y se extrae tres veces la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, salmuera, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía (EtOAc del 0 al 100% en diclorometano), obteniéndose la [4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 10 mg, 43%).

EM-HR ( $\text{ES}^+$ ) m/z calculado para el  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_5+\text{H} [(M+\text{H})^+]$  = 630,1933, hallado = 630,1934.

#### Ejemplo 205

- 30 Obtención del rac-(4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenoxi)-acetato de metilo

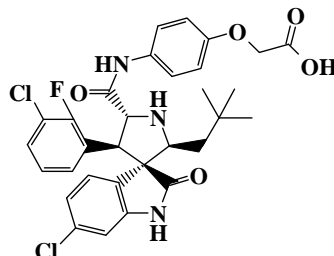


- 35 P.M. = 628,53  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_5$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (80 mg, 0,138 mmoles), con la diisopropiletilamina (89 mg, 0,69 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (80 mg, 0,34 mmoles) y después con el 2-(4-aminofenoxi)acetato de metilo (Aldrich, 27 mg, 0,153 mmoles), obteniéndose el rac-(4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenoxi)-acetato de metilo (51 mg, 59%). EM ( $\text{ES}^+$ ) m/z [(M+H)<sup>+</sup>]: 628.

## Ejemplo 206

Obtención del ácido rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-fenoxi]-acético



5

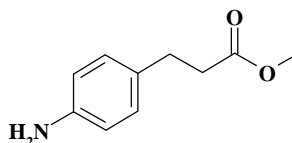
P.M. = 614,51  $C_{31}H_{30}Cl_2FN_3O_5$

10 A una solución del rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-fenoxi]-acetato de metilo (45 mg, 0,071 mmoles) en THF (3 ml) se le añade el LiOH monohidratado (13 mg, 0,30 mmoles) en agua (2 ml) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla con HCl 1N hasta pH ligeramente ácido, se diluye con acetato de etilo (80 ml), se lava con agua (2x15 ml), se seca con  $Na_2SO_4$  y se concentra, obteniéndose el ácido rac-

15 (4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-fenoxi]-acético en forma de sólido blanco (36 mg, 80%). EM ( $ES^+$ ) m/z [(M+H) $^+$ ]: 614.

## Ejemplo 207

Obtención del compuesto intermedio 3-(4-aminofenil)-propanoato de metilo



20

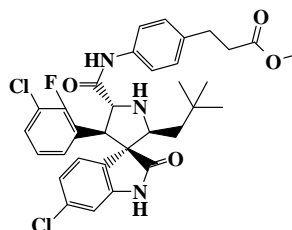
P.M. = 179,22  $C_{10}H_{13}NO_2$

25 Se añade por goteo el cloruro de tionilo (Aldrich, 4,08 g, 2,5 ml, 34,3 mmoles) al MeOH anhidro (10 ml) en un baño de agua-hielo-sal. Pasados 20 min se añade el ácido 3-(4-aminofenil)propiónico (Trans World Chemicals, 1,7 g, 10,3 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a t.amb. durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante resultante con vacío y se diluye el residuo con EtOAc, se lava con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ , agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con  $Na_2SO_4$  y se concentra con vacío, obteniéndose el 3-(4-aminofenil)propanoato de metilo (1,80 g, 98%).

30

## Ejemplo 208

Obtención del rac-3-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-fenil]-propionato de metilo



35

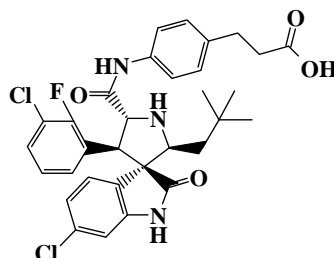
P.M. = 626,56  $C_{33}H_{34}Cl_2FN_3O_4$

40 De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (100 mg, 0,173 mmoles), con la diisopropiletilamina (112 mg, 0,863 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (106 mg, 0,446 mmoles), y después con el 3-(4-aminofenil)propanoato de metilo (31 mg, 0,173 mmoles), obteniéndose el rac-3-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-

oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-fenil)-propionato de metilo (108 mg, 56%). EM (ES<sup>+</sup>) m/z [(M+H)<sup>+</sup>]: 626

## Ejemplo 209

- 5 Obtención del ácido rac-3-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-fenil]-propiónico

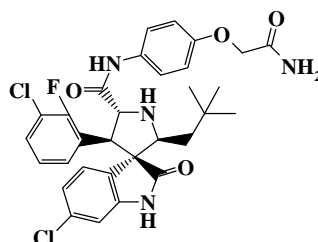


10 P.M. = 612,53 C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

A una solución del rac-3-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-fenil]-propionato de metilo (49 mg, 0,078 mmoles) en THF (3 ml) se le añade el LiOH monohidratado (14 mg, 0,326 mmoles) en agua (2 ml) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla con HCl 1N hasta pH ligeramente ácido, se diluye con acetato de etilo (80 ml), se lava con agua (2x15 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra, obteniéndose el ácido rac-3-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-fenil]-propiónico en forma de sólido blanco (35 mg, 73%). EM (ES<sup>+</sup>) m/z [(M+H)<sup>+</sup>]: 612

## Ejemplo 210

20 Obtención de la (4-carbamoilmetoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

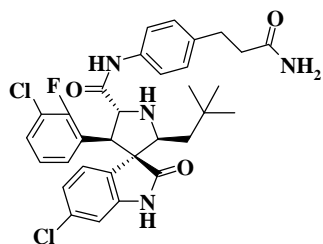


25 P.M. = 613,51 C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Se agita durante 20 min una mezcla del ácido rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-fenoxi)-acético, obtenido en el ejemplo 206 (23 mg, 0,037 mmoles), la N,N-diisopropil-etilamina (33 mg, 0,258 mmoles) y el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (Chem-Impex, 24 mg, 0,062 mmoles) en DMF (4 ml) y después se le añade el NH<sub>4</sub>Cl (6 mg, 0,099 mmoles). Se agita la mezcla durante 0,5 h, se diluye con EtOAc (70 ml), se lava con agua (10 ml), salmuera (15 ml) y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (EtOAc/hexano, de 25/75 a 95/5), obteniéndose la (4-carbamoilmetoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (9 mg, 40%). EM (ES<sup>+</sup>) m/z [(M+H)<sup>+</sup>]: 613

## Ejemplo 211

40 Obtención de [4-(2-carbamoil-etil)-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico

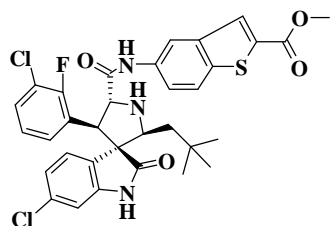


P.M. = 611,53  $C_{32}H_{33}Cl_2FN_4O_3$

- 5 Se agita durante 20 min una mezcla del ácido rac-3-(4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenil)-propiónico, obtenido en el ejemplo 209 (31 mg, 0,051 mmoles), la N,N-diisopropiletil-amina (45 mg, 0,344 mmoles) y el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU) (Chem-Impex, 32 mg, 0,084 mmoles) en DMF (4 ml) y después se le añade el  $NH_4Cl$  (9,5 mg, 0,176 mmoles). Se agita la mezcla durante 0,5 h, se diluye con EtOAc (70 ml), se lava con agua (10 ml), salmuera (15 ml) y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (EtOAc/hexano, de 25/75 a 100/0), obteniéndose la [4-(2-carbamoil-etil)-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco (9 mg, 40%). EM ( $ES^+$ ) m/z [(M+H) $^+$ ]: 611.

#### 15 Ejemplo 212

Obtención del rac-5-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo



20

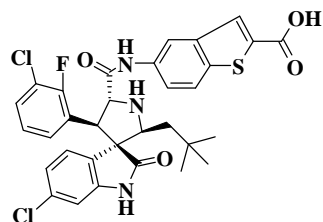
P.M. = 654,58  $C_{33}H_{30}Cl_2FN_3O_4S$

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (100 mg, 0,173 mmoles), con la diisopropiletilamina (111 mg, 0,86 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (106 mg, 0,446 mmoles), y después con el 5-amino-benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (Maybridge, 41 mg, 0,190 mmoles), obteniéndose el rac-5-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (49 mg, 43%). EM ( $ES^+$ ) m/z [(M+H) $^+$ ]: 654.

30

#### Ejemplo 213

Obtención del ácido rac-5-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico



35

P.M. = 640,57  $C_{32}H_{28}Cl_2FN_3O_4S$

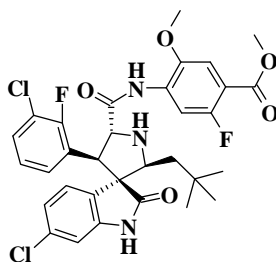
- 40 A una solución de- rac-5-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (42 mg, 0,065 mmoles) en THF (3 ml) se le añade el LiOH monohidratado (11 mg, 0,26 mmoles) en agua (2 ml) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla con HCl 1N hasta pH ligeramente ácido, se

diluye con acetato de etilo (80 ml), se lava con agua (2x15 ml), se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra, obteniéndose el ácido *rac*-5-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico en forma de sólido blanco (41 mg, 100%). EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  [(M+H) $^+$ ]: 640.

5

## Ejemplo 214

Obtención del *rac*-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-fluor-5-metoxi-benzoato de metilo



10

P.M. = 646,51  $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$

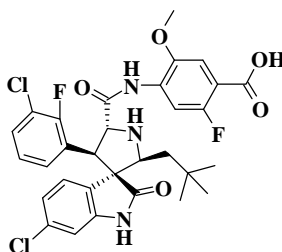
De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido *rac*-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (150 mg, 0,259 mmoles), con la diisopropiletilamina (171 mg, 1,32 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (155 mg, 0,656 mmoles) y después con el 4-amino-2-fluor-5-metoxibenzoato de metilo (Aldrich, 55 mg, 0,274 mmoles), obteniéndose el *rac*-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-fluor-5-metoxi-benzoato de metilo (40 mg, 24%). EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  [(M+H) $^+$ ]: 646.

20

## Ejemplo 215

Obtención del ácido *rac*-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-fluor-5-metoxi-benzoico

25



P.M. = 632,48  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$

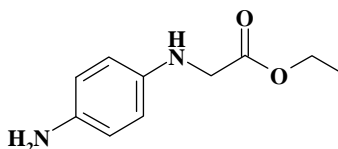
A una solución del *rac*-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-fluor-5-metoxi-benzoato de metilo (36 mg, 0,056 mmoles) en THF (3 ml) se le añade el LiOH monohidratado (11 mg, 0,26 mmoles) en agua (2 ml) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla con HCl 1N hasta pH ligeramente ácido, se diluye con acetato de etilo (80 ml), se lava con agua (2x15 ml), se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra, obteniéndose el ácido *rac*-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-fluor-5-metoxi-benzoico en forma de sólido blanco (33 mg, 92%). EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  [(M+H) $^+$ ]: 632.

35

## Ejemplo 216

Obtención del compuesto intermedio 3-(4-aminofenil)-propanoato de metilo

40



P.M. = 194,24 C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Paso A

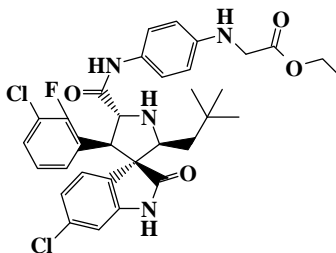
5 A una solución de la N-Boc-1,4-fenileno-diamina (Aldrich, 1,00 g, 4,82 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml) se le añade la N,N-diisopropiletilamina (1,26 g, 9,76 mmoles) y el bromoacetato de etilo (Aldrich, 813 mg, 4,87 mmoles). Se mantiene la mezcla en agitación a t.amb. durante una noche, se recoge en EtOAc (300 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra con vacío, obteniéndose el 2-(4-(tert-butoxicarbonilamino)fenilamino)acetato de etilo en forma de aceite ligeramente marrón (1,33 g, 94%).

Paso B

15 Se trata una solución del 2-(4-(tert-butoxicarbonil-amino)fenilamino)acetato de etilo (772 mg, 2,62 mmoles) en diclorometano (14 ml) con TFA (7 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1,5 h. Se concentra la mezcla resultante con vacío, se trata el residuo con EtOAc (200 ml), se lava con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, salmuera, se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra con vacío, obteniéndose el 2-(4-aminofenilamino)acetato de etilo en forma de aceite marrón (483 mg, 94%).

Ejemplo 217

20 Obtención del rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-fenilamino)-acetato de etilo

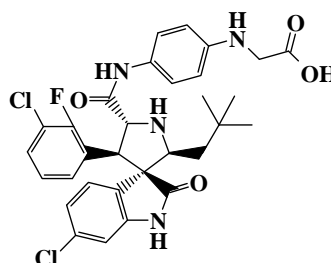


25 P.M. = 641,58 C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoroacetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (100 mg, 0,173 mmoles), con la diisopropiletilamina (89 mg, 0,690 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (Alfa Aesar, 106 mg, 0,446 mmoles) y después con el 2-(4-aminofenilamino)acetato de etilo (35 mg, 0,181 mmoles), obteniéndose el rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-fenilamino)-acetato de etilo (33 mg, 29%). EM (ES<sup>+</sup>) m/z [(M+H)<sup>+</sup>]: 641.

Ejemplo 218

Obtención del ácido rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-fenilamino)-acético



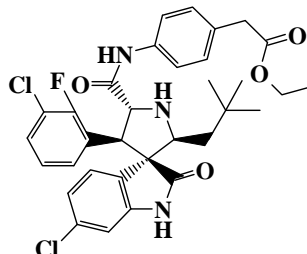
40 P.M. = 613,51 C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

A una solución del rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-fenilamino)-acetato de etilo (28 mg, 0,043 mmoles) en THF (3 ml) se le añade el LiOH monohidratado (9 mg, 0,199 mmoles) en agua (1,5 ml) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla con HCl 1N hasta pH ligeramente ácido, se diluye con acetato de etilo (80 ml), se lava con agua (2x15 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra, obteniéndose el ácido rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-

pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenilamino)-acético en forma de sólido blanco (25 mg, 97%). EM (ES<sup>+</sup>) m/z [(M+H)<sup>+</sup>]: 613.

## Ejemplo 219

- 5 Obtención del rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenil]-acetato de etilo

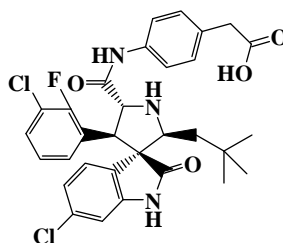


10 P.M. = 626,56 C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

De manera similar al método descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar el trifluoracetato del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, obtenido en el ejemplo 4 (120 mg, 0,257 mmoles), con la diisopropiletilamina (207 mg, 1,60 mmoles), el cloruro difenilfosfínico (146 mg, 0,618 mmoles) y después con el 2-(4-aminofenil)acetato de etilo (56 mg, 0,315 mmoles), obteniéndose el rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenil]-acetato de etilo (57 mg, 47%). EM (ES<sup>+</sup>) m/z [(M+H)<sup>+</sup>]: 626.

## Ejemplo 220

20 Obtención del ácido rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenil]-acético



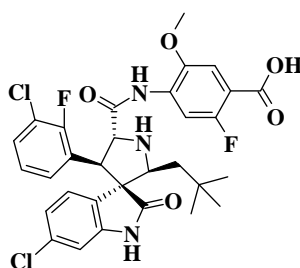
25 P.M. = 598,49 C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

A una solución del rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenil]-acetato de etilo (52 mg, 0,083 mmoles) en THF (3 ml) se le añade el LiOH monohidratado (15 mg, 0,35 mmoles) en agua (1,5 ml) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a t.amb. durante una noche. Se trata la mezcla con HCl 1N hasta pH ligeramente ácido, se diluye con acetato de etilo (80 ml), se lava con agua (2x15 ml), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra, obteniéndose el ácido rac-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenil]-acético en forma de sólido blanco (47 mg, 95%). EM (ES<sup>+</sup>) m/z [(M+H)<sup>+</sup>]: 598.

## Ejemplo 221

35 Obtención del ácido 4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-2-fluor-5-metoxi-benzoico quiral



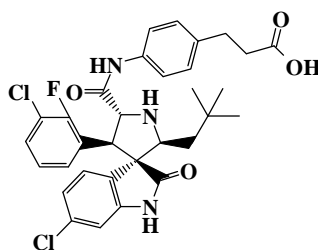


P.M. = 632,48  $C_{31}H_{29}Cl_2F_2N_3O_5$

- 5 Se separa el ácido rac-4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-fluor-5-metoxi-benzoico obtenido en el ejemplo 215 por cromatografía SFC (Waters/Thar Multi-Gram II, Kromasil 5-CelluCoat OD 3x25 cm, 35°C a 100 bares, eluyendo con metanol al 40% en dióxido de carbono), obteniéndose el ácido 4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-fluor-5-metoxi-benzoico quiral, EM (ES<sup>+</sup>) m/z [(M+H)<sup>+</sup>]: 632 y el ácido 4-[[[(2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-2-fluor-5-metoxi-benzoico. EM (ES<sup>+</sup>) m/z [(M+H)<sup>+</sup>]: 632.

#### Ejemplo 222

- 15 Obtención del ácido 3-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-fenil]-propiónico quiral

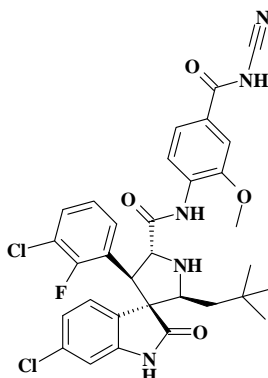


20 P.M. = 612,52  $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_4$

- Se separa el ácido rac-3-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-fenil]-propiónico por cromatografía SFC (Waters/Thar Multi-Gram II, Kromasil 5-CelluCoat OD 3x25 cm., 35°C a 100 bares, eluyendo con metanol al 40% en dióxido de carbono), obteniéndose el ácido 3-(4-[[[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-fenil]-propiónico quiral, EM (ES<sup>+</sup>) m/z [(M+H)<sup>+</sup>]: 612, y el ácido 3-(4-[[[(2'R,3'S,4'R,5'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino]-fenil]-propiónico quiral. EM (ES<sup>+</sup>) m/z [(M+H)<sup>+</sup>]: 612.

#### Ejemplo 223

- 30 Obtención de la (2'S,3R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluorfenil)-N-(4-(cianocarbamoil)-2-metoxifenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxoespiro[indolina-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxamida quiral



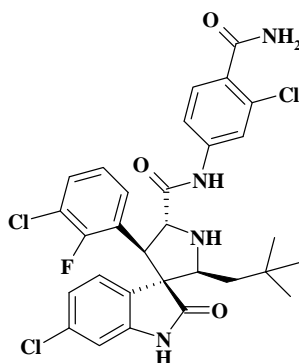
35

P.M. = 638,53 C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

A una solución agitada del trifluoracetato del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral obtenido en el ejemplo 136 (130 mg, 0,212 mmoles) en DCM (4 ml), se le añaden sucesivamente el HATU (89 mg, 0,233 mmoles) y la DIPEA (30 mg, 0,233 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 5 min. Después se le añade la cianamida (Aldrich, 60 mg) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se introduce la mezcla en la parte superior de una columna de gel de sílice y se eluye con MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose un sólido blanco; 46 mg; 42%. LCEM (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] = 638, hallado = 638.

#### Ejemplo 224

Obtención de la (4-carbamoil-3-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico



P.M. = 617,93 C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

De manera similar a los métodos descritos en el ejemplo 16 y ejemplo 22, se hidroliza el rac-2-cloro-4'-{[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino}-benzoato de metilo obtenido en el ejemplo 24 (78 mg, 0,12 mmoles) con NaOH acuoso en metanol y tetrahidrofurano a 78°C, obteniéndose el ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (50 mg, 66%), y después se hace reaccionar el ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico (30 mg, 0,049 mmoles) con el EDCI (19 mg, 0,097 mmoles), el HOBt (13 mg, 0,097 mmoles), la trietilamina (9,8 mg, 0,097 mmoles) y NH<sub>4</sub>Cl (26 mg, 0,49 mmoles) a 80°C, obteniéndose la (4-carbamoil-3-cloro-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico en forma de sólido blanco mate (rendimiento = 35 mg, 64%).

EM-HR (ES<sup>+</sup>) m/z calculado para el C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>3</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> + H [(M+H)<sup>+</sup>] = 617,1284, hallado: 617,1281.

#### Ejemplo 225

Ensayo de actividad "in vitro"

Se mide la capacidad de los compuestos para inhibir la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 mediante un ensayo HTRF (homogeneous time-resolved fluorescence), en el que la MDMD2 marcada con GST recombinante se fija sobre un péptido que se asemeja a la región de la p53 que interacciona con la MDM2. La fijación de la proteína GST-MDM2 y el péptido p53 (biotinilado en su extremo N) se registra mediante la transferencia FRET (fluorescence resonance energy transfer) entre el anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) y la alofocianina (APC) conjugada con estreptavidina.

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

## ES 2 543 468 T3

Los datos de actividad de algunos de los compuestos descritos en los ejemplos, expresada en forma de IC<sub>50</sub>: bsa: 0,02%, son los siguientes:

Ejemplo nº	IC <sub>50</sub> : bsa: 0,02%	Ejemplo nº	IC <sub>50</sub> : bsa: 0,02%
5	0,016	115	0,006
6	0,011	116	0,015
7	0,014	117	0,007
8	0,007	118	0,011
9	0,004	119	0,007
10	0,013	122	0,013
11	0,013	123	0,006
12	0,006	124	0,015
13	0,019	125	0,007
14	0,022	126	0,029
15	0,013	127	0,012
16	0,01	129	0,01
17	0,004	130	0,011
20	0,007	131	0,014
21	0,019	134	0,005
22	0,011	137	0,005
23	0,005	138	0,013
25	0,02	143	0,015
26	0,006	144	0,019
27	0,017	146	0,014
30	0,014	147	0,011
31	0,017	148	0,005
32	0,017	150	0,015
33	0,013	151	0,013
34	0,018	152	0,011
35	0,005	153	0,008
36	0,018	154	0,004
37	>10	155	0,013
42	0,014	157	0,01
44	0,01	159	0,014
48	0,016	160	0,005
49	0,013	161	0,004
50	0,006	162	0,019
51	0,02	164	0,018
52	0,012	166	0,025
53	0,011	167	0,01
54	0,007	169	0,011
55	0,013	170	0,007
56	0,019	171	0,006
58	0,023	175	0,04
59	0,014	176	0,018
60	0,005	177	0,021
64	0,034	178	0,015
65A	0,009	179	0,039
65B	0,006	181	0,006
66	0,014	182	0,017
67	0,01	183	0,007
72	0,022	185	0,016
73	0,011	187	0,015
74	0,006	188	0,008
75	0,02	192	0,007
76	0,011	194	0,055
77	0,005	195	0,015
79	0,013	196	0,05
83	0,034	197	0,051
84	0,015	198	0,012
88	0,013	206	0,006
89	0,013	209	0,004
94	0,012	210	0,015
98	0,018	211	0,015
99	0,018	212	0,018
104	0,012	213	0,014

# ES 2 543 468 T3

Ejemplo nº	IC <sub>50</sub> : bsa: 0,02%	Ejemplo nº	IC <sub>50</sub> : bsa: 0,02%
105	0,013	214	0,02
106	0,009	215	0,011
107	0,017	217	0,013
108	0,009	218	0,016
109	0,011	219	0,013
110	0,011	220	0,015
111	0,005	221	0,005
112	0,015	222	0,005
113	0,009	223	0,007
114	0,012		



(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico y  
(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-  
2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral,  
5 [4-(2-hidroxi-acetil)-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-  
2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-  
propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
(4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-2-  
10 oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
(4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-fluor-  
2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
(4-carbamoil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-  
dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral,  
15 rac-3-[[2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-  
pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-benzoato de metilo,  
ácido rac-3-[[2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-  
3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-benzoico,  
(3-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-  
20 1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
(3-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-  
1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
(4-dimetilcarbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-  
2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
25 (4-dimetilcarbamoil-fenil)-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-  
oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral,  
(4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-  
dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
(4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-  
30 1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
(4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-  
dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
(4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-bromo-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-  
oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
35 (4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-  
dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
(4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-  
oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
acetato de rac-3-[(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-5'-(4-ciano-fenilcarbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-  
40 espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-2'-il]-2,2-dimetil-propilo,  
(4-ciano-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-2-  
oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
(4-carbamoil-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(3-hidroxi-2,2-dimetil-  
propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
45 rac-4-[[2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-  
5'-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de metilo,  
ácido rac-4-[[2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-  
pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico,  
rac-4-[[2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-  
50 pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de metilo,  
ácido rac-4-[[2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-  
3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico,  
ácido 4-[[2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-  
pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico quiral,  
55 (4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-5-  
fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
(4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-  
propil)-5-fluor-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
(4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-  
60 oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
(4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'R,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-  
propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
(4-ciano-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-propil)-  
2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,  
65 (4-carbamoil-2-metoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-4'-(3-bromo-2-fluor-fenil)-6-cloro-2'-(2,2-dimetil-  
propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,







- acetato de 2-(4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-2-metoxi-fenoxi)-etilo quiral, [4-(2-hidroxi-etoxi)-3-metoxi-fenil]-amida del ácido (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico quiral,
- 5 rac-(4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenoxi)-acetato de metilo, ácido rac-(4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenoxi)-acético,
- 10 rac-3-(4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenil)-propionato de metilo, ácido rac-3-(4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenil)-propiónico y (4-carbamoilmetoxi-fenil)-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico,
- 15 [4-(2-carbamoil-etil)-fenil]-amida del ácido rac-(2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxílico, rac-5-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo, ácido rac-5-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico,
- 20 rac-4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-2-fluor-5-metoxi-benzoato de metilo, ácido rac-4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-2-fluor-5-metoxi-benzoico,
- 25 rac-(4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenilamino)-acetato de etilo, ácido rac-(4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenilamino)-acético,
- 30 rac-(4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenil)-acetato de etilo, ácido rac-(4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenil)-acético, ácido 4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-2-fluor-5-metoxi-benzoico quiral,
- 35 ácido 3-(4-((2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxo-1,2-dihidro-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carbonil]-amino)-fenil)-propiónico quiral y (2'S,3'R,4'S,5'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-2-fluor-fenil)-N-(4-(cianocarbamoil)-2-metoxifenil)-2'-(2,2-dimetil-propil)-2-oxoespiro[indol-3,3'-pirrolidina]-5'-carboxamida quiral.
- 40 2. Una composición farmacéutica que como ingrediente activo contiene un compuesto según la reivindicación 1, o una sal o un enantiómero farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 45 3. Un compuesto según la reivindicación 1 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.
4. Un compuesto según la reivindicación 1, para uso en un método para el tratamiento o la profilaxis del cáncer, con preferencia de tumores sólidos.