

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 302**

51 Int. Cl.:

C07D 491/20 (2006.01)
C07D 495/20 (2006.01)
C07D 498/20 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
C07D 513/20 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2009 E 09740589 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015 EP 2350090**

54 Título: **Compuestos de espiro-oxindol y su uso como agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

17.10.2008 US 106464 P

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

22.09.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHAFEEV, MIKHAIL;
CHOWDHURY, SULTAN;
FRASER, LAUREN;
FU, JIANMIN;
LANGILLE, JONATHAN;
LIU, SHIFENG;
SUN, JIANYU;
SUN, SHAOYI;
SVIRIDOV, SERGUEI;
WOOD, MARK;
ZENOVA, ALLA;
JIA, QI;
CADIEUX, JEAN-JACQUES;
GAUTHIER, SIMON J.;
DOUGLAS, AMY FRANCES;
HSIEH, TOM;
CHAKKA, NAGASREE y
CIKOJEVIC, ZORAN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 546 302 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de espiro-oxindol y su uso como agentes terapéuticos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de espiro-oxindol y composiciones farmacéuticas, que comprenden los compuestos y procedimientos de uso de los compuestos y las composiciones farmacéuticas en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por los canales de sodio, como el dolor, así como otras enfermedades y afecciones asociadas a la mediación de los canales de sodio.

Antecedentes de la invención

10 Los canales de sodio dependientes de voltaje, proteínas transmembrana que inician los potenciales de acción en nervios, músculos y otras células eléctricamente excitables, son un componente necesario de las sensaciones, las emociones, los pensamientos y los movimientos normales (Catterall, W.A., Nature (2001), Vol. 409, pp. 988-990). Estos canales consisten en una subunidad alfa altamente procesada que se asocia con subunidades beta auxiliares. La subunidad alfa, que da lugar a la formación de poros, es suficiente para la función de los canales, pero la cinética y la dependencia de la activación/inactivación de canales (*gating*) están parcialmente modificadas por las subunidades beta (Goldin et al., Neuron (2000), Vol. 28, pp. 365-368). Cada subunidad alfa contiene cuatro dominios homólogos, I a IV, cada uno de los cuales contiene 6 segmentos transmembrana. La subunidad alfa del canal de sodio, que forma el poro conductor de iones y contiene sensores de voltaje que regulan la conducción de iones de sodio, tiene una masa molecular relativa de 260.000. El registro electrofisiológico, la purificación bioquímica y la clonación molecular han identificado diez subunidades alfa del canal de sodio y cuatro subunidades beta diferentes (Yu, F.H., et al., Sci. STKE (2004), 253; y Yu, F.H., et al., Neurosci. (2003), 20:7577-85).

15 Las características de los canales de sodio incluyen la activación y la inactivación rápida cuando se despolariza el voltaje a través de la membrana plasmática de una célula excitable (*gating* dependiente del voltaje) y la conducción eficiente y selectiva de iones de sodio a través de poros conductores intrínsecos a la estructura de la proteína (Sato, C., et al., Nature (2001), 409:1047-1051). A potenciales de membrana negativos o hiperpolarizados, los canales de sodio están cerrados. Tras la despolarización de la membrana, los canales de sodio se abren rápidamente y luego se inactivan. Los canales solamente conducen corrientes en el estado abierto y, una vez inactivados, tienen que volver al estado de reposo, favorecido por la hiperpolarización de la membrana, antes de que puedan abrirse nuevamente. Los diferentes subtipos de canales de sodio varían en función del intervalo de voltaje con el que se activan e inactivan, así como de su cinética de activación e inactivación.

20 La familia de las proteínas de los canales de sodio se ha estudiado extensamente, y se ha demostrado que dichos canales participan de una serie de funciones vitales del cuerpo. La investigación en esta área ha identificado variantes de las subunidades alfa, que dan lugar a importantes cambios en la función y las actividades de los canales, que, en última instancia, pueden conducir a importantes condiciones fisiopatológicas. A partir de su función, se considera que esta familia de proteínas constituye los principales puntos de intervención terapéutica. Los canales Nav1.1 y Nav1.2 se encuentran abundantemente expresados en el cerebro (Raymond, C.K., et al., J. Biol. Chem. (2004), 279(44):46234-41) y son vitales para la función normal del cerebro. En los humanos, las mutaciones en los canales Nav1.1 y Nav1.2 producen estados epilépticos graves y, en algunos casos, el deterioro mental (Rhodes, T.H., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101(30):11147-52; Kamiya, K., et al., J. Biol. Chem. (2004), 24(11): 2690-8; Pereira, S., et al., Neurology (2004), 63(1):191-2). Por lo tanto, se ha considerado que ambos canales constituyen objetivos validados para el tratamiento de la epilepsia (véase la publicación PCT No. WO 01/38564).

25 El canal Nav1.3 se encuentra abundantemente expresado en el cuerpo (Raymond, C.K., et al., *op. cit.*). Se ha demostrado que su expresión aumenta en las neuronas sensoriales del asta dorsal de ratas después de una lesión del sistema nervioso (Hains, B.D., et al., J. Neurosci. (2003), 23(26):8881-92). Muchos expertos han considerado que el canal Nav1.3 es un objetivo adecuado para la terapia del dolor (Lai, J., et al., Curr. Opin. Neurobiol. (2003), (3):291-72003; Wood, J.N., et al., J. Neurobiol. (2004), 61(1):55-71; Chung, J.M., et al., Novartis Found Symp. (2004), 261:19-27; discussion 27-31, 47-54).

30 La expresión del canal Nav1.4 se limita esencialmente a los músculos (Raymond, C.K., et al., *op. cit.*). Se ha demostrado que las mutaciones en este gen tienen efectos profundos en la función muscular, incluso parálisis (Tamaoka A., Intern. Med. (2003), (9):769-70). Por lo tanto, se puede considerar que este canal constituye un objetivo para el tratamiento de la contractilidad anormal, el espasmo o la parálisis muscular.

35 El canal de sodio cardíaco, Nav1.5, se expresa principalmente en los ventrículos y las aurículas del corazón (Raymond, C.K., et al., *op. cit.*) y se puede encontrar en el nodo sinovial, el nodo ventricular y, posiblemente, las células de Purkinje. El recorrido ascendente rápido del potencial de acción cardíaca y la conducción rápida del impulso a través del tejido cardíaco se debe a la apertura del canal Nav1.5. Por lo tanto, el canal Nav1.5 es fundamental para la génesis de las arritmias cardíacas. Las mutaciones en el canal Nav1.5 humano resultan en síndromes arrítmicos múltiples, incluso, por ejemplo, el síndrome de intervalo QT3 prolongado (LQT3), el síndrome de Brugada (BS), defecto congénito en el sistema de conducción cardíaca, el síndrome de muerte súbita nocturna inesperada (SUNDS) y el síndrome de muerte súbita del lactante (SIDS) (Liu, H. et al., Am. J. Pharmacogenomics

(2003), 3(3):173-9). La terapia con bloqueadores de canales de sodio ha sido muy utilizada en el tratamiento de las arritmias cardíacas. El primer fármaco anti arrítmico, la quinidina, descubierto en 1914, se clasifica como un bloqueador de canales de sodio.

5 El canal Nav1.6 codifica un canal de sodio dependiente del voltaje abundante, ampliamente distribuido, que se encuentra en los sistemas nerviosos central y periférico, agrupado en los nodos de Ranvier de los axones neuronales (Caldwell, J.H., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000), 97(10): 5616-20). Aunque no se han detectado mutaciones en seres humanos, se cree que el canal Nav1.6 participa en la manifestación de los síntomas asociados con la esclerosis múltiple. Asimismo, se considera que dicho canal constituye un objetivo para el tratamiento de esta enfermedad (Craner, M.J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101(21):8168-73).

10 El canal Nav1.7 se clonó primero a partir de la línea celular del feocromocitoma PC12 (Toledo-Aral, J. J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1997), 94:1527-1532). Su presencia en niveles elevados en los conos de crecimiento de neuronas de pequeño diámetro sugirió que podría participar en la transmisión de información nociceptiva. Aunque esto ha sido cuestionado por los expertos en la materia, ya que el canal Nav1.7 también se expresa en las células neuroendocrinas asociadas con el sistema autonómico (Klugbauer, N., et al., EMBO J. (1995), 14(6):1084-90) y, en consecuencia, ha estado implicado en procesos autonómicos. El rol implícito que desempeña en las funciones autonómicas se demostró mediante la generación de mutantes sin Nav1.7; la supresión del Nav1.7 en todas las neuronas sensoriales y simpáticas resultó en un fenotipo perinatal. (Nassar, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101(34):12706-11.). Por el contrario, al suprimir la expresión de Nav1.7 en un subconjunto de neuronas sensoriales, que son predominantemente nociceptivas, se demostró que desempeña un rol en los mecanismos del dolor (Nassar, et al., *op. cit.*). El descubrimiento en virtud del cual se ha demostrado que dos cuadros de dolor congénitos humanos, como la eritemalgia primaria y el dolor rectal familiar, están íntimamente ligados con el canal Nav1.7 brinda mayor soporte a los bloqueadores de Nav1.7, activos en un subconjunto de neuronas (Yang, Y., et al., J. Med. Genet. (2004), 41(3):171-4).

25 La expresión del canal Nav1.8 se limita esencialmente a los ganglios de la raíz dorsal (DRG) (Raymond, C.K., et al., *op. cit.*). No existen mutaciones humanas identificadas para el canal Nav1.8. Sin embargo, los ratones mutantes, que carecen del canal Nav1.8 eran viables, fértiles y normales en apariencia. La analgesia pronunciada a estímulos mecánicos nocivos, los pequeños déficits en la detección de estímulos térmicos nocivos y el retardo en el desarrollo de hiperalgesia inflamatoria sugirieron a los investigadores que el canal Nav1.8 desempeña un rol importante en la señalización del dolor (Akopian, A. N., et al., Nat. Neurosci. (1999), 2(6): 541-8). El bloqueo de este canal está ampliamente aceptado como un posible tratamiento del dolor (Lai, J., et al., *op. cit.*; Wood, J.N., et al., *op. cit.*; Chung, J.M., et al., *op. cit.*). La publicación PCT No. WO03/037274A2 describe pirazolamidas y sulfonamidas para el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central o periférico, particularmente dolor y dolor crónico, mediante el bloqueo de los canales de sodio asociados con la aparición o recurrencia de las afecciones indicadas. La publicación PCT No. WO03/037274A2 describe piperidinas para el tratamiento de afecciones del sistema nervioso central o periférico, particularmente dolor y dolor crónico, mediante el bloqueo de los canales de sodio asociados con la aparición o recurrencia de las afecciones indicadas. Los compuestos, las composiciones y los procedimientos de estas invenciones son de uso particular para el tratamiento del dolor inflamatorio o neuropático por la inhibición del flujo de iones a través de un canal que incluye una subunidad PN3 (Nav1.8).

40 Se demostró que la tetrodotoxina insensible, canales de sodio periféricos Nav1.9, divulgados por Dib-Hajj, S.D., et al. (véase Dib-Hajj, S.D., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998), 95(15):8963-8) reside únicamente en los ganglios de la raíz dorsal. Se ha demostrado que el canal Nav1.9 subyace a la despolarización y excitación evocadas por neurotrofina (BDNF) y es el único integrante de la superfamilia de canales de sodio dependientes de voltaje que ha probado estar mediado por un ligando (Blum, R., Kafitz, K.W., Konnerth, A., Nature (2002), 419 (6908):687-93). El patrón de expresión limitada de este canal lo ha convertido en un posible objetivo para el tratamiento del dolor (Lai, J., et al., *op. cit.*; Wood, J.N., et al., *op. cit.*; Chung, J.M., et al., *op. cit.*).

50 NaX es un canal de sodio putativo, que no ha demostrado estar activado/desactivado por voltaje. Además de la expresión en el pulmón, corazón, ganglios de la raíz dorsal y las células de Schwann del sistema nervioso periférico, el canal NaX se encuentra en neuronas y células endodermarias en áreas restringidas del SNC, en particular, en los órganos circunventriculares, que están involucrados la homeostasis de los fluidos corporales (Watanabe, E., et al., J. Neurosci. (2000), 20(20):7743-51). Los ratones que carecen de NaX mostraron ingestas anormales de solución salina hipertónica en condiciones de reducción tanto de agua como de sal. Estos hallazgos sugieren que el canal NaX desempeña un rol importante en la detección central de nivel de sodio de fluido corporal y la regulación del comportamiento de ingesta de sal. Su patrón de expresión y función lo sugieren como un objetivo para el tratamiento de la fibrosis quística y otras enfermedades relacionadas con la regulación de la sal.

55 Los estudios en los que se utiliza el bloqueador de canal de sodio tetrodotoxina (TTX) para disminuir la actividad de las neuronas en determinadas regiones del cerebro indican su uso potencial en el tratamiento de la adicción. Los estímulos asociados con la droga eliminan el deseo por la droga y las recaídas en los adictos y la conducta de búsqueda de droga en las ratas. La integridad funcional de la amígdala basolateral (BLA) es necesaria para el restablecimiento de la conducta de búsqueda de cocaína eliminada por estímulos condicionados por la cocaína, pero no por la cocaína en sí misma. La BLA desempeña un rol similar en el restablecimiento de la conducta de búsqueda de heroína. Inactivación de la BLA inducida por TTX en el restablecimiento condicionado y activado por heroína del

comportamiento de búsqueda de heroína extinguido en un modelo de rata (Fuchs, R.A. and See, R.E., *Psychopharmacology* (2002) 160(4):425-33).

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

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

Tratamiento del dolor agudo y crónico

La terapia farmacológica es la base del tratamiento para el dolor agudo y crónico en todas las edades, incluso en recién nacidos, bebés y niños. La Sociedad Estadounidense del Dolor califica los medicamentos para el dolor en tres categorías principales: 1) analgésicos no opioides, como el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluso salicilatos (p.ej. aspirinas); 2) analgésicos opioides y 3) coanalgésicos.

Los analgésicos no opioides, como el paracetamol y los AINES son útiles para el tratamiento del dolor agudo y crónico debido a una serie de causas, incluso cirugía, trauma, artritis y cáncer. Los AINES están indicados para el dolor que implica inflamación, ya que el paracetamol carece de actividad antiinflamatoria. Los opioides tampoco tienen actividad antiinflamatoria. Todos los AINES inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX), con lo cual se inhibe la síntesis de prostaglandinas y se reduce la respuesta inflamatoria al dolor. Existen al menos dos isoformas de COX, COX-1 y COX-2. Los inhibidores de la COX no selectivos más comunes incluyen ibuprofeno y naproxeno. Se cree que la inhibición de la COX-1, que se encuentra en las plaquetas, el tracto GI, los riñones y la mayoría de los otros tejidos humanos, está asociada con efectos adversos, como sangrado gastrointestinal. El desarrollo de AINES selectivos de la COX-2, como Celecoxib, Valdecoxib y Rofecoxib, tiene los beneficios de los AINES no selectivos con perfiles de efectos adversos reducidos en el intestino y el riñón. Sin embargo, la evidencia sugiere ahora que el uso crónico de ciertos inhibidores selectivos de la COX-2 puede resultar en un aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares.

La Sociedad Estadounidense del Dolor recomienda el uso de analgésicos opioides sobre la base de antecedentes de dolor y físicos, que incluye la evaluación del dolor repetido. Debido a las grandes perfiles de efectos adversos asociados con el consumo de opiáceos, la terapia debería incluir un diagnóstico, un plan de tratamiento interdisciplinario integrado y un monitoreo continuo de pacientes apropiado. Se recomienda además que los opioides se añadan a los no opioides para controlar el dolor agudo y el dolor relacionado con el cáncer que no responden a los no opioides únicamente. Los analgésicos opioides actúan como agonistas a receptores específicos de los tipos μ y κ en el sistema nervioso central y periférico. En función del opioide y su formulación o modo de administración, puede ser de mayor o menor duración. Todos los analgésicos opioides conllevan un riesgo de causar depresión respiratoria, la insuficiencia hepática, adicción y dependencia y, por lo tanto, no son ideales para el uso a largo plazo ni para el tratamiento del dolor crónico.

Otras clases de medicamentos pueden aumentar los efectos de los opioides o AINES, tener actividad analgésica independiente en ciertas situaciones o contrarrestar los efectos secundarios de los analgésicos. Independientemente de cuál de estas acciones tenga el medicamento, se denominan colectivamente "coanalgésicos". Los siguientes medicamentos se utilizan en la clínica como terapias adyuvantes o, de manera individual, en el tratamiento del dolor: antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos, anestésicos locales, glucocorticoides, relajantes musculares, agentes antiespasmódicos antihistamínicos, benzodiazepinas, cafeína, agentes tópicos (por ejemplo, la capsaicina), dextroanfetamina y fenotiazina. Los medicamentos antiepilépticos, en particular, han tenido cierto éxito en el tratamiento del dolor. Por ejemplo, la Gabapentina, que no tiene un objetivo terapéutico confirmado, se indica para el dolor neuropático. Otros ensayos clínicos están tratando de establecer que el dolor neuropático central puede responder a bloqueadores de los canales de iones, como bloqueadores de canales de calcio, sodio y NMDA (N-metil-D-aspartato). Actualmente se están desarrollando agentes bloqueadores del canal NMDA de baja afinidad para el tratamiento del dolor neuropático. La bibliografía proporciona evidencia sustancial electrofisiológica preclínica para sustentar la utilización de antagonistas de NMDA en el tratamiento del dolor neuropático. Estos agentes también

pueden encontrar uso en el control del dolor luego de que tiene lugar la tolerancia a la analgesia opioide, en particular, en pacientes con cáncer.

5 Los analgésicos sistémicos, como los AINES y los opioides, deben distinguirse de los agentes terapéuticos, que son útiles solo como analgésicos/anestésicos locales. Los analgésicos locales reconocidos, como la lidocaína y la xilocaína, son bloqueadores de canales iónicos no selectivos, que pueden ser fatales cuando se administran sistémicamente. En Madge, D. et al., J. Med. Chem. (2001), 44(2):115-37 se proporciona una buena descripción de bloqueadores de canales de sodio no selectivos.

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

Papel de los canales de sodio en el dolor

15 Los canales de sodio desempeñan una serie de roles diversos en el mantenimiento de los estados normales y patológicos, incluso el rol reconocido desde hace tiempo, que desempeñan los canales de sodio dependientes del voltaje en la generación de actividad neuronal anormal y el dolor neuropático o patológico (Chung, J.M. *et al.*, *op. cit.*). El daño a los nervios periféricos después de un traumatismo o enfermedad puede dar lugar a cambios en la actividad de los canales de sodio y el desarrollo de actividad anormal aferente, incluso descargas ectópicas de las neuronas aferentes axotomizadas, y actividad espontánea de los nociceptores intactos sensibilizados. Estos cambios pueden producir hipersensibilidad anormal prolongada a estímulos normalmente inocuos o alodinia. Los ejemplos de dolor neuropático incluyen, a modo no taxativo, la neuralgia posherpética, la neuralgia trigeminal, la neuropatía diabética, el dolor de espalda inferior crónico, el dolor de miembro fantasma y dolor resultante del cáncer y la quimioterapia, el dolor pélvico crónico, el síndrome de dolor regional complejo y neuralgias relacionadas.

25 Ha habido un cierto grado de éxito en el tratamiento de los síntomas de dolor neuropático mediante el uso de medicamentos, como la gabapentina y, más recientemente, la pregabalina, como tratamientos de primera línea a corto plazo. Sin embargo, la farmacoterapia para el dolor neuropático ha tenido en general un éxito limitado, con poca respuesta a los medicamentos para reducir el dolor comúnmente utilizados, como los AINES y los opiáceos. En consecuencia, aún existe una necesidad considerable de explorar modalidades de tratamiento novedosas.

30 Sigue habiendo un número limitado de bloqueadores de canales de sodio potentes eficaces con un mínimo de efectos adversos en la clínica. También hay una necesidad médica no satisfecha de encontrar un tratamiento para el dolor neuropático y otros estados patológicos asociados con canales de sodio de manera efectiva y sin efectos secundarios adversos. La presente invención proporciona procedimientos para satisfacer estas necesidades críticas.

WO 2006 se refiere a compuestos de espiro-oxindol para el tratamiento de enfermedades mediadas por sodio, como el dolor.

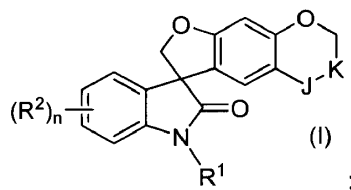
35 WO 2008 describo compuestos de espiro-oxindol para el tratamiento de la hipercolesterolemia, la hiperplasia prostática benigna, el prurito y el cáncer.

Sumario de la invención

40 La presente invención se refiere a compuestos espiro-oxindol y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o dolencias mediadas por el canal de sodio, como dolor, según las reivindicaciones 1 a 15. La presente invención también está dirigida a los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de otras enfermedades o dolencias mediadas por los canales de sodio, incluidas las enfermedades nerviosas centrales como la epilepsia, la ansiedad, la depresión y el trastorno bipolar; enfermedades cardiovasculares, como arritmias, la fibrilación auricular y la fibrilación ventricular; enfermedades neuromusculares, como el síndrome de piernas inquietas, temblor esencial y parálisis muscular o el tétanos; neuroprotección contra accidentes cerebrovasculares, glaucoma, el trauma neural y la esclerosis múltiple; y las canalopatías como la eritromialgia y el síndrome de dolor rectal familiar. La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención para el tratamiento y/o prevención de enfermedades o infecciones, como la hipercolesterolemia, la hiperplasia prostática benigna, el prurito, y el cáncer.

50

Por consiguiente, en un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I): en la que



donde:

n es 1 o 2;

5 uno de J y K es -CH₂- y el otro es -O-;

o ambos J y K son cada uno -CH₂-;

R¹ es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, carboximetilo, (3-carboxi)bencilo, (3-metilsulfonilamino)bencilo, [(3-metilsulfonilamino)piridin-2-il]metilo, [(3-carboxi)piridin-2-il]metilo, [(etoxi)carbonil]metilo, 2-ciclopropiletilo, 1,3-tiazol-5-ilmetilo, 3-metoxipropilo, (6-metilpiridin-2-il)metilo, piridin-3-ilmetilo, [3-(ciano)piridina-2-il]metilo, [3-(difluorometil)piridin-2-il]metilo, 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencilo, 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencilo, [5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metilo, [5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metilo, [4-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo, (4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metilo, pirazin-2-ilmetilo, pirimidin-2-ilmetilo, (1-metil-1*H*-benzotriazol-5-il)metilo, [2-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-5-il]metilo, [6-(dimetilamino)piridin-3-il]metilo, [6-(dimetilamino)piridin-2-il]metilo, {6-[(difenilmetil)amino]piridin-2-il}metilo, (5-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metilo, [5-(dimetilamino)piridin-2-il]metilo, (6-aminopiridin-2-il)metilo, (6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metilo, (2-hidroxipirimidin-5-il)metilo, (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metilo, (6-aminopiridin-3-il)metilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilmetilo, (5-hidroxipiridin-2-il)metilo, (5-bromopiridin-2-il)metilo, hidrazinocarbonilmetilo, [6-deoxi-D-galactopiranosil]6-ilo, (6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metilo, [3-(metilsulfonil)piridin-2-il]metilo, (4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metilo, (3-bromopiridin-2-il)metilo, [(2-imidoformamido)piridina-5-il]metilo, (6-cianopiridin-2-il)metilo, (6-aminocarbonilpiridin-2-il)metilo, difenilmetilo, 4-metoxibencilo, 2-(fluorometil)bencilo, 2-etoxietilo, 4-fluorofenilo, (2-fluorofenilaminocarbonil)metilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 4-isoxazol-5-ilbencilo, 3-(benciloxi)propilo, (2*S*)-2,3-dihidroxipropilo, 4-metoxibutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 3-nitrobencilo, [3-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo, [5-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo, [(terc-butoxicarbonilamino)piridin-2-il]metilo, (3-(trifluorometil)piridin-2-il)metilo, (5-(trifluorometil)furan-2-il)metilo, tetrahydrofurano-2-ilmetilo, 3-metilbutilo, cianometilo, 4-hidroxibencilo, 3-cianobencilo, 4-fluoro-3-metoxibencilo, 4-cianobencilo, [6-(trifluorometil)piridin-3-il]metilo, [4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metilo, (3-fluoropiridin-2-il)metilo, (4-fluoropiridin-2-il)metilo, (5-fluoropiridin-3-il)metilo, (5-fluoropiridin-2-il)metilo, (3-cloropiridin-2-il)metilo, (3,5-difluoropiridin-2-il)metilo, (3-piridin-3-ilisoxazol-5-il)metilo, (2,2-difluorociclopropil)metilo, 2-oxobutilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetilo, 1,3-benzotiazol-2-ilmetilo, (1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)metilo, [2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]metilo, terc-butoxicarbonilo, [1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metilo, (2-metoxipirimidin-5-il)metilo, (6-metoxipiridin-3-il)metilo, (1-oxidopiridin-2-il)metilo, (3-aminopiridin-2-il)metilo, piperidin-4-ilmetilo, [1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metilo, (1-metilpiperidin-4-il)metilo, morfolin-2-ilmetilo, [4-(1-metiletil)morfolin-2-il]metilo, (4-metilmorfolin-2-il)metilo, (2*S*)-morfolin-2-ilmetilo, [(2*S*)-4-metilmorfolin-2-il]metilo, [5-(difluorometil)furan-2-il]metilo, tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetilo, tetrahydro-2*H*-piran-2-ilmetilo, (5-cloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metilo, (6-cloropiridin-2-il)metilo, (4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metilo, [(3-metilaminocarbonil)piridin-2-il]metilo, 1-[2-(aminoetil)aminocarbonilpiridin-3-il]metilo, piridin-2-ilmetilo, (2*R*)-1,4-dioxan-2-ilmetilo, 1,4-dioxan-2-ilmetilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,5-dimetoxibencilo, 3-hidroxipropilo, 3-ftalimidopropilo, 3-aminobencilo, (3-aminocarbonil)bencilo, (4-aminocarbonil)bencilo, (3-*N,N*-dimetilaminocarbonil)bencilo, 4-(benciloxi)benzyl, 4-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo, 3,5-difluorobencilo, 2-cloro-4-fluorobencilo, [3-(2-fluorofenil)aminocarbonil]bencilo, 3-(metoxicarbonil)bencilo, 4-(metoxicarbonil)bencilo, 4-(etoxicarbonil)bencilo, 3-(dimetilaminosulfonil)bencilo, 3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencilo, 4-(3-amino-1*H*-pirazol-5-il)bencilo, 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencilo, 3-(morfolin-4-il sulfonil)bencilo, 2-(difluorometil)bencilo, (3-trifluorometoxi)bencilo, (2-fluoro-6-trifluorometil)bencilo, (2-fluoro-5-trifluorometil)bencilo, (2-trifluorometoxi)bencilo, 3-(amino(hidroxiimino)etil)bencilo, 2-amino-2-(hidroxiimino)etilo, (6-(*N*-hidroxiformimidamido)piridin-3-il)metilo, 2-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etilo, (4-bencilmorfolin-2-il)metilo, [(2*S*)-4-bencilmorfolin-2-il]metilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilo, [5-(trifluorometil)furan-2-il]metilo, 3-(trifluorometil)bencilo, [3-(trifluorometil)pirazin-2-il]metilo, [4-(trifluorometil)piridin-3-il]metilo, (5-metoxicarbonilfuran-2-il)metilo, 5-carboxifuran-2-ilmetilo, 5-(dimetilaminocarbonil)furan-2-ilmetilo, [2-(trifluorometil)piridin-3-il]metilo, metilcarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o [(3*aR*,5*R*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2,7,7-tetrametil-tetrahydro-3*aH*-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il]metilo;

50 cada R² es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, (hexanilaminocarbonil)amino, (ciclopentilaminocarbonil)amino, bencilamino, (ciclohexilaminocarbonil)amino, metilsulfonilamino, (metil)carbonilamino, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, (etil)carbonilamino, (butil)carbonilamino, (terc-butil)carbonilamino, (pentanil)carbonilamino, (hexanil)carbonilamino, (metoximetil)carbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, [2-metoxi(etoximetil)]carbonilamino, (metilsulfonil)amino, (2-trifluorometilfenil)carbonilamino, (ciclohexanil)carbonilamino, (ciclopentanil)carbonilamino, (ciclopropanil)carbonilamino, (fenil)carbonilamino, bromo,

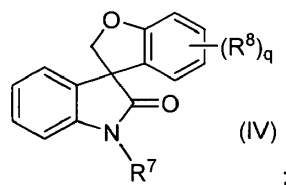
5 ciano, fluoro, metilo, metoxi, hidroxycarbonilo, metilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, (2-metoxietil)aminocarbonilo, (ciclopropil)aminocarbonilo, pentilaminocarbonilo, (ciclobutil)aminocarbonilo, (ciclopentil)aminocarbonilo, hexanilaminocarbonilo, (ciclohexil)aminocarbonilo, (4-fluorofenil)aminocarbonilo, (4-fluorobencil)aminocarbonilo, (piridin-2-ilmetil)aminocarbonilo, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, [3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxilo, quinolinilo, fenoxicarbonilo, 2-oxocromenoilo, 2-oxopirrolidinilo, morfolinilo, 2-oxopiridinilo, benciloxilo, [3-(trifluorometil)piridin-2-il]metoxi, piridina-2-ilmetoxi, piridin-2-iloxi, 4-(trifluorometil)fenoxi, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-amino-1,3-tiazol-4-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo, furan-3-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 5-hidroxi-1*H*-pirazol-3-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, (6-metoxipiridin-3-il)oxi, 1,3-benzodioxol-5-iloxi, 4-fluorobenciloxi, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, fenoxi, 3-metoxifenoxi, 4-metoxifenoxi, 3-morfolin-4-ilfenoxi, 4-fluorofenoxi, 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo;

10 o dos R² adyacentes, junto con los carbonos adyacentes al que están unidos, de un anillo tiazolilo fusionado, un anillo piridilo fusionado o un anillo dioxinilo fusionado;

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de estos o mezclas de estos;

o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos.

15 En otro aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (IV):



donde:

q es 2 o 3;

20 R⁷ es hidrógeno, (5-cloro-2-tienil)metilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, difenilmetilo, 4-metoxibencilo, 3-metilbutilo, bencilo, 4-bromobencilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilo, 2-(trifluorometil)bencilo, [3-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo, [5-(benciloxi)piridin-2-il]metilo, piperidin-4-ilmetilo, (1-metilpiperidin-4-il)metilo, (5-hidroxipiridin-2-il)metilo, [5-(trifluorometil)furan-2-il]metilo, (2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo, tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetilo, [1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metilo, 4-[(3*R*)-pirrolidin-3-ilamino]bencilo o (4-metilpiperazin-1-il)metilo; y

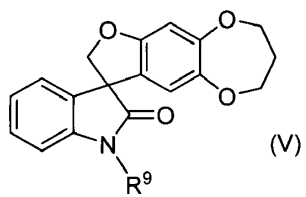
25 cada R⁸ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, bromo, cloro, ciano, fluoro, metilo, trifluoroacetilo, metoxi, 1-metiletoxi, 2-metoxietoxi, benciloxi, 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-3-iloxi, amino, sulfonilamino, metilsulfonilamino, [(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]amino, 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, amino(hidroxiimino)metilo o (pirrolidin-3-il)amino;

30 o dos grupos R⁸, junto con los carbonos adyacentes al que están unidos, de un anillo dioxinilo fusionado, un anillo tienilo fusionado, un anillo 1,1-dioxotienilo fusionado, un anillo 1,2,5-oxadiazolilo fusionado, un anillo tetrahidropirano fusionado, un anillo 2,3-dihidropirazinilo fusionado, un anillo 3-metil-4,5-dihidroisoxazolilo fusionado o un anillo pirazinilo fusionado, y los restantes grupos R⁸, si están presentes, son como se describen anteriormente;

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de estos o mezclas de estos;

o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos.

35 En otro aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (V):



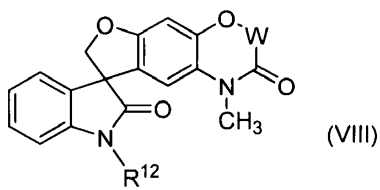
donde:

40 R⁹ es hidrógeno, difenilmetilo, [5-(trifluorometil)furan-2-il]metilo, (2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, (2*R*)-1,4-dioxan-2-ilmetilo, o (2*S*)-1,4-dioxan-2-ilmetilo;

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de estos o mezclas de estos;

o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos.

En otro aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (VIII):



donde:

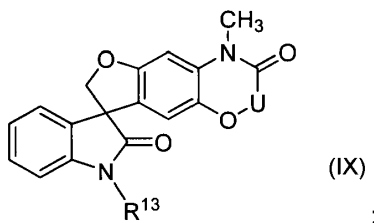
5 W es un enlace directo o -CH₂-; y

R¹² es hidrógeno, difenilmetilo, o (2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetilo;

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de estos o mezclas de estos;

o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos.

En otro aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (IX):



10

donde:

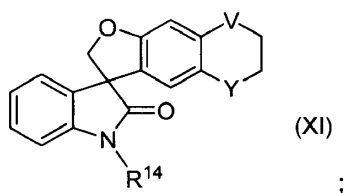
U es un enlace directo o -CH₂-; y

R¹³ es hidrógeno, difenilmetilo, [5-(trifluorometil)furan-2-il]metilo, o (2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetilo;

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de estos o mezclas de estos;

15 o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos.

En otro aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (XI):



donde:

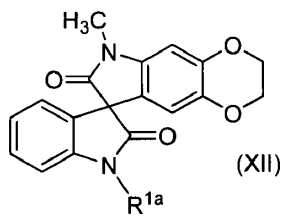
V es -O-, -N(CH₃)- o -CH₂- y es -N(CH₃)- o -CH₂-; o V es -N(CH₃)- o -CH₂- y es -O-, -N(CH₃)- o -CH₂-; y

20 R¹⁴ es hidrógeno, [5-(trifluorometil)furan-2-il]metilo, piridin-2-ilmetilo, [3-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo o (2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetilo;

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de estos o mezclas de estos;

o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos.

En otro aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (XII):

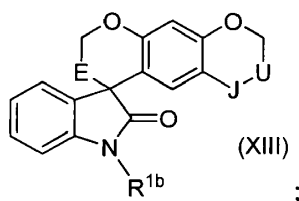


donde:

R^{1a} es hidrógeno o (piridin-2-il)metilo;

- 5 como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de estos o mezclas de estos;
o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos.

En otro aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (XIII):



donde:

- 10 E es -O- o -CH₂-;

J es -O- o -CH₂-;

U es -CH₂-; y

R^{1b} es hidrógeno, [3-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo, difenilmetilo, o [5-(trifluorometil)furan-2-il]metilo;

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de estos o mezclas de estos;

- 15 o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos.

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos; o como una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este.

- 20 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en procedimientos para el tratamiento del dolor en un mamífero, preferiblemente un ser humano, en donde los procedimientos comprenden administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos; o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que comprende una
25 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos para uso en un procedimiento para tratar o
30 disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en un mamífero, donde la activación o hiperactividad de uno o más de Na_v1.1, Na_v1.2, Na_v1.3, Na_v1.4, Na_v1.5, Na_v1.6, Na_v1.7, Na_v1.8, o Na_v1.9 está implicada en la enfermedad, afección o trastorno, en el que el procedimiento comprende administrar al mamífero en necesidad una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos; o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad
35 terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en procedimientos de tratamiento de una amplia gama de enfermedades o dolencias mediadas por el canal de sodio en un mamífero, por ejemplo, el dolor asociado con el VIH, la neuropatía inducida por el tratamiento para el VIH, la neuralgia del trigémino, la neuralgia post-herpética, la eudinia, la sensibilidad al calor, tosarcooidosis, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, el dolor asociado con la esclerosis múltiple (MS), la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la neuropatía diabética, la neuropatía periférica, la artritis, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la aterosclerosis, la distonía paroxística, los síndromes de miastenia, la miotonía, la hipertermia maligna, fibrosis quística, el pseudoaldosteronismo, la rbdomiolisis, el hipotiroidismo, la depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, las enfermedades relacionadas con la toxina del canal de sodio, la eritemalgia familiar, la eritemalgia primario, el dolor rectal familiar, el cáncer, la epilepsia, las convulsiones parciales y generales tónicas, el síndrome de piernas inquietas, las arritmias, la fibromialgia, la neuroprotección en enfermedades isquémicas causadas por accidente cerebrovascular, el glaucoma o trauma neural, las taquiarritmias, la fibrilación auricular y la fibrilación ventricular, en donde los procedimientos comprenden administrar al mamífero en necesidad de este, preferiblemente un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en procedimientos de tratamiento de una gama de enfermedades o dolencias mediadas por el canal de sodio en un mamífero, preferiblemente un ser humano, mediante la inhibición del flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente del voltaje en el mamífero, en donde los procedimientos comprenden administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en procedimientos de tratamiento o prevención de la hipercolesterolemia en un mamífero, preferiblemente un ser humano, en donde los procedimientos comprenden administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expone anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en procedimientos de tratamiento o prevención de hiperplasia prostática benigna en un mamífero, preferiblemente un ser humano, en donde los procedimientos comprenden administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expone anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en procedimientos de tratamiento o prevención de prurito en un mamífero, preferiblemente un ser humano, en donde los procedimientos comprenden administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expone anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en procedimientos de tratamiento o prevención del cáncer en un mamífero, preferiblemente un ser humano, en donde los procedimientos comprenden administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expone anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona una terapia farmacéutica en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o una o más otras terapias aceptadas o como cualquier combinación de los mismos para aumentar la potencia de una terapia de fármacos existente o futuro o para disminuir los eventos adversos asociados con la terapia aceptada. En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica combinación de compuestos de la presente invención con terapias establecidas o futuras para las indicaciones que figuran en la invención.

En otro aspecto, esta invención se dirige al uso de los compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, o el uso de una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o dolencias mediadas por el canal de sodio en un mamífero.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 DEFINICIONES

Ciertos grupos químicos nombrados en este documento pueden estar precedidos por una notación abreviada que indica el número total de átomos de carbono que se van a encontrar en el grupo químico indicado. Por ejemplo; alquilo_{C7-C12} describe un grupo alquilo, como se define a continuación, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquil_{C4-C12}alquilo describe un grupo cicloalquilalquilo, como se define a continuación, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la notación abreviada no incluye carbonos que puedan existir en los sustituyentes del grupo descrito.

Además de lo anterior, cuando se usan en las reivindicaciones de la memoria descriptiva y adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

"Amino" se refiere al radical-NH₂.

25 "Ciano" se refiere al radical-CN.

"Formilo" se refiere al grupo radical-C(O)H.

"Hidroxil" se refiere al radical-OH.

"Nitro" se refiere al radical-NO₂.

"Oxo" se refiere al sustituyente = O.

30 "Tioxo" se refiere al sustituyente = S.

"Trifluorometilo" se refiere al radical-CF₃.

El término "alquilo" se refiere a un radical que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono o de uno a seis átomos de carbono de la cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletil (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletil(t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo. A menos que específicamente se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR⁴⁰, -OC(O)-R⁴⁰, -N(R⁴⁰)₂, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -C(O)N(R⁴⁰)₂, -N(R⁴⁰)C(O)OR⁴², -N(R⁴⁰)C(O)R⁴², -N(R⁴⁰)S(O)_tR⁴² (donde t es 1 a 2), -S(O)_tOR⁴² (donde t es 1 a 2), -S(O)_pR⁴² (donde p es de 0 a 2), y -S(O)_tN(R⁴⁰)₂ (donde t es de 1 a 2) donde cada R⁴⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R⁴² es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

45 El término "alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferiblemente de dos a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo. A menos que específicamente se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo que puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, -OR⁴⁰, -OC(O)-R⁴⁰, -N(R⁴⁰)₂, -C(O)R⁴⁰, -C(O)OR⁴⁰, -C(O)N(R⁴⁰)₂, -N(R⁴⁰)C(O)OR⁴², -N(R⁴⁰)C(O)R⁴², -N(R⁴⁰)S(O)_tR⁴² (donde t es 1 a 2), -S(O)_tOR⁴² (donde t es 1 a 2), -S(O)_pR⁴² (donde p es de 0 a 2), y -S(O)_tN(R⁴⁰)₂ (donde t es de 1 a 2) donde cada R⁴⁰ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo,

heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{42} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

El término "alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n* butileno. La cadena de alquileno está unido al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquileno con el resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos átomos de carbono dentro de la cadena. A menos que específicamente se indique lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquileno puede estar opcionalmente sustituida por uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, $-OR^{40}$, $-OC(O)-R^{40}$, $-N(R^{40})_2$, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-C(O)N(R^{40})_2$, $-N(R^{40})C(O)OR^{42}$, $-N(R^{40})C(O)R^{42}$, $-N(R^{40})S(O)_tR^{42}$ (donde *t* es 1 a 2), $-S(O)_tOR^{42}$ (donde *t* es 1 a 2), $-S(O)_pR^{42}$ (donde *p* es de 0 a 2), $y-S(O)_tN(R^{40})_2$ (donde *t* es de 1 a 2) donde cada R^{40} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{42} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

El término "alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble y que tienen de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, *n*-butenileno. La cadena de alquenileno está unido al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace doble o un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos átomos de carbono dentro de la cadena. A menos que específicamente se indique lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquenileno puede estar opcionalmente sustituido por uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, $-OR^{40}$, $-OC(O)-R^{40}$, $-N(R^{40})_2$, $-C(O)R^{40}$, $-C(O)OR^{40}$, $-C(O)N(R^{40})_2$, $-N(R^{40})C(O)OR^{42}$, $-N(R^{40})C(O)R^{42}$, $-N(R^{40})S(O)_tR^{42}$ (donde *t* es 1 a 2), $-S(O)_tOR^{42}$ (donde *t* es 1 a 2), $-S(O)_pR^{42}$ (donde *p* es de 0 a 2), $y-S(O)_tN(R^{40})_2$ (donde *t* es de 1 a 2) donde cada R^{40} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{42} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

El término "Ariilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno radical, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los propósitos de esta invención, el radical arilo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico, tricíclico o anillo tetracíclico, que puede incluirse sistemas de anillos fusionados o ligados. Los radicales arilo incluyen radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, el fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadeno, pireno y trifenileno. A menos que específicamente se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{41}OR^{40}$, $-R^{41}OC(O)-R^{40}$, $-R^{41}N(R^{40})_2$, $-R^{41}C(O)R^{40}$, $-R^{41}C(O)OR^{40}$, $-R^{41}C(O)N(R^{40})_2$, $-R^{41}N(R^{40})C(O)OR^{42}$, $-R^{41}N(R^{40})C(O)R^{42}$, $R^{41}N(R^{40})S(O)_tR^{42}$ (donde *t* es de 1 a 2), $-R^{41}N=C(O)R^{40}$, $R^{41}S(O)_tO^{42}$ (donde *t* es 1 a 2), $-R^{41}S(O)_pR^{42}$ (donde *p* es de 0 a 2), $y-R^{41}S(O)_tN(R^{40})_2$ (donde *t* es 1 a 2) donde cada R^{40} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{41} es independientemente un enlace directo o un alquileno o alquenileno de cadena lineal o ramificada; y cada R^{42} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

El término "aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula- R_b-R_c donde R_b es una cadena de alquileno como se define anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se define anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y la como. La parte de cadena alquileno del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para una cadena de alquileno. La parte arilo del radical aralquilo puede estar opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico no aromático estable o radical hidrocarburo policíclico que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos fusionado o en puente, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente que tiene de tres a diez de carbono átomos, y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula mediante un enlace simple. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo [2.2.1] heptanilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{41}OR^{40}$, $-R^{41}OC(O)-R^{40}$, $-R^{41}N(R^{40})_2$, $-R^{41}C(O)R^{40}$, $-R^{41}C(O)OR^{40}$, $-R^{41}C(O)N(R^{40})_2$, $-R^{41}N(R^{40})C(O)OR^{42}$, $-R^{41}N(R^{40})C(O)R^{42}$, $R^{41}N(R^{40})S(O)_tR^{42}$ (donde *t* es 1 a 2), -

$R^{41}-N=C(OR^{40})R^{40}$, $R^{41}-S(O)_t O^{42}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{41}-S(O)_p R^{42}$ (donde p es de 0 a 2), $y-R^{41}-S(O)_t N(R^{40})_2$ (donde t es 1 a 2) donde cada R^{40} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{41} es independientemente un enlace directo o un alquileo o alquencileno de cadena lineal o ramificada; y cada R^{42} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula- $R_b R_g$, donde R_b es una cadena de alquileo como se define anteriormente y R_g es un radical cicloalquilo como se define anteriormente. La cadena de alquileo y el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

El término "fusionado" se refiere a cualquier sistema de anillo descrito en la presente memoria que está fusionado a una estructura de anillo existente en los compuestos de la invención. Cuando el sistema de anillo fusionado es un heterocicilo o un heteroarilo, cualquier carbono en la estructura de anillo existente, que se convierte en parte del sistema de anillo fusionado puede estar sustituido con un átomo de nitrógeno.

El término "halo" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

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

El término "Haloalquencilo" se refiere a un radical alquencilo, como se define anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente. La parte alquencilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define anteriormente para un grupo alquencilo.

El término "heterocicilo" se refiere a un estable de 3 a 18 miembros de anillo no aromático radical que consta de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que específicamente se indique lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterocicilo puede ser un anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o sistema de anillo tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o en puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterocicilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterocicilo puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de tales radicales heterocicilo incluyen dioxolanilo, tienilo [1,3] ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, trioxanilo, tritiano, triazinano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que específicamente se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterocicilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquencilo, halo, haloalquilo, haloalquencilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{41}-OR^{40}$, $-R^{41}-OC(O)-R^{40}$, $-R^{41}-N(R^{40})_2$, $-R^{41}-C(O)R^{40}$, $-R^{41}-C(O)OR^{40}$, $-R^{41}-C(O)N(R^{40})_2$, $-R^{41}-N(R^{40})C(O)OR^{42}$, $-R^{41}-N(R^{40})C(O)R^{42}$, $R^{41}-N(R^{40})S(O)_t R^{42}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{41}-N=C(OR^{40})R^{40}$, $-R^{41}-S(O)_t O^{42}$ (donde t es 1 a 2), $-R^{41}-S(O)_p R^{42}$ (donde p es de 0 a 2), $y-R^{41}-S(O)_t N(R^{40})_2$ (donde t es 1 a 2) donde cada R^{40} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquencilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{41} es independientemente un enlace directo o un alquileo o alquencileno de cadena lineal o ramificada; y cada R^{42} es alquilo, alquencilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

El término "*N*-heterocicilo" se refiere a un radical heterocicilo como se define anteriormente que contiene al menos un nitrógeno. Un radical *N*-heterocicilo puede estar opcionalmente sustituido como se describe anteriormente para radicales heterocicilo.

El término "heterocicilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula- $R_b R_h$ donde R_b es una cadena de alquileo como se define anteriormente y R_h es un radical heterocicilo como se define anteriormente, y si el heterocicilo es un heterocicilo que contiene nitrógeno, el heterocicilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heterocicilo del radical heterocicilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterocicilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo de 5 a 14 miembros del sistema de anillo radicales que comprenden átomos de hidrógeno, uno a trece átomos de carbono, uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los propósitos de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o sistema de anillo tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o en puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente

cuaternizado. Los ejemplos incluyen, a modo no taxativo, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo [1,2-*a*] piridinilo, benzoxazolinonilo, benzimidazolthionilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, pteridinonilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, piridinonilo, pirazinilo, pirimidinilo, pryrimidinonilo, piridazinilo, pirrolilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinonilo, quinazolinilo, quinazolinonilo, quinoxalinilo, quinoxalinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-onilo, tieno [2,3-*d*]pirimidin-4-onilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, tioxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{41}-OR^{40}$, $-R^{41}-OC(O)-R^{40}$, $-R^{41}-N(R^{40})_2$, $-R^{41}-C(O)R^{40}$, $R^{41}-C(O)OR^{40}$, $-R^{41}-C(O)N(R^{40})_2$, $-R^{41}-N(R^{40})C(O)OR^{42}$, $-R^{41}-N(R^{40})C(O)R^{42}$, $R^{41}-N(R^{40})S(O)_tR^{42}$ (donde *t* es 1 a 2), $-R^{41}-N = C(OR^{40})R^{40}$, $-R^{41}-S(O)_tO^{42}$ (donde *t* es 1 a 2), $-R^{41}-S(O)_pR^{42}$ (donde *p* es de 0 a 2), $y-R^{41}-S(O)_tN(R^{40})_2$ (donde *t* es 1 a 2) donde cada R^{40} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{41} es independientemente un enlace directo o un alqueno o alqueno de cadena lineal o ramificada; y cada R^{42} es alquilo, alqueno, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

El término "N-heteroarilo" se refiere a un radical N-heteroarilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical al resto de la molécula heteroarilo es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se describe anteriormente para radicales heteroarilo.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula- $R_b R_i$ donde R_b es una cadena de alqueno como se define anteriormente y R_i es un radical N-heteroarilo como se definió anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte de cadena alqueno del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se definió anteriormente para una cadena de alqueno.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula- $R_b OH$ donde R_b es una cadena de alqueno como se define anteriormente. El grupo-OH se puede unir a cualquier carbono en la cadena de alqueno. La parte de cadena alqueno del radical heteroarilalquilo, además, puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alqueno.

El término "analgesia" se refiere a una ausencia de dolor en respuesta a un estímulo que es normalmente doloroso.

El término "alodinia" se refiere a una condición en la cual una sensación normalmente inocuas, como la presión o el tacto ligero, se percibe como extremadamente doloroso.

El término "profármacos" pretende indicar un compuesto que puede convertirse bajo condiciones fisiológicas o por solvolisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un individuo en necesidad de este, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Típicamente, los profármacos se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto progenitor de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. A menudo, el compuesto de profármaco ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejidos o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterd AM)). Se proporciona un análisis de profármacos en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs como Novel Delivery Systems", ACS Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, que se incorporan ambos en su totalidad por referencia en este documento.

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente, que liberan el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un individuo mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de una manera tal que las modificaciones se escinden, ya sea en manipulación de rutina o *in vivo*, en el compuesto parental de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un individuo mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, a modo no taxativo, derivados de acetato, formiato y benzoato derivados de alcohol o amida de grupos funcionales de amina en los compuestos de la invención.

La invención que se describe en este documento también pretende abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de la invención etiquetados isotópicamente por tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos que se describen incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, mediante la caracterización de, por ejemplo, el sitio o modo de acción sobre los canales de sodio, o afinidad de unión a un sitio de acción farmacológicamente importante sobre los canales de sodio. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de fármacos y/o de distribución en tejidos de sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección.

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

La sustitución con isótopos que emiten positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en la Topografía de Emisión de Positrón (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de la invención se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los entendidos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en las preparaciones y ejemplos que figuran a continuación mediante la utilización de un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

La invención que se describe en este documento también pretende abarcar los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos. Tales productos pueden ser el resultado de, por ejemplo, la oxidación, la reducción, la hidrólisis, la amidación o la esterificación, del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico de este. Tales productos son típicamente se identifican mediante la administración de un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un animal, como la rata, ratón, cobaya, mono, o al ser humano, dejando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo, y aislar sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

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

El término "mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos como animales de laboratorio y los animales domésticos, (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos), y animales no domésticos, como en la vida salvaje.

El término "opcional" u "opcionalmente" significa que puede o no puede ocurrir el evento descrito posteriormente de las circunstancias, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en que no lo hace. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo o no puede estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos y radicales arilo que no tienen sustitución. Cuando un grupo funcional se describe como "opcionalmente sustituido", y, a su vez, sustituyentes sobre el grupo funcional son también "opcionalmente sustituidos" y así sucesivamente, para los fines de esta invención, tales iteraciones se limitan a cinco.

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

El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácido y de base.

El término "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables biológicamente o de otra manera, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, a modo no taxativo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, a modo no taxativo, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-

5 oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múxico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxí-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico.

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

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

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

30 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, de una enfermedad mediada por canal de sodio o dolencia en el mamífero, preferiblemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en función del compuesto, la afección y su gravedad, la forma de administración, y la edad del mamífero que se desea tratar, pero puede determinarse rutinariamente por alguien con experiencia ordinaria en la técnica en base a su propio conocimiento y esta memoria descriptiva.

40 El término "tratar" o "tratamiento" como se utiliza en este documento abarca al tratamiento de la enfermedad o dolencia de interés en un mamífero, preferiblemente un humano, que tiene la enfermedad o dolencia de interés, e incluye:

- (a) la prevención de la enfermedad o dolencia ocurra en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la dolencia pero aún no se ha diagnosticado que la padece;
- (b) inhibir la enfermedad o dolencia, es decir, detener su desarrollo;
- 45 (c) aliviar la enfermedad o dolencia, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o dolencia; o
- (d) aliviar los síntomas resultantes de la enfermedad o dolencia es decir, el alivio del dolor sin abordar la enfermedad o dolencia subyacente.

50 Como se utilizan en la presente, los términos "enfermedad" y "dolencia" pueden usarse indistintamente o pueden ser diferentes, ya que la enfermedad o dolencia en particular pueden no tener un agente causal conocido (de modo que la etiología todavía no se ha resuelto) y todavía no son, por tanto, reconocidos como una enfermedad, sino sólo como una condición o síndrome indeseable, en el que un conjunto más o menos específicas de los síntomas han sido identificados por los médicos.

55 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)- o, como (*D*)- o (*L*)- para los aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)- y (*S*)-, o (*D*)- y (*L*)- se pueden preparar usando

5 sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionadas. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos que se describen en la presente contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyen tanto E y Z isómeros geométricos. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas también se entienden incluidas.

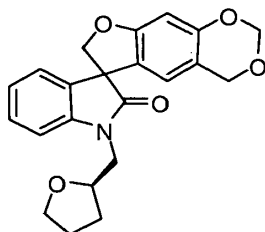
10 Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares una de la otra no superimpuestas.

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

15 También dentro del alcance de la invención son compuestos intermediarios de la invención y todos los polimorfos de las especies mencionadas anteriormente y los hábitos cristalinos de estos.

20 El protocolo de nomenclatura química y la estructura diagramas que se utiliza en este documento son una forma modificada del sistema de nomenclatura de la IUPAC, se utiliza el programa de software de ACD/Name version 9.07, en el que los compuestos de la invención se nombran en este documento como derivados de una estructura de núcleo central. Para los nombres químicos complejos empleados en este documento, se nombra un grupo sustituyente antes que el grupo al que se conecta. Por ejemplo, ciclopropiletilo comprende una cadena principal de etilo con sustituyente ciclopropilo. En los diagramas de estructura química, todos los enlaces se identifican, a excepción de algunos átomos de carbono, que se supone que está unido a átomos de hidrógeno suficientes para completar la valencia.

25 De esta forma, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), como se expone anteriormente en el sumario de la invención, en donde n es 1, J es -CH₂-, K es -O-, R² es hidrógeno y R¹ es (2R)-tetrahydrofuran-2-ilmetil; es decir, un compuesto de la siguiente fórmula:



;

30 se nombra en la presente como 1'-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-4H-espiro[furo[3,2-g][1,3]benzodioxina-6,3'-indol]-2'(1'H)-ona.

REALIZACIONES DE LA INVENCION

Una realización de la invención es un compuesto de fórmula (I), como se determina anteriormente en el sumario de la invención.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (I) en el que J es -O- y K es -CH₂-.

35 En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (I) que se seleccionada de:

1'-metil-2'-oxo-N-pentil-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;

1'-(difenilmetil)-4',6'-dimetoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

(8R)-1'-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

40 1'-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

(R)-3,7-dihidro-2H-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona;

(S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- (8*S*)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- (8*S*)-1'-[[5-hidroxi piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[[5-bromopiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 5 6'-isopentil-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,8'-tiazolo[5,4-*e*]indol]-7'(6'*H*)-ona;
- 6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2,3,3',7'-tetrahidro-2'*H*-espiro[[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-8,8'-benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxin]-7(6'*H*)-ona;
- 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(3-metilbutil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 10 1'-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[[5-cloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[[5-cloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona
hidrocloruro de;
- 15 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- hidrocloruro de 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[(2*S*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 20 1'-(3,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(3,5-dimetoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-on;
- 1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- (*R*)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- (*S*)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 25 (*S*)-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[3-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxilato de metilo;
- 1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- (8*R*)-1'-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 30 (8*S*)-1'-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- (8*S*)-1'-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- ácido 5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxílico;
- N,N*-dimetil-5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxamida;
- 35 (8*S*)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- (8*S*)-1'-[[5-hidroxi piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(difenilmetil)-7'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

- 4'-bromo-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 4'-bromo-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 1'-(difenilmetil)-4'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 1'-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 5 1'-(difenilmetil)-4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 1'-(difenilmetil)-4'-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 5'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-5'-carbonitrilo;
- 5'-bromo-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 10 1'-(difenilmetil)-5'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxilato de fenilo;
- 4',5'-dimetoxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 4',7'-dimetoxi-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 15 6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,2',3,3'-tetrahidroespiro[1,4-dioxino[2,3-f]indol-8,8'-furo[2,3-g][1,4]benzodioxin]-7(6H)-ona
- 6'-(4-metoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona;
- 7'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 4'-bromo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 4'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 20 4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 4'-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 5'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona;
- 4',6'-dimetoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 25 3'-[2-(fluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona;
- 3'-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzonitrilo;
- 1'-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 4'-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzonitrilo;
- 1'-(4-isoxazol-5-ilbencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 30 1'-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 1'-[[5-fluoropiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 1'-[[3-fluoropiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 1'-(piridin-2-ilmetil)-4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 4'-(4-fenoxifenil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 35 1'-[[3,5-difluoropiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
- 3'-{[(8S)-2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil}benzonitrilo;
- (8S)-1'-[[5-fluoropiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;

- (8*S*)-1'-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (*S*)-1'-(2-oxobutil)-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona;
 1'-[(4-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 5 1'-[2-(trifluorometil)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (8*R*)-1'-[2-(trifluorometil)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 5'-metil-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (8*S*)-1'-[2-(trifluorometil)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 10 1'-(2,1,3-benzotiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 15 4'-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
 1'-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[2-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 20 1'-[[3-(trifluorometil)pirazin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[6-cloropiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[2-metoxipirimidin-5-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[6-metoxipiridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 25 (8*S*)-1'-(pirazin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (8*S*)-1'-[[2-metoxipirimidin-5-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (8*S*)-1'-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4'-fluoro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[2,2-difluorociclopropil]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 30 1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetonitrilo;
 2'-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piridina-3-carboxilato de etilo;
 1'-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 35 1'-[[4,6-dimetoxipirimidin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (*S*)-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (*R*)-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

- 1'-hexil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(2-ciclopropiletil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(2-etoxietil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(4-metoxibutil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5 1'-(3-metoxipropil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(3-nitrobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 10 1'-[[3-piridin-3-ilisoxazol-5-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- (8R)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- N,N*-dimetil-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'-(2'H)-il)metil]bencenosulfonamida;
- 1'-[3-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 15 1'-(2,3-difluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(3,5-difluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(4-fluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(2-cloro-4-fluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(1-metil-1*H*-benzotriazol-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 20 1'-[(3-trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(2-fluoro-6-trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(2-fluoro-5-trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(2-trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[2-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 25 7'-fluoro-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona;
- 7'-fluoro-1'-[(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil]-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona;
- 3'-[2-(difluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona;
- 1'-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- (8S)-1'-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 30 1'-[4-(benciloxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- (8S)-1'-[4-(benciloxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- {5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo;
- 1'-[3-(benciloxi)propil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 35 (2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo;
- 1'-[[4*S*]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-bromo-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il) metil]benzoato de metilo;
 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo;
 1'-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 (8S)-1'-[(2S)-4-bencilmorfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de etilo;
 2-[3-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona;
 2-[3-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona;
 (8S)-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-*e*]indol]-7'(6'*H*)-ona;
- 10 6'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-*e*]indol]-7'(6'*H*)-ona;
 4',6'-dimetoxi-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4',6'-dimetoxi-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 ácido (2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il) acético;
 ácido 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxílico;
- 15 3'-[[3-(3-bromopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'*H*)-ona;
 3'-[[3-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'*H*)-ona;
 2-[(2'-oxo-2,2',3,3'-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-3'-il)metil]piridina-3-carbonitrilo;
 (8S)-1'-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 20 *N*'-hidroxi-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]bencenocarboximidamida;
 1'-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 ácido 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil] benzoico;
 ácido 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil] benzoico;
- 25 *N*'-hidroxi-2-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)etanimidamida;
 1'-[[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 2-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetohidrazida;
 1'-[[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(3-aminobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 30 *N*{3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]fenil}metanosulfonamida;
 1'-[[1-(1-oxidopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 ácido 2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piridina-3-carboxílico;
 hidrobromuro de 1'-[[3-(aminopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
N-{2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piridina-3-il}metanosulfonamida;
- 35 hidrocioruro de 1'-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 hidrocioruro de 1'-[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

- hidrocloruro de 1'-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(morfolin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[[4-(1-metiletil)morfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 5 (8*S*)-1'-[(2*S*)-morfolin-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- (8*S*)-1'-[[2*S*]-4-metilmorfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[[5-(difluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
- 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
- 10 *N,N*-dimetil-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
- N*-metil-2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piridina-3-carboxamida;
- dihidrocloruro de *N*-(2-aminoetil)-2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piridina-3-carboxamida;
- N*-(2-fluorofenil)-4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
- 15 *N*-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida;
- 1'-metil-4'-(2-oxo-2*H*-cromeno-7-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-metil-4'-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-metil-4'-morfolin-4-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-metil-4'-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 20 4'-amino-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclobutanecarboxamida;
- N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)-2-(trifluorometil)benzamida;
- N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)metanosulfonamida;
- N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclohexanocarboxamida;
- 25 *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclopentanocarboxamida;
- N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)acetamida;
- N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclopropanocarboxamida;
- N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)benzamida;
- 2-metoxi-*N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)acetamida;
- 30 *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)propanamida;
- N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)pentanamida;
- 2,2-dimetil-*N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)propanamida;
- N*-(1'-mety)-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)hexanamida;
- N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)heptanamida;
- 35 2-(2-metoxietoxi)-*N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)acetamida;
- 1-hexil-3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)urea;
- 1-ciclopentil-3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)urea;

- 1-ciclohexil-3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)urea;
N-ciclohexil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
N-ciclopentil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
N-ciclopropil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
- 5 1'-metil-4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
N-(2-metoxietil)-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
N-(4-fluorobencil)-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
N-hexil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
1'-metil-2'-oxo-*N*-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
- 10 *N*-(4-fluorofenil)-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
4'-amino-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
4'-(bencilamino)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
4'-amino-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 15 4'-hidroxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
4'-hidroxi-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
1'-metil-4'-(piridin-2-iloxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona
4'-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
1'-metil-4'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 20 1'-metil-4'-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
4'-(benciloxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
1'-metil-4'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metoxi]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
4'-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona;
- 25 4'-(4-metoxifenil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona;
1'-metil-4'-(1*H*-pirazol-3-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
4'-furan-3-il-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
1'-metil-4'-(1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
1'-metil-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 30 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carbonitrilo;
1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
1'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
4'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
N,1'-dimetil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
- 35 *N*-ciclobutil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
N,N,1'-trimetil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
4'-(3-metoxifenoxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

- 1'-metil-4-fenoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-metil-4'-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5 4'-(4-metoxifenoxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-metil-4-(piridina-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-metil-4-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(4-fluorofenoxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(4-hidroxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 10 1'-(3-hidroxipropil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-carboxilato de etilo;
- 2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo;
- 1'-[[3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametil-tetrahidro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 15 6-deoxi-6-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)-D-galactopiranososa;
- 1'-ciclopropil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-acetil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-acetil-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 20 1'-metil-4'-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-(5-hidroxi-1H-pirazol-3-il)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 25 hidrocloruro de 1'-[4-(3-amino-1H-pirazol-5-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-5'-carboxamida;
- 1'-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(6-(dimetilamino)piridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 30 1'-[(6-(dimetilamino)piridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[6-[(difenilmetilidano)amino]piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(5-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[5-(dimetilamino)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(6-aminopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 35 1'-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(2-hidroxipirimidin-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

N'-hidroxi-*N*-{5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridin-2-il}imidoformamida;

1'-[(1,2,4)triazolo[1,5-a]piridin-6-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

5 1'-[(2*S*)-2,3-dihidropropil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

6-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-2-carbonitrilo; o

6-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-2-carboxamida.

En esta realización, otra realización es un compuesto de fórmula (I) en el que J es -CH₂- y K es -O-.

10 En esta realización, una realización es el compuesto de fórmula (I) que es 1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-4*H*-espiro[furo[3,2-g][1,3]benzodioxina-6,3'-indol]-2'(1'H)-ona.

En esta realización, otra realización es un compuesto de fórmula (I) en el que ambos J y K son cada uno -CH₂-.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (I) que se seleccionada de:

1'-(difenilmetil)-6,7-dihidro-5*H*-espiro[furo[3,2-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

6,7-dihidro-5*H*-espiro[furo[3,2-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona; o

15 1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-6,7-dihidro-5*H*-espiro[furo[3,2-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (II), como se determina anteriormente en el sumario de la invención.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (II) en el que cada R^{3a} es hidrógeno.

En esta realización, otra realización es un compuesto de fórmula (II) en el que cada R^{3a} es fluoro.

20 En esta realización, otra realización es un compuesto de fórmula (II) que se seleccionada de:

4'-bromo-2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo;

1'-[[2,5-dimetil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirrol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

7'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-[(3-isopropilisoxazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

25 1'-[(4-bromo-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-(1-benzofuran-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-[[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-[[5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)furano-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-[[5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

30 1'-(5-metoxipiridin-3-il)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-(4-bromobencil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-[(2*S*)-5-oxopirrolidin-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetónitrilo;

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

35 1'-[[5-cloro-2-tienil]metil]-7'-(trifluorometil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-[(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)metil]-7'-(trifluorometil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-[(2-isopropil-1,3-oxazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

[1-ciclopropil-3-(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]carbamato de terc-butilo;

- 1'-[4-(metilsulfanil)encil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 3-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propanonitrilo;
 1'-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[2-amino-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 5 4'-cloro-2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetoneitrilo;
 1'-[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4'-bromo-1'-[(5-clorotiofen-2-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo ;
 1'-[[2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo;
 10 4'-cloro-1'-[(5-clorotiofen-2-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4'-cloro-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4'-cloro-1'-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[[2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 15 1'-[(5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4'-cloro-1'-[(5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(4-metoxibencil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 20 1'-[[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(2-piperidin-1-il-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 25 4'-cloro-1'-[[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4'-cloro-1'-[(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4'-cloro-1'-[1-[5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[5-(terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 30 1'-[(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4'-cloro-1'-[[5-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[5-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 hidrógeno cloruro de 1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 35 1'-[[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
N-isopropil-3-[2-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)etil]piperidina-1-carboxamida;
 5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]tiofene-3-carbonitrilo;

- 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo;
- N*-Metil-5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida;
- 5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida;
- N,N*-dimetil-5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il) metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida;
- 5 *N*-ciclopropil-2-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida;
- N*-(1-metiletil)-2-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida;
- 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-4'-(3-furil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona; y
- 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 10 2,2-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 2,2-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 2,2-difluoro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[(3-clorotiofen-2-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[[3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 15 1'-[[2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[[5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[[1,3]oxazol[4,5-*b*]piridin-2-ilmetil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- (7*S*)-4'-furan-3-il-1'-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 20 (7*R*)-4'-furan-3-il-1'-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- (7*R*)-4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- (7*S*)-4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- (7*S*)-4'-furan-3-ilspiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- (7*R*)-4'-furan-3-ilspiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 25 1'-metil-4'-(tetrahidrofurano-3-il)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona; o
- 6-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (III), como se determina anteriormente en el sumario de la invención.

- 30 En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (III) en el que cada R⁶ es independientemente hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, metilo, ciano, amino, -C(O)H, -CH₂-N(CH₃)₂, (pirrolidin-1-il)metilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo, 2-(4-fluorofenil)etenilo, dibenzo[*b,d*]tiofen-4-ilo, benzotiofen-3-ilo, 1-metil-1*H*-indol-5-ilo, 3,5-di(trifluorometil)fenilo, 4-fenoxifenilo, 4-(2-metilpropoxi)fenilo, 4-butoxifenilo, 4-metoxifenilo, pirimidin-5-ilo o furan-3-ilo.

- 35 En esta realización, otra realización es un compuesto de fórmula (III) en el que dos R⁶s, junto con los carbonos adyacentes al que están unidos, de un anillo dioxinilo fusionado o un anillo piridinilo fusionado.

En esta realización, otra realización es un compuesto de fórmula (III) en el que L es -O- y M es -CH₂-.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (III) que se seleccionada de:

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

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

- 1-(piridazin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4'-cloro-1'-(difenilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(difenilmetil)-5'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(difenilmetil)-6'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 5 7'-cloro-1'-(difenilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(difenilmetil)-4'-fluoro-7'-metil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(difenilmetil)-7'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2,3,5',6'-tetrahidro-2'*H*-espiro[[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-8,3'-benzofuro[6,5-*b*]furan]-7(6'*H*)-ona;
 10 6-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-2,3,5',6'-tetrahidro-2'*H*-espiro[[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-8,3'-benzofuro[6,5-*b*]furan]-7(6'*H*)-ona;
 4'-cloro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 5'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 6'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 15 7'-cloro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 7'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4'-fluoro-7'-metil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(tetrahidro-2'*H*-piran-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(2-cloro-1-metil-1'*H*-imidazol-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 20 1'-[(2'*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(3-metilbutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona; 1'-[(2'*S*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(tetrahidro-2'*H*-piran-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxilato de metilo;
 25 1'-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[1-metil-3-(trifluorometil)-1'*H*-pirazol-4-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(tetrahidro-2'*H*-piran-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo;
 1'-(2-fluorobencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 30 1'-(4-fluorobencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-bencil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(bifenil-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(3-bromoisoxazol-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 35 1'-[(5-bromofuran-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(oxetan-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(1-etil-1'*H*-imidazol-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

- 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzonitrilo;
- 4-((2'-oxo-5,6-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[6,5-*b*]furan-3,3'-indolina]-1'-il)metil)benzonitrilo;
- 4'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo;
- 1'-[(2*S*)-2-[(benciloxi)metoxi]propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 5 1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 10 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- (2*S*)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4'-cloro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 15 4'-cloro-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 4'-bromo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[4-(metilsulfanil)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 7'-cloro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il)metil]-5,6-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[6,5-*b*]furan-3,3'-indolin]-2'-ona;
- 20 (3*R*)-1'-(3-metilbutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- (3*R*)-1'-pentil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- (3*R*)-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- (3*R*)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- (3*S*)-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 25 (3*S*)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 7'-cloro-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 7'-fluoro-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 4'-fluoro-7'-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 30 1'-[[2*S*)-5-oxopirrolidin-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(4-piridin-2-ilbencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(pirimidin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(pirimidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 35 1'-(pirazin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[(7-fluoro-1-benzofuran-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(piridazin-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

- 1'-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[3-(benciloxi)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(2*H*-benzotriazol-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 5 2'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoato de metilo;
 3'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoato de metilo;
 4'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoato de metilo;
 1'-[3-(benciloxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 5'-fluoro-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 10 6'-fluoro-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(piperidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 hidrocloreto de 1'-[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(1-etilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 15 1'-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 ácido 3'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil] benzoico;
 1'-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 20 1'-[(5-piridin-4-ilfuran-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(4-piridin-3-ilbencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(2'-fluorobifenil-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[3-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 25 1'-[4-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 ácido 2'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil] benzoico;
 ácido 4'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil] benzoico;
 1'-(3-hidroxipropil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 2'-oxo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-4'-carbonitrilo;
 30 2'-oxo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-4'-carbaldehído;
 4'-[(dimetilamino)metil]-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4'-[pirrolidin-1-ilmetil]-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 35 4'-amino-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(morfolin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

- 1'-[[4-(1-metiletil)morfolin-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-metil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(3-hidroxibencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 5 1'-(4-morfolin-4-ilbencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(pirrolidin-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
N-(1-metiletil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]pirrolidina-1-carboxamida;
 (3*S*)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 10 (3*R*)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (3*R*)-1'-[(2*S*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (3*S*)-1'-[(2*S*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona;
 1'-[(2*S*)-1-metil-5-oxopirrolidin-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
N-(ciclohexilmetil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
- 15 *N*-(2-metoxietil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-hexil-*N*-metil-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(2-etilbutil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(2,4-dimetilfenil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-*N*-(2-fenilpropil)benzamida;
- 20 *N*-[(1*S*)-1-ciclohexiletil]-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-[(1*R*)-1-ciclohexiletil]-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(4-etilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(2-etilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(2,4-dimetilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
- 25 *N*-(2-metoxifenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(2-fluorofenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(3-clorofenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-heptil-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
- 30 *N*-(2-clorobencil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
 1'-[2-(piperidin-1-ilcarbonil)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
N-butil-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(3-metilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
- 35 *N*-(2,3-dimetilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(3-clorobencil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;

- N*-[2-(4-clorofenil)etil]-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(2-metoxifenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]benzamida;
4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-*N*-fenilbenzamida;
- 5 *N*-metil-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(2-fluorofenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-*N*-(2-tiofen-2-ilet)benzamida;
4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
- 10 *N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
1'-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
N-(2-etilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(2,6-dimetilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(3-fluorofenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
- 15 *N*-(2,4-dimetilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-*N*-(tiofen-2-ilmetil)benzamida;
N-etil-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(2-metoxietil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(2-etoxietil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
- 20 *N*-ciclobutil-4-[(2-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1(2*H*)-il)metil]benzamida;
4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida;
N-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
N-(2-etilbutil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida;
2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida;
- 25 *N*-(4-etilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida;
N,N-dietil-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida;
N-(3,3-dimetilbutil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida;
N-[3-(1-metiletoxi)propil]-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida;
2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)-*N*-propilacetamida;
- 30 *N*-metil-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)-*N*-fenilacetamida;
N-(2,5-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida;
N-(2,4-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida;
N-(2,3-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida;
N-(2,6-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida;
- 35 5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxílico ácido;
N,N-dimetil-5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxamida;
N-metil-5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxamida;

- 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida;
N,N-dimetil-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida;
- 1'-[(2*S*)-2-hidroxiopropil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 5 1'-[(2*S*)-2-(benciloxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[(2*S*)-2-[(4-fluorobencil)oxi]propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[(2*S*)-2-(piridin-2-ilmetoxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(3-hidroxiutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxiutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 10 3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propanal;
- hidrocloruro de 1'-{3-[(3-metilutil)amino]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- hidrocloruro de 1'-{3-[util(metil)amino]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- hidrocloruro de 1'-{3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 15 hidrocloruro de 3-[[3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propil]amino]propanonitrilo;
- 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 20 4'-[(*E*)-2-(4-fluorofenil)etilenil]-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 4'-dibenzo[*b,d*]tiofen-4-il-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 4'-(1-benzotiofen-3-il)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 25 4'-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 4'-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 4'-(4-fenoxifenil)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 30 4'-[4-(2-metilpropoxi)fenil]-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 4'-(4-butoxifenil)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 4'-(4-metoxifenil)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 35 4'-pirimidin-5-il-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona; y
- 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[[5-(trifluorometil)furano-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 6'-(difenilmetil)-2',3',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,8'-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol]-7'(6'*H*)-ona;
- 3'-(4-metoxibencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,1'-pirrolo[3,2-*f*]quinolin]-2'(3'*H*)-ona;
- 40 2',3',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,8'-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol]-7'(6'*H*)-ona;
- 1'-[4-(benciloxi)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 2-[3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona;

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

N-[3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propil]-2-(trifluorometoxi)benzamida; o
1'-(4-hidroxibencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona.

En esta realización, otra realización es un compuesto de fórmula (III) en el que L es -CH₂- y M es -O-.

5 En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (III) que se seleccionada de:

1'-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona; o

1'-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona.

10 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (IV), como se determina anteriormente en el sumario de la invención.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (IV) en el que cada R⁸ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, bromo, cloro, ciano, fluoro, metilo, trifluoroacetilo, metoxi, 1-metiletoxi, 2-metoxietoxi, benciloxi, 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, amino, sulfonilamino, metilsulfonilamino, [(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]amino, 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, amino(hidroxiimino)metilo o (pirrolidin-3-il)amino.

15 En esta realización, otra realización es un compuesto de fórmula (IV) en el que dos grupos R⁸, junto con los carbonos adyacentes al que están unidos, de un anillo dioxinilo fusionado, un anillo tienilo fusionado, un anillo 1,1-dioxotienilo fusionado, un anillo 1,2,5-oxadiazolilo fusionado, un anillo tetrahidropiranilo fusionado, un anillo 2,3-dihidropirazinilo fusionado, un anillo 3-metil-4,5-dihidroisoxazolilo fusionado o un anillo pirazinilo fusionado, y los restantes grupos R⁸, si están presentes, es hidrógeno, hidroxilo, bromo, cloro, ciano, fluoro, metilo, trifluoroacetilo, metoxi, 1-metiletoxi, 2-metoxietoxi, benciloxi, 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, amino, sulfonilamino, metilsulfonilamino, [(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]amino, 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, amino(hidroxiimino)metilo o (pirrolidin-3-il)amino.

En esta realización, otra realización es un compuesto de fórmula (IV) que se seleccionada de:

25 1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-*g*]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

1-(difenilmetil)espiro[indol-3,3'-thieno[2,3-*f*][1]benzofuran]-2(1'*H*)-ona;

1-(difenilmetil)espiro[indol-3,3'-thieno[2,3-*f*][1]benzofuran]-2(1'*H*)-ona 5,5'-dioxida;

spiro[indol-3,3'-thieno[2,3-*f*][1]benzofuran]-2(1'*H*)-ona 5,5'-dioxida; o

1-(piridin-2-ilmetil)espiro[indol-3,3'-thieno[2,3-*f*][1]benzofuran]-2(1'*H*)-ona 5,5'-dioxida.

30 1'-(4-metoxibencil)-3-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,2]bencisoxazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

5-(benciloxi)-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indo1]-2'(1'*H*)-ona;

1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

6-bromo-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

1'-(difenilmetil)-5,6-dimetilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

35 6-(benciloxi)-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

1'-(difenilmetil)-5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

1'-(difenilmetil)-5-fluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

1'-(difenilmetil)-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

6-(benciloxi)-1'-(3-metilbutil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

40 6-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

5-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

- 6-bromoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5,6-dimetilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5-fluoro-espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5 6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(difenilmetil)-6-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 3-[[1'-(difenilmetil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il]oxi]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
 3-[[2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il]oxi]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
 10 (3S)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 (3R)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-metoxi-5-metil-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-metoxi-5-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-metoxi-5-metil-1'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 15 5-fluoro-6-metoxi-1'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5-fluoro-6-metoxi-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5-fluoro-6-metoxi-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-bencil-5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-metoxi-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 20 6-bromo-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-Fluoro-5-metoxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5,6-dimetil-1'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5,6-dimetil-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5,6-dimetil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 25 5-fluoro-6-metoxi-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5-fluoro-6-metoxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5,6-difluoro-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5,6-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-metoxi-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 30 6-metoxi-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-metoxi-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-metoxi-1'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-amino-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 N-{2'-oxo-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il}metanosulfonamida;
 35 6-hidroxi-1'-(3-metilbutil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-hidroxi-1'-(3-metilbutil)-5-(trifluoroacetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- (3R)-3-[(2'-oxo-1'-[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il]amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 6-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 6-hidroxi-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5 6-(1-metiletoxi)-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- (3S)-3-[(2'-oxo-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il]oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 6-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona hidrocioruro de;
- 10 (3R)-3-[(2'-oxo-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il]oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 6-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona hidrocioruro de;
- 3-[(2'-oxo-1'-[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il]oxi]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- hidrógeno cloruro de (3S)-6-metoxi-5-metil-1'-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 15 hidrógeno cloruro de (3R)-6-metoxi-5-metil-1'-[[4-metilpiperazin-1-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 6-hidroxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo;
- 6-fluoro-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo;
- 1'-(difenilmetil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo;
- 1'-(difenilmetil)-5,6-difluorospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 20 1'-(difenilmetil)-6-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5-(benciloxi)-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(difenilmetil)-5-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(difenilmetil)-5-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 25 1'-(difenilmetil)espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 6-cloro-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(difenilmetil)-9-fluoro-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1-(difenilmetil)-7,8-dihidro-6H-espiro[furo[2,3-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-g]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 30 6-metoxi-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo;
- 6-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo;
- 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo;
- 2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5,6-difluorospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 35 6-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- spiro[furo[2,3-g]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- 2'-oxo-1'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo;
- 1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo;
- 1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5 4-[(5,6-difluoro-2'-oxospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 6-(2-metoxietoxi)-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5-(2-metoxietoxi)-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 10 6-metoxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo;
- 6-metoxi-2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo;
- 6-fluoro-2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo;
- 6-fluoro-2'-oxo-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo;
- 6-fluoro-2'-oxo-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo;
- 15 6-fluoro-2'-oxo-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo;
- 1'-(4-bromobencil)-5,6-difluorospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5,6-difluoro-1'-(3-metilbutil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5,6-difluoro-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5,6-difluoro-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 20 1'-[[5-(benciloxi)piridin-2-il]metil]espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 6-(2-metoxietoxi)-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5-(2-metoxietoxi)-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 25 5,6-difluoro-1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona hidrocioruro de;
- 5,6-difluoro-1'-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona hidrocioruro de;
- N,6-dihidroxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carboximidamida;
- 6-hidroxi-2'-oxo-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo;
- 6-hidroxi-2'-oxo-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-1,2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo;
- 30 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5-(6-metoxipiridin-3-il)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- hidrocioruro de 5,6-difluoro-1'-{4-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]bencil}espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 9-fluoro-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 7,8-dihidro-6H-espiro[furo[2,3-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 6-cloro-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 35 spiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 6-cloro-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

9-fluoro-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 9-fluoro-1'-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 9-fluoro-1'-[5-hidroxipiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona; y

5 6-cloro-1'-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (V), como se determina anteriormente en el sumario de la invención.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (V) seleccionado del grupo que consiste en:

1'-(difenilmetil)-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

10 3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona; o

15 1'-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (VI), como se determina anteriormente en el sumario de la invención.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (VI) en el que Z es -O- o -N(H)- y R^{10a} es hidrógeno o metilo.

20 En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (VI) en el que Z es -O- y R^{10a} es metilo.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (VI) en el que Z es -N(H)- y R^{10a} es hidrógeno.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (VI) que se seleccionada de:

1'-[2-(trifluorometil)bencil]-1*H*-espiro[furo[3,2-*f*]indazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-espiro[furo[3,2-*f*]indazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

25 1'-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,6-dihidroespiro[furo[3,2-*f*]indazol-5,3'-indolin]-2'-ona;

1'-(4-metoxibencil)-3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

3-metil-1'-[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

3-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

30 3-metil-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

3-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-(4-isoxazol-5-ilbencil)-3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

3-metil-1'-[2-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

3-metil-1'-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

35 1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

3-metil-1'-(3-metilbutil)espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

3-metil-1'-(pirazin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-[3-fluoropiridin-2-il]metil]-3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

2-[(3-metil-2'-oxospiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo;
 ácido 2-[(3-metil-2'-oxospiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico;
N,N-dimetil-2-[(3-metil-2'-oxospiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida;
 3-{4-[(3-metil-2'-oxospiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]fenil}-3-oxopropanonitrilo; o

5 hidrocloreuro de 1'-[4-(3-amino-1*H*-pirazol-5-il)encil]-3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (VI) en el que R^{10a} es -NH₂.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (VI) que se seleccionada de:

3-amino-1'-(4-metoxibencil)espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

3-amino-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

10 3-amino-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona; o

3-amino-1'-[2-(trifluorometil)encil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (VII), como se determina anteriormente en el sumario de la invención.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (VII) en el que Y es -O-.

15 En esta realización, otra realización es un compuesto de fórmula (VII) en el que Y es -S-.

En esta realización, otra realización es un compuesto de fórmula (VII) que se seleccionada de:

2-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

1'-(difencilmetil)-2-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

2-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

20 2-metil-1'-(3-metilbutil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzothiazote-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

2-metil-1'-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

2-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

2-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona; o

1'-[(5-cloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-2-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona.

25 Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (VIII), como se determina anteriormente en el sumario de la invención.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (VIII) en el que W es un enlace directo.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (VIII) que se seleccionada de:

1'-(difencilmetil)-1-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1*H*,1'*H*)-diona;

30 1-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1*H*,1'*H*)-diona; o

1-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1*H*,1'*H*)-diona.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (VIII) en el que W es -CH₂-.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (VIII) que se seleccionada de:

1'-(difencilmetil)-1-metil-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona;

35 1-metil-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona; o

1-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (IX), como se determina anteriormente en el sumario de la invención.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (IX) en el que U es un enlace directo.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (IX) que se seleccionada de:

1'-(difenilmetil)-3-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona;

3-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona;

- 5 3-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona; o
3-metil-1'-(((*R*)-tetrahydrofurano-2-il)metil)-2*H*-espiro[benzofuro[6,5-*d*]oxazol-7,3'-indolina]-2,2'(3*H*,6*H*)-diona.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (IX) en el que U es -CH₂-.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (IX) que se seleccionada de:

4-metil-4,7-dihidroespiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]oxazina-8,3'-indolina]-2',3(2*H*)-diona; o

- 10 4-metil-1'-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-2*H*-espiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2',3(1'*H*,4*H*)-diona.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (X), como se determina anteriormente en el sumario de la invención, que es 1'-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]espiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b*]difuran-3,3'-indol]-2',5(1'*H*,6*H*)-diona.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (XI), como se determina anteriormente en el sumario de la invención.

- 15 En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (XI) en el que ambos V y son cada uno -CH₂-.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (XI) que se seleccionada de:

1-(difenilmetil)-5',6',7',8'-tetrahydroespiro[indol-3,3'-naphtho[2,3-*b*]furan]-2(1*H*)ona;

5',6',7',8'-tetrahydroespiro[indol-3,3'-naphtho[2,3-*b*]furan]-2(1-*H*)-ona; o

1-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5',6',7',8'-tetrahydroespiro[indol-3,3'-naphtho[2,3-*b*]furan]-2(1*H*)-ona.

- 20 En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (XI) en el que V es -O- y es -N(CH₃)-.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (XI) que se seleccionada de:

1-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidro-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona hidrocioruro de; o

- 25 1-metil-1-[(2*H*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidro-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona Hidrocioruro de.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (XI) en el que V es -N(CH₃)- y es -O-.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (XI) que es 4-metil-1'-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona.

En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (XI) en el que V es -CH₂- y es -O-.

- 30 En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (XI) que se seleccionada de:

1'-(piridin-2-ilmetil)-7,8-dihidro-6*H*-espiro-[furo[2,3-*g*]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'*H*)ona; o

1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-7,8-dihidro-6*H*-espiro[furo[2,3-*g*]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (XII), como se determina anteriormente en el sumario de la invención.

- 35 En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (XII) que se seleccionada de:

6-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[1,4-dioxino[2,3-*f*]indol-8,3'-indol]-2',7(1'*H*,6*H*)-diona; o

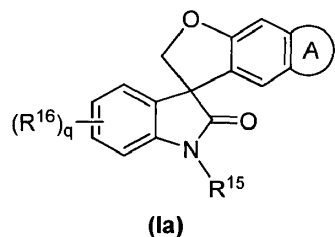
6-metil-2,3-dihidroespiro[1,4-dioxino[2,3-*f*]indol-8,3'-indol]-2',7(1'*H*,6*H*)-diona.

Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (XIII), como se determina anteriormente en el sumario de la invención.

- 40 En esta realización, la realización es un compuesto de fórmula (XIII) que se seleccionada de:

1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-7,8-dihirdospiro[1,4-dioxino[2,3-g][1,3]benzodioxina-4,3'-indol]-2'(1'H)-ona.

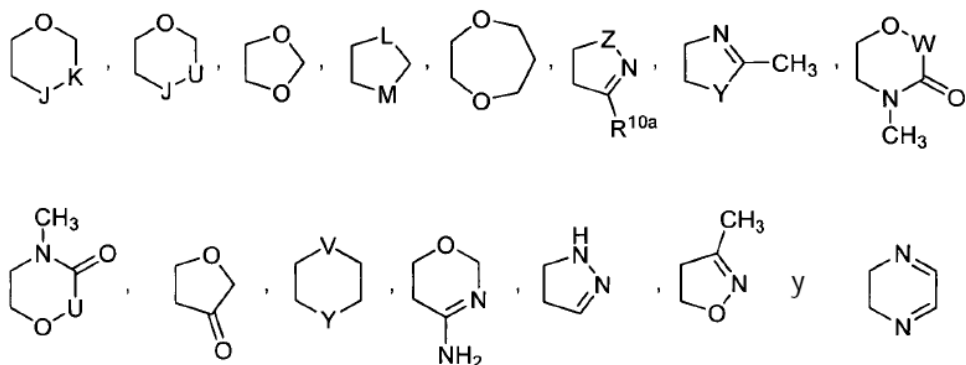
Otra realización de la invención es un compuesto de fórmula (Ia):



donde:

5 R^{15} es como se define para $R^1, R^3, R^5, R^7, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ o R^{14} en los compuestos de fórmula (I), la fórmula (IV), fórmula (V), la fórmula (VIII), la fórmula (IX) y la fórmula (XI), respectivamente, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención;

R^{16} es como se define para R^2, R^4 o R^6 en los compuestos de fórmula (I), respectivamente, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención; y **(A)** es un anillo fusionado seleccionado de los siguientes:



10 donde J, K, L, M, U, V, W, Y y Z son como se describen para los compuestos de fórmula (I), la fórmula (VI), la fórmula (VIII), la fórmula (IX), la fórmula (XI) y la fórmula (XIII), como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención;

15 **(A)** es un único sustituyente (es decir, no un anillo fusionado) en el anillo de fenilo seleccionado de $-N(R^{26})R^{27}$, $-OR^{30}$ o $-C(O)R^{31}$ donde R^{26} y R^{27} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; R^{30} es alquilo, cicloalquilo o heterociclilo, y R^{31} es alquilo o haloalquilo;

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos; o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este.

20 Otra realización de la invención son los compuestos para uso en un procedimiento para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o una dolencia en un mamífero, preferiblemente un ser humano, en el que la enfermedad o dolencia se selecciona del grupo que consiste de el dolor, la depresión, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias, y las enfermedades psiquiátricas, y combinaciones de estas, y en donde el procedimiento comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una realización de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de este, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 Otra realización de esta realización es donde la enfermedad o dolencia se selecciona del grupo que consiste de dolor neuropático, el dolor inflamatorio, el dolor visceral, el dolor oncológico, el dolor de la quimioterapia, el dolor de

trauma, el dolor quirúrgico, el dolor post-quirúrgico, el dolor por parto, el dolor de parto, vejiga neurogénica, colitis ulcerosa, el dolor crónico, el dolor persistente, el dolor mediado periféricamente, el dolor dental, el dolor mediado centralmente, el dolor de cabeza crónico, el dolor de cabeza migráñico, el dolor de cabeza sinusal, el dolor de cabeza tensional, el dolor del miembro fantasma, la lesión del nervio periférico, y combinaciones de estos.

5 Otra realización de esta realización es donde la enfermedad o dolencia se selecciona del grupo que consiste de dolor asociado con la neuropatía tratamiento del VIH, el VIH inducido, la neuralgia del trigémino, la neuralgia post-herpética, la eudinia, la sensibilidad al calor, la tosarcoidosis, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, el dolor asociado con la esclerosis múltiple (MS), la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la neuropatía diabética, la neuropatía periférica, la artritis, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la aterosclerosis, la distonía paroxística, el síndrome de miastenia, la miotonía, la hipertermia maligna, la fibrosis quística, el pseudoaldosteronismo, la rabdomiólisis, el hipotiroidismo, la depresión bipolar, la ansiedad, la esquizofrenia, las enfermedades relacionadas con la toxina del canal de sodio, la eritemalgia familiar, la eritemalgia primaria, el dolor rectal familiar, el cáncer, la epilepsia, las convulsiones tónicas parciales y generales, el síndrome de piernas inquietas, las arritmias, la fibromialgia, la neuroprotección en enfermedades isquémicas causadas por un accidente cerebrovascular o traumatismo neural, la taquiarritmias, la fibrilación auricular y la fibrilación ventricular.

20 Otra realización de la invención son los compuestos para uso en el procedimiento de tratamiento del dolor en un mamífero, preferiblemente un ser humano, mediante la inhibición del flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente del voltaje en el mamífero, donde el procedimiento comprende administrar a el mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una realización de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, o un producto farmacéutico composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Otra realización de la invención son los compuestos para uso en el procedimiento de tratamiento o prevención de la hipercolesterolemia en un mamífero, preferiblemente un ser humano, donde el procedimiento comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una realización de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como conjunto ha expuesto anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35 Otra realización de la invención son los compuestos para uso en el procedimiento de tratamiento o prevención de hiperplasia prostática benigna en un mamífero, preferiblemente un ser humano, donde el procedimiento comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una realización de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 Otra realización de la invención son los compuestos para uso en el procedimiento de tratamiento o prevención de prurito en un mamífero, preferiblemente un ser humano, donde el procedimiento comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una realización de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como conjunto ha expuesto anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Otra realización de la invención son los compuestos para uso en el procedimiento de tratamiento o prevención de cáncer en un mamífero, preferiblemente un ser humano, donde el procedimiento comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una realización de un compuesto de la invención, como se expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como conjunto ha expuesto anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otra realización de la invención son los compuestos para uso en el procedimiento de disminuir el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente del voltaje en una célula en un mamífero, donde el procedimiento comprende poner en contacto la célula con una forma de realización de un compuesto de la invención, como se

expuso anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este.

A continuación, las realizaciones específicas de los compuestos de la invención se describen en más detalle en la preparación de los compuestos de la invención.

5 UTILIDAD Y PRUEBAS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los compuestos de la invención modulan, preferiblemente inhiben, el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente del voltaje en un mamífero, especialmente en un ser humano. Cualquier modulación, ya sea la inhibición o la prevención del flujo de iones parcial o completo, se refiere a veces en la presente como "bloqueo" y los compuestos correspondientes como "bloqueadores" o "inhibidores". En general, los compuestos de la invención modulan la actividad de un canal de sodio hacia la baja, inhiben la actividad dependiente de la tensión del canal de sodio, y/o reducen o previenen el flujo de iones de sodio a través de una membrana celular mediante la prevención de la actividad del canal de sodio, como el flujo de iones.

Los compuestos de la invención inhiben el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente del voltaje. Preferiblemente, los compuestos son modificadores dependientes del estado o la frecuencia de los canales de sodio, que tienen una baja afinidad por el estado de descanso/cerrado y una alta afinidad por el estado inactivo. Estos compuestos son propensos a interactuar con sitios ubicados en la cavidad interior del poro de sodio del canal similar a la descrita para otros bloqueadores de los canales de sodio dependientes del estado de solapamiento (Cestèle, S., *et al. op. cit.*). Estos compuestos también pueden ser propensos a interactuar con sitios fuera de la cavidad interior y tienen efectos alostéricos sobre la conducción de iones de sodio a través del poro del canal.

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

Por consiguiente, los compuestos de la invención son bloqueadores de los canales de sodio y por lo tanto son útiles para tratar enfermedades y dolencias en mamíferos, preferiblemente seres humanos y otros organismos, incluidas todas aquellas enfermedades humanas y las enfermedades que son el resultado de la actividad biológica aberrante del canal de sodio dependiente del voltaje o que puede mejorarse por la modulación de la actividad biológica del canal de sodio dependiente del voltaje.

Como se define en la presente memoria, una enfermedad o dolencia mediada por canal de sodio se refiere a una enfermedad o dolencia en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que se mejora en la modulación del canal de sodio e incluye, pero no está limitado a, dolor, las enfermedades nerviosas centrales como la epilepsia, la ansiedad, la depresión y el trastorno bipolar; las enfermedades cardiovasculares, como arritmias, la fibrilación auricular y la fibrilación ventricular; las enfermedades neuromusculares, como el síndrome de piernas inquietas y la parálisis muscular o el tétanos; la neuroprotección contra accidentes cerebrovasculares, el trauma neural y la esclerosis múltiple; y las canalopatías como la eritromialgia y el síndrome de dolor rectal familiar.

La presente invención se refiere por tanto a compuestos, composiciones farmacéuticas y los compuestos y composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por los canales de sodio en mamíferos, preferiblemente seres humanos y enfermedades relacionados con el dolor preferiblemente, las enfermedades nerviosas centrales como la epilepsia, la ansiedad, la depresión y el trastorno bipolar; las enfermedades cardiovasculares, como arritmias, la fibrilación auricular y la fibrilación ventricular; las enfermedades neuromusculares, como el síndrome de piernas inquietas y la parálisis muscular o el tétanos; la neuroprotección contra accidentes cerebrovasculares, el trauma neural y la esclerosis múltiple; y las canalopatías como la eritromialgia y el síndrome de dolor rectal familiar, mediante la administración a un mamífero, preferiblemente un ser humano, en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un agente modulador del bloqueo del canal de sodio, especialmente la inhibición.

Por consiguiente, la presente invención proporciona los compuestos para uso en el procedimiento para el tratamiento de un mamífero para, o proteger a un mamífero de desarrollar, una enfermedad mediada por canal de sodio, especialmente el dolor, que comprende administrar al mamífero, especialmente un ser humano, en necesidad de este, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención en el que el compuesto modula la actividad de uno o más canales de sodio dependientes de voltaje.

El valor general de los compuestos de la invención en la mediación, especialmente la inhibición, del flujo de iones de canales de sodio se puede determinar usando los ensayos descritos a continuación en la sección de ensayos biológicos. Alternativamente, el valor general de los compuestos en el tratamiento de enfermedades y dolencias en los seres humanos puede establecerse en modelos animales estándar de la industria para demostrar la eficacia de los compuestos en el tratamiento del dolor. Se han desarrollado modelos animales de estados de dolor neuropático humanos que resultan en déficits sensoriales reproducibles (alodinia, hiperalgesia y dolor espontáneo) durante un período sostenido de tiempo que puede ser evaluada por la prueba sensorial. Al establecer el grado de mecánica, alodinia inducida química, y la temperatura y la hiperalgesia la actualidad, varias enfermedades fisiopatológicas

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

En los modelos de rata de lesión del nervio periférico, la actividad ectópica en el nervio lesionado corresponde a los signos de comportamiento de dolor. En estos modelos, la aplicación intravenosa del bloqueador de los canales de sodio y lidocaína anestésica local puede suprimir la actividad ectópica e invertir la alodinia táctil en concentraciones que no afectan al comportamiento general y la función motora (Mao, J. y Chen, LL, Pain (2000), 87: 7-17). El escalamiento alimétrico de las dosis efectivas en estos modelos de rata, se traduce en dosis similares a las que se demostraron ser eficaces en humanos (Tanelian, DL y Brose, WG, Anesthesiology (1991), 74 (5): 949-951). Además, Lidoderm®, lidocaína aplicada en forma de un parche dérmico, es actualmente un tratamiento aprobado por la FDA para la neuralgia post-herpética (Devers, A. y Glaler, BS, J. Clin Pain (2000), 16 (3):205-8).

Una enfermedad o dolencia mediada por el canal de sodio también incluye el dolor asociado con el VIH, la neuropatía inducida por el tratamiento del VIH, la neuralgia del trigémino, la neuralgia del glosofaríngeo, la neuropatía secundaria a la infiltración metastásica, la adiposis dolorosa, las lesiones talámicas, la hipertensión, la enfermedad autoinmune, el asma, la adicción a las drogas (por ejemplo, opiáceos, las benzodiazepinas, anfetaminas, cocaína, alcohol, inhalación de butano), el Alzheimer, la demencia, el deterioro de la memoria relacionada con la edad, el síndrome de Korsakoff, la restenosis, la disfunción urinaria, la incontinencia, la enfermedad de Parkinson, la isquemia cerebrovascular, la neurosis, la enfermedad gastrointestinal, la anemia de células falciformes, el rechazo de trasplantes, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, la lesión de reperusión, la claudicación intermitente, la angina de pecho, las convulsiones, los trastornos respiratorios, las isquemias cerebrales o de miocardio, el síndrome de QT largo, la taquicardia catecolaminérgica ventricular polimórfica, las enfermedades oftálmicas, la espasticidad, la paraplejía espástica, las miopatías, la miastenia gravis, la congénita paramiotonía, la parálisis periódica hipercaliémica, la parálisis periódica hipocaliémica, la alopecia, los trastornos de ansiedad, los trastornos psicóticos, la manía, la paranoia, el trastorno afectivo estacional, el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), las fobias, el autismo, el síndrome de Asperger, el síndrome de Rett, el trastorno desintegrativo, el trastorno de déficit de atención, la agresividad, los trastornos de control de impulsos, la trombosis, la pre clampsia, la insuficiencia cardíaca congestiva, el paro cardíaco, la ataxia de Friedrich, la ataxia espinocerebelear, la mielopatía, la radiculopatía, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad granulomatosa, la atrofia olivo-ponto-cerebelar, la ataxia espinocerebelosa, la ataxia episódica, la mioquimia, la atrofia palidial progresiva, la parálisis supranuclear progresiva y espasticidad, la lesión cerebral traumática, el edema cerebral, la lesión de la hidrocefalia, la lesión de la médula espinal, la anorexia nerviosa, la bulimia, el síndrome de Prader-Willi, la obesidad, la neuritis óptica, la catarata, la hemorragia retiniana, la isquémica retinopatía, la retinitis pigmentosa, el glaucoma agudo y crónico, la degeneración macular, la oclusión de la arteria retiniana, la corea, la corea de Huntington, el edema cerebral, la proctitis, la neuralgia post-herpética, la eudinia, la sensibilidad al calor, la sarcoidosis, el síndrome del intestino irritable, el síndrome de Tourette, el síndrome de Lesch-Nyhan, el síndrome Brugada, el síndrome de Liddle, la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiple y el dolor asociado con la esclerosis múltiple (MS), la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la esclerosis diseminada, la neuropatía diabética, la neuropatía periférica, el síndrome de Charcot-Marie-Tooth, la artritis, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la condrocalcinosis, la aterosclerosis, la distonía paroxística, los síndromes de miastenia, la miotonía, la distrofia miotónica, la distrofia muscular, la hipertermia maligna, la fibrosis quística, el pseudoaldosteronismo, la rabdomiolisis, la deficiencia mental, el hipotiroidismo, la depresión bipolar, la ansiedad, la esquizofrenia, las enfermedades relacionadas con la toxina del canal de sodio, la eritemalgia familiar, la eritemalgia primario, el dolor rectal, el cáncer, la epilepsia, las convulsiones tónico parciales y generales, las convulsiones febriles, las crisis de ausencia (petit mal), las convulsiones mioclónicas, las convulsiones atónicas, las convulsiones clónicas, síndrome de Lennox Gastaut, el síndrome de West (espasmos infantiles), las convulsiones multirresistentes, la profilaxis de convulsiones (anti-epileptógena), el síndrome de fiebre mediterránea familiar, la gota, el síndrome de piernas inquietas, las arritmias, la fibromialgia, la neuroprotección en enfermedades isquémicas causadas por apoplejía o trauma neural, las taquiarritmias, la fibrilación auricular y la fibrilación ventricular y como anestésico general o local.

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

Los bloqueadores de los canales de sodio tienen usos clínicos, además del dolor. La epilepsia y arritmias cardíacas son a menudo blanco de bloqueadores de los canales de sodio. La evidencia reciente de modelos animales sugieren que los bloqueadores de los canales de sodio también pueden ser útiles para la neuroprotección en enfermedades

isquémicas causadas por apoplejía o trauma neural y en pacientes con esclerosis múltiple (MS) (Clare, JJ *et al.*, *op. cit.* y Anger, T. *et al.*, *op. cit.*).

5 La presente invención también se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y los compuestos y composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones como la hiperplasia prostática benigna (BPH), la hipercolesterolemia, el cáncer y prurito (picor).

10 La hiperplasia prostática benigna (BPH), también conocida como hipertrofia prostática benigna, es una de las enfermedades más comunes que afectan a hombres de edad avanzada. La BPH es una enfermedad progresiva que se caracteriza por un agrandamiento nodular del tejido prostático dando como resultado obstrucción de la uretra. Las consecuencias de la BPH pueden incluir hipertrofia del músculo liso de la vejiga, una vejiga descompensada, retención urinaria aguda y una mayor incidencia de infección del tracto urinario.

15 La BPH tiene un impacto alto en la salud pública y es una de las razones más comunes para la intervención quirúrgica entre los hombres de edad avanzada. Se han hecho intentos para aclarar la etiología y la patogénesis y, con ese fin, se han desarrollado modelos experimentales. Los modelos animales espontáneos se limitan al chimpancé y el perro. La BPH comparte muchos rasgos comunes del hombre y el perro. En ambas especies, el desarrollo de la BPH se produce de forma espontánea con la edad avanzada y se puede prevenir mediante la castración temprana/prepuberal. Es muy conveniente una alternativa médica a la cirugía para el tratamiento de la BPH y sus consecuencias.

20 La hiperplasia epitelial prostática en el hombre y el perro es andrógena sensible, sometidos a involución con la privación de andrógenos y la reanudación de la hiperplasia epitelial cuando se sustituyen andrógenos. Se ha demostrado que las células procedentes de la glándula de la próstata expresan altos niveles de los canales de sodio que dependen del voltaje. Los estudios de inmunotinción demostraron evidencia clara de canales de voltaje cerrados de sodio en los tejidos prostáticos (Prostate Cancer Prostatic Dis. 2005; 8(3):266-73).

25 La hipercolesterolemia, es decir, el colesterol elevado, es un factor de riesgo establecido para el desarrollo de, por ejemplo, aterosclerosis, la enfermedad de la arteria coronaria, la hiperlipidemia, el accidente cerebrovascular, la hiperinsulinemias, la hipertensión, la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares (CVD), la isquemia miocárdica, y ataque cardíaco. Por lo tanto, la reducción de los niveles de colesterol total en suero en individuos con altos niveles de colesterol se lo conoce por reducir el riesgo de estas enfermedades. La reducción de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, en particular, es un paso esencial en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Aunque hay una variedad de terapias hipercolesterolemia, existe una continua necesidad y una búsqueda continúa en este campo de la técnica de terapias alternativas.

30 La invención proporciona compuestos que son útiles como agentes antihipercolesterolemia y sus enfermedades relacionadas. Los presentes compuestos pueden actuar en una variedad de maneras. Aunque no se desea estar vinculado a ningún mecanismo de acción particular, los compuestos pueden ser inhibidores directos o indirectos de la enzima acil CoA: colesterol acil transferasa (ACAT) que resulta en la inhibición de la esterificación y transporte de colesterol a través de la pared intestinal. Otra posibilidad puede ser que los compuestos de la invención pueden ser inhibidores directos o indirectos de la biosíntesis del colesterol en el hígado. Es posible que algunos compuestos de la invención pueden actuar como ambos inhibidores directos o indirectos de ACAT y la biosíntesis de colesterol.

35 El prurito, comúnmente conocido como picazón, es una condición dermatológica común. Aunque las causas exactas del prurito son complejos y poco conocidos, no siempre se ha reconocido que tenga interacciones con el dolor. En particular, se cree que los canales de sodio probable comunican o se propagan a lo largo del axón del nervio las señales de picazón a lo largo de la piel. La transmisión de los impulsos picazón resultados en la sensación desagradable que produce el deseo o reflejo de rascarse.

40 A nivel de la neurobiología, se cree que hay una complejidad compartida de mediadores específicos, vías neuronales relacionadas y los procesos centrales de la picazón y el dolor y los datos recientes sugieren que existe una amplia coincidencia entre mediadores y/o receptores periféricos relacionados con el dolor y la picazón (Ikoma *et al.*, *Nature Reviews Neuroscience*, 7: 535-547, 2006). Sorprendentemente, el dolor y la picazón tienen mecanismos similares de sensibilización neuronal en el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central pero también exhibe diferencias interesantes.

45 Por ejemplo, los estímulos levemente dolorosos de rascado son eficaces para la abolición de la sensación de picazón. Por el contrario, los analgésicos como opioides pueden generar prurito severo. La interacción antagonista entre el dolor y la picazón puede aprovecharse en la terapia del prurito, y la investigación actual se centra en la identificación de objetivos comunes para la futura terapia analgésica y antipruriginosa.

50 Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención tienen efectos analgésicos en un número de modelos animales con dosis orales que van desde 1 mg/kg a 100 mg/Kg. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para el tratamiento de prurito.

Los tipos de picazón o irritación de la piel, incluyen, a modo no taxativo:

a) prurito psoriásica, prurito debido a hemodiálisis, prurito aguagénico, y picazón causada por trastornos de la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto), los trastornos sistémicos, la neuropatía, los factores psicógenos o una mezcla de estos;

5 b) la picazón causada por reacciones alérgicas, picaduras de insectos, hipersensibilidad (por ejemplo, la piel seca, acné, eczema, psoriasis), las enfermedades inflamatorias o lesiones;

c) picazón asociado con vestibulitis vulvar; y

d) irritación de la piel o el efecto inflamatorio de la administración de otro terapéuticos como, por ejemplo, antibióticos, antivirales y antihistamínicos.

10 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de ciertos cánceres sensibles a hormonas, como el cáncer de próstata (adenocarcinoma), el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer testicular, de tiroides neoplasia, en un mamífero, preferiblemente un ser humano. Se demostró que los canales de sodio dependientes de voltaje se expresan en células de la próstata y cáncer de mama. La regulación positiva de $Na_v1.5$ neonatal se produce como una parte integral del proceso metastásico en cáncer de mama humano y podría servir tanto como un nuevo marcador del fenotipo metastásico y una diana terapéutica (Clin Cancer Res.2005, 1 de agosto; 11(15):5381-9). La expresión funcional de los canales de sodio subunidades alfa de voltaje, especialmente $Na_v1.7$, se asocia con un fuerte potencial metastásico en el cáncer de próstata (CaP) *in vitro*. La inmunotinción de subunidades alfa del canal de sodio dependientes de voltaje, utilizando anticuerpos específicos para la subunidad alfa del canal de sodio fue evidente en los tejidos prostáticos y marcadamente más fuerte en CaP en comparación con pacientes sin CaP (Prostate Cancer Prostatic Dis., 2005; 8(3):266-73).

20 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o prevención de los síntomas en un mamífero asociado con BPH, tales como, a modo no taxativo, la retención urinaria aguda y la infección del tracto urinario.

25 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o la prevención de ciertos desequilibrios endocrinos o endocrinopatías como la hiperplasia suprarrenal congénita, hipertiroidismo, el hipotiroidismo, osteoporosis, osteomalacia, raquitismo, el síndrome de Cushing, el síndrome de Conn, el hiperaldosteronismo, el hipogonadismo, el hipergonadismo, la infertilidad, la fertilidad y la diabetes.

30 La presente invención proporciona fácilmente muchos medios diferentes para la identificación agentes del canal de sodio que son útiles como agentes terapéuticos modulación. La identificación de moduladores de los canales de sodio se puede evaluar usando una variedad de en ensayos *in vitro* e *in vivo*, por ejemplo, corriente de medición, la medición de potencial de membrana, midiendo el flujo de iones, (por ejemplo, sodio o guanidinio), la medición de la concentración de sodio, midiendo mensajeros y niveles de transcripción segundos, y utilizando, por ejemplo, tintes sensibles al voltaje, trazadores radiactivos, y electrofisiología de fijación de membranas.

Un protocolo de este tipo implica el cribado de agentes químicos para la capacidad de modular la actividad de un canal de sodio de ese modo que lo identifica como un agente de modulación.

35 Un ensayo típico descrito en Bean et al., J. General Physiology (1983), 83:613-642, y Leuwer, M., et al., Br. J. Pharmacol (2004), 141(1):47-54, utiliza técnicas de fijación de membranas para estudiar el comportamiento de los canales. Tales técnicas son conocidas por los entendidos en la técnica y se pueden desarrollar utilizando las tecnologías actuales, en los ensayos de baja o media de rendimiento para la evaluación de compuestos por su capacidad para modular el comportamiento del canal de sodio.

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

45 Estos ensayos pueden llevarse a cabo en las células, o extractos de células o tejidos que expresan el canal de interés en un entorno natural o endógena en un entorno recombinante. Los ensayos que se pueden usar incluyen los ensayos de placa que miden la afluencia Na^+ a través de marcadores sustitutos como afluencia guanidina- C^{14} o determinan la despolarización de células usando colorantes fluorescentes como los ensayos fluorescentes basados en FRET y otros o un ensayo de unión radiomarcada que emplean aconitina radiomarcada, BTX, TTX o STX. Se pueden hacer mediciones directas adicionales con los sistemas de electrofisiología manuales o automatizados. El ensayo de afluencia de guanidina se explica con más detalle a continuación en la sección de ensayos biológicos.

55 El rendimiento de compuestos de ensayo es una consideración importante en la elección de ensayo de cribado para ser utilizado. En algunas estrategias, en las que se van a probar cientos de miles de compuestos, no es deseable utilizar medios de rendimiento bajos. Sin embargo, en otros casos de bajo rendimiento es satisfactorio para identificar las diferencias importantes entre un número limitado de compuestos. A menudo será necesario combinar tipos de ensayo para identificar compuestos específicos de modulación de canales de sodio.

- Los ensayos electrofisiológicos utilizando técnicas de *patch clamp* se acepta como estándar para la caracterización detallada de las interacciones de compuestos del canal de sodio, y como se describe en Bean *et al.*, *op. cit.* y Leuwer, M., *et al.*, *op. cit.* Un examen de bajo rendimiento manual de procedimiento (LTS) permite comparar 2-10 compuestos por día; un sistema recientemente desarrollado para la detección de medio rendimiento automatizado (MTS) a 20-50 parches (es decir, compuestos) por día; y una tecnología de Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA) que permite automatizado de alto rendimiento de cribado (HTS) en 1000-3000 parches (es decir, compuestos) por día.
- Un sistema de *patch clamp* automatizado utiliza la tecnología de electrodo plano para acelerar la tasa de descubrimiento de fármacos. Los electrodos planos son capaces de lograr alta resistencia, células adheridas, seguida de registros de bajo ruido de células enteras estables que son comparables a los registros convencionales. Un instrumento adecuado es el 7000A PatchXpress (Axon Instruments Inc, Union City, CA). Se clasifican una variedad de líneas celulares y técnicas de cultivo, que incluyen células adherentes, así como las células que crecen espontáneamente en suspensión para la tasa de éxito del sello y la estabilidad. Las células inmortalizadas (por ejemplo, HEK y CHO) que expresan establemente altos niveles de la canal de iones de sodio relevante pueden adaptarse en cultivos en suspensión de alta densidad.
- Se pueden otros ensayos seleccionar que permiten al investigador para identificar compuestos que bloquean estados específicos del canal, como el estado abierto, estado cerrado o el estado de reposo, o que la transición de bloque de abierto a cerrado, cerrado al descanso o de reposo a abierto. Los entendidos en la técnica están generalmente familiarizados con dichos ensayos.
- Los ensayos de unión también están disponibles, pero estos son de un valor funcional limitado y de contenido de información. Los diseños incluyen ensayos tradicionales radiactivos basados en filtros vinculantes o el sistema fluorescente basado confocal disponibles del grupo Evotec OAI de empresas (Hamburgo, Alemania), ambos de los cuales son HTS.
- Los ensayos de flujo radiactivos también pueden ser utilizados. En este ensayo, se estimula la apertura de los canales con veratridina o aconitina y se mantienen en un estado abierto estabilizado con una toxina, y se identifican bloqueadores de los canales por su capacidad para prevenir la afluencia de iones. El ensayo se puede utilizar iones ^{22}Na y guanidinio $[\text{C}]^{14}$ radiactivos como trazadores. Las placas FlashPlate y Cytostar-T en células vivas evitan etapas de separación y son adecuadas para HTS. La tecnología de placas de centelleo también ha desarrollado este procedimiento para la idoneidad HTS. Debido a los aspectos funcionales de la prueba, el contenido de información es razonablemente aceptable.
- Sin embargo, otras medidas de formato de la redistribución de potencial de membrana utilizando el kit de sistema potencial de membrana FLIPR (HTS) disponible en Molecular Dynamics (una división de Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). Este procedimiento se limita a posibles cambios lentos de la membrana. Algunos problemas pueden resultar del fondo fluorescente de los compuestos. Los compuestos de ensayo también pueden influir directamente en la fluidez de la membrana celular y conducen a un aumento de concentraciones de colorante intracelulares. Sin embargo, debido a los aspectos funcionales del ensayo, la información recabada es razonablemente aceptable.
- Pueden usarse colorantes de sodio para medir la tasa o cantidad de afluencia de iones sodio a través de un canal. Este tipo de ensayo proporciona un contenido muy alto de información con respecto a los bloqueadores de los canales potenciales. El ensayo es funcional y medirá la afluencia de Na^+ directamente. Se pueden utilizar CoroNa Red, SBF1 y/o sodio verde (Molecular Probes, Inc. Eugene OR) para medir la afluencia de Na ; todos son sensibles a colorantes de Na . Se pueden utilizar en combinación con el instrumento FLIPR. El uso de estos colorantes en una pantalla no se describió previamente en la literatura. Los colorantes de calcio también pueden tener potencial en este formato.
- En otro ensayo, sensores de voltaje basados en FRET se utilizan para medir la capacidad de un compuesto de ensayo para bloquear directamente la afluencia Na . Los sistemas HTS comercialmente disponibles incluyen el sistema FRET VIPR™ II (Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, una división de Vertex Pharmaceuticals, Inc.) que puede utilizarse en conjunción con colorantes FRET, también disponible en Aurora Biosciences. Este ensayo mide las respuestas en sub-segundos de cambios de voltaje. No hay ningún requisito para un modificador de la función del canal. El ensayo mide la despolarización y las hiperpolarizaciones, y proporciona datos ratiométricos para la cuantificación. Una versión MTS algo menos caro de este ensayo emplea la FlexStation™ (Molecular Devices Corporation) en conjunción con colorantes FRET de Aurora Biosciences. Otros procedimientos de control de los compuestos descritos en este documento también son fácilmente conocidos y disponibles para los entendidos en la técnica.
- Estos resultados proporcionan la base para el análisis de la relación estructura-actividad (SAR) entre los compuestos de ensayo y el canal de sodio. Ciertos sustituyentes en la estructura del núcleo del compuesto de ensayo tienden a proporcionar compuestos inhibidores más potentes. Los análisis SAR son una de las herramientas que los entendidos en la técnica pueden emplear para identificar formas de realización preferidas de los compuestos de la invención para uso como agentes terapéuticos.

Los agentes moduladores identificados de esta manera luego se prueban en una variedad de modular modelos *in vivo* a fin de determinar si aliviar el dolor, especialmente el dolor crónico u otras enfermedades como arritmias y la epilepsia, la hiperplasia prostática benigna (BPH), la hipercolesterolemia, el cáncer y prurito (picazón) con eventos adversos mínimos. Los ensayos descritos a continuación en la sección de Ensayos Biológicos son útiles en la evaluación de la actividad biológica de los compuestos instantáneos.

Típicamente, un agente terapéutico exitoso de la presente invención reunirá todos o algunos de los siguientes criterios. La disponibilidad oral debe ser igual o superior al 20%. El modelo de eficacia animal es menor que aproximadamente 0,1 g a aproximadamente 100 mg/Kg de peso corporal y la dosis humana objetivo de peso entre 0,1 mg a aproximadamente 100 mg/Kg cuerpo, aunque las dosis fuera de este intervalo pueden ser aceptables ("mg/Kg" significa miligramos de compuesto por kilogramo de masa corporal del individuo al que se está administrando). El índice terapéutico (o relación de dosis tóxica a dosis terapéutica) debe ser mayor que 100. La potencia (según lo expresado por el valor IC_{50}) debe ser inferior a 10 μ M, preferiblemente inferior a 1 μ M y más preferiblemente por debajo de 50 nM. El IC_{50} ("Concentración Inhibitoria- 50%") es una medida de la cantidad de compuesto necesaria para alcanzar 50% de inhibición del flujo de iones a través de un canal de sodio, durante un periodo de tiempo específico, en un ensayo de la invención. Los compuestos de la presente invención en el ensayo de afluencia de guanidina han demostrado que IC_{50} varía desde menos de un nanomolar a menos de 10 micromolar.

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

Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v0.3$, $Na_v1.4$, $Na_v1.5$, $Na_v1.6$, $Na_v1.7$, $Na_v0.8$, o $Na_v0.9$ la actividad en una muestra biológica o un mamífero, preferiblemente un ser humano, cuyo procedimiento comprende administrar al mamífero, preferiblemente un ser humano, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", como se usa aquí, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de estos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos de estos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de estos.

La inhibición de la actividad de $Na_v1.1$, $Na_v1.2$, $Na_v1.3$, $Na_v1.4$, $Na_v1.5$, $Na_v1.6$, $Na_v1.7$, $Na_v1.8$, o $Na_v1.9$ en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos para un entendido en la técnica. Los ejemplos de tales propósitos incluyen, a modo no taxativo, el estudio de los canales iónicos de sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de inhibidores de los canales de iones de sodio nuevos.

Los compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención, en forma de estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros de estos o mezclas de estos, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos de estos, y/o las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos, o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, puede ser utilizado en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad o afección mediada por canal de sodio en un mamífero.

Composiciones farmacéuticas de la invención y administración

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención descrita en el presente documento. En una realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende compuestos de la invención en un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para modular, preferiblemente inhibir, flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente del voltaje para tratar enfermedades mediadas por los canales de sodio, como el dolor, cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un paciente humano.

La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que sirven utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante la combinación de un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semi-sólidas, líquidas o gaseosas, como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas, y aerosoles. Las vías típicas de administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, rectal, vaginal, e intranasal. El término parenteral, como se usa en este documento incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en el mismo sean biodisponible tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un individuo o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde por ejemplo, un comprimido puede ser una unidad de dosificación única, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de

unidades de dosificación. Los procedimientos reales para preparar tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los entendidos en esta técnica; por ejemplo, véase *The Science and Practice of Pharmacy*, 20va edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición a administrar, en cualquier caso, contener una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para el tratamiento de una enfermedad o dolencia de interés de acuerdo con las divulgaciones de esta invención.

Las composiciones farmacéuticas útiles aquí también contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, incluido cualquier diluyente o excipiente adecuado, que incluye cualquier agente farmacéutico que no induzca por sí mismo la producción de anticuerpos perjudiciales para el individuo que recibe la composición, y que pueden administrarse sin toxicidad indebida. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen líquidos, como agua, solución salina, glicerol y etanol. Una discusión detallada de los vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes y otros excipientes se presenta en *REMMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES* (Mack pub. Co., NJ edición actual).

Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de un sólido o líquido. En un aspecto, los vehículos son partículas, de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de tableta o en polvo. Los vehículos pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, líquido inyectable o un aerosol, que es útil en, por ejemplo, la administración por inhalación.

Cuando se destinan a la administración oral, la composición farmacéutica está preferiblemente en forma sólida o líquida, donde las formas semi-sólido, semi-líquidos, de suspensión y gel se incluyen dentro de las formas consideradas en este documento como sólidos o líquidos.

Como composición sólida para la administración oral, la composición farmacéutica se puede formular en un polvo, gránulo, comprimido, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o forma similar. Dicha composición sólida típicamente contendrá uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles. Además, uno o más de los siguientes pueden estar presentes: aglutinantes como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes como almidón, lactosa o dextrinas, agentes como ácido algínico, alginato sódico, Primogel, almidón de maíz y similares desintegración; lubricantes como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes como dióxido de silicio coloidal; agentes como sacarosa o sacarina; un agente aromatizante como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido como polietilenglicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o por inyección, por mencionar dos ejemplos. Cuando se destinan a la administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un potenciador de agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y sabor. En una composición destinada a ser administrada por inyección, pueden incluirse uno o más de un tensoactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente, tampón, estabilizador y agente isotónico de suspensión.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como el medio disolvente o de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos como alcohol bencílico o parabeno de metilo; antioxidantes como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes como el ácido etilendiaminotetraacético quelante; tampones como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

Una composición farmacéutica líquida de la invención destinada a la administración ya sea parenteral u oral debe contener una cantidad de un compuesto de la invención tal que se obtenga una dosificación adecuada. Típicamente, esta cantidad es de al menos un 0,01% de un compuesto de la invención en la composición. Cuando se destinan para administración oral, esta cantidad puede variar para estar entre un 0,1 y aproximadamente un 70% del peso de la composición. Las composiciones farmacéuticas orales preferidas contienen entre aproximadamente un 4% y aproximadamente un 50% del compuesto de la invención. Las composiciones y preparaciones farmacéuticas preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de modo que una unidad de dosificación parenteral contiene entre un 0,01 a un 10% en peso del compuesto antes de la dilución de la invención.

La composición farmacéutica de la invención puede tener como objetivo para la administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender adecuadamente una base de solución, emulsión, pomada o gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si está destinada a la administración

transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de la invención a partir de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10% p/v (peso por unidad de volumen).

5 La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a la administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base oleaginosa como excipiente no irritante adecuado. Tales bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

10 La composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una cáscara de recubrimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la concha de recubrimiento son típicamente inertes, y se pueden seleccionar de, por ejemplo, azúcar, goma laca, y otros agentes de revestimiento entéricos. Alternativamente, los ingredientes activos pueden ser encapsulados en una cápsula de gelatina.

15 La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y por lo tanto ayuda en el suministro del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

20 La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de dosificación que se pueden administrar como un aerosol. El término aerosol se usa para indicar una variedad de sistemas que van desde aquellos de naturaleza coloidal a sistemas que consisten en paquetes presurizados. La entrega puede ser por un gas licuado o comprimido o por un sistema de bombeo adecuado que dispensa los ingredientes activos. Los aerosoles de compuestos de la invención se pueden suministrar en sistemas monofásicos, bifásicos o trifásicos con el fin de entregar el ingrediente activo. La administración del aerosol incluye el recipiente necesario, activadores, válvulas, subcontenedores y similares, que juntos pueden formar un kit. Un entendido en la técnica, sin experimentación indebida puede determinar los aerosoles preferidos.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a administrarse por inyección se puede preparar mediante la combinación de un compuesto de la invención con agua destilada estéril a fin de formar una solución. Se puede añadir un agente tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de forma no covalente con el compuesto de la invención a fin de facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de administración acuoso.

30 Los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva, que variará en función de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el modo y tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o afección en particular; y el individuo sometido a la terapia. Generalmente, una dosis diaria terapéuticamente eficaz es (para una mamífero de 70Kg) de aproximadamente 0,001 mg/kg (es decir, a aproximadamente 100 mg/Kg, 0,07 mg.) (es decir, 7,0 g.); preferiblemente una dosis terapéuticamente eficaz (para una mamífero de 70Kg) es de aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, a aproximadamente 50 mg/Kg, 0,7 mg.) (es decir, 3,5 g.); más preferiblemente una dosis terapéuticamente eficaz es (para una mamífero de 70Kg) de aproximadamente 1 mg/kg (es decir, 70 mg) a aproximadamente 25 mg/kg (es decir, 1,75 g).

45 Los intervalos de dosis eficaces proporcionados en este documento no están destinados a ser limitantes y representan intervalos de dosis preferidos. Sin embargo, la dosis más preferida se adaptará al individuo individual, como entenderá y determinará un entendido en las técnicas relevantes (véanse, por ejemplo, Berkow et al., eds., *The Merck Manual*, 16a edición, Merck and Co., Rahway, N.J., 1992; Goodman et al., eds., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10ma edición, Pergamon Press, Inc., Elmsford, N.Y., (2001); Avery's *Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 3rd edition, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, *Pharmacology*, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci et al., eds., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18a edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)).

50 La dosis total necesaria para cada tratamiento puede administrarse por dosis múltiples o en una sola dosis durante el transcurso del día, si se desea. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas, que son menos que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. El compuesto farmacéutico de diagnóstico o la composición se pueden administrar solos o en combinación con otros diagnósticos y/o productos farmacéuticos dirigidos a la patología, o dirigidos a otros síntomas de la patología. Los destinatarios de la administración de compuestos y/o composiciones de la invención pueden ser cualquier animal vertebrado, como los mamíferos. Entre los mamíferos, los destinatarios preferidos son los mamíferos de las órdenes de Primate (incluidos los seres humanos, los simios y los monos), *Arteriodactyla* (incluyendo caballos, cabras, vacas, ovejas, cerdos), *Rodenta* (incluidos ratones, ratas,

conejos y hámsters), y Carnívora (incluyendo gatos y perros). Entre las aves, los destinatarios preferidos son los pavos, pollos y otros miembros de la misma orden. Los receptores más preferidos son los seres humanos.

Para las aplicaciones tópicas, se prefiere administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención a la zona, por ejemplo, superficies de la piel, las membranas mucosas objetivo, y similares, que son adyacentes a las neuronas periféricas que se van que se desea tratar. Esta cantidad variará generalmente de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1 g de un compuesto de la invención por aplicación, en función del área a ser tratada, si el uso es diagnóstico, profiláctico o terapéutico, la gravedad de los síntomas, y la naturaleza del vehículo tópico empleado. Una preparación tópica preferida es un ungüento, en el que aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg de ingrediente activo se utiliza por cc de base de ungüento. La composición farmacéutica se puede formular como composiciones transdérmicas o dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales composiciones incluyen, por ejemplo, un respaldo, depósito de compuesto activo, una membrana de control, un forro y un adhesivo de contacto. Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar pulsátil continua, o bajo demanda de los compuestos de la presente invención como se desee.

Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de suministro de fármaco de liberación controlada incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen reservorios recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Los ejemplos de sistemas de liberación controlada se presentan en las patentes de Estados Unidos. Nos. 3.845.770 y 4.326.525 y en PJ Kuzma et al, Anestesia Regional 22 (6):. 543-551 (1997), todos los cuales se incorporan aquí a modo de referencia.

Las composiciones de la invención también pueden administrarse a través de sistemas de administración de fármacos intra-nasales para terapias médicas locales, sistémicos, y de nariz a cerebro. La tecnología de dispersión de partículas controlada (CPD) TM y los dispositivos, inhaladores o nebulizadores tradicionales de pulverización nasal son conocidos por los entendidos en la técnica para proporcionar el suministro local y sistémica eficaz de fármacos al alcanzar la región olfativa y los senos paranasales.

La invención también se refiere a un dispositivo de administración de fármaco en cobertura o núcleo intravaginal adecuado para la administración a un individuo humano de sexo masculino o una hembra animal. El dispositivo puede estar compuesto del ingrediente farmacéutico activo en una matriz de polímero, rodeado por una vaina y ser capaz de liberar el compuesto en un patrón de orden cero sustancialmente sobre una base diaria similar a legados utilizados para aplicar la testosterona como se describe en la solicitud de patente PCT publicada No. WO 98/50016.

Los procedimientos actuales para la administración ocular incluyen la administración tópica (gotas oculares), inyecciones subconjuntivales, inyecciones perioculares, inyecciones intravítreas, implantes quirúrgicos y de iontoforesis (utiliza una pequeña corriente eléctrica para transportar fármacos ionizados a través de los tejidos del cuerpo). Los entendidos en la técnica podrán combinar los excipientes más adecuados con el compuesto para la administración intraocular segura y eficaz.

La vía más adecuada dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección que se desea tratar. Los entendidos en la técnica también están familiarizados con la determinación de los procedimientos de administración (por ejemplo, oral, intravenosa, inhalación, subcutánea, etc. rectal), formas farmacéuticas, excipientes farmacéuticos adecuados y otros asuntos relacionados con la administración de los compuestos a un individuo que lo necesite.

40 Terapia de combinación

Los compuestos de la invención se pueden combinar útilmente con uno o más de otros compuestos de la invención o uno o más agentes terapéuticos adicionales o como cualquier combinación de estos, en el tratamiento de enfermedades y dolencias mediadas por el canal de sodio. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse de manera simultánea o secuencial o por separado en combinación con otros agentes terapéuticos, incluidos, a modo no taxativo:

- analgésicos opiáceos, por ejemplo, la morfina, la heroína, la cocaína, oximorfina, levorfanol, levalorfanol, oxicodona, codeína, dihidrocodeína, propoxifeno, nalmeveno, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, meripidine, metadona, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;
- analgésicos no opiáceos, por ejemplo acetomenifén, salicilatos (por ejemplo aspirina);
- fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, celecoxib, diclofenaco, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina y zomepirac;

ES 2 546 302 T3

- anticonvulsivos, por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, valproato, topiramato, gabapentina y pregabalina;
- antidepresivos como los antidepresivos tricíclicos, por ejemplo amitriptilina, clomipramina, imipramina, despramine y nortriptilina;
- 5 • inhibidores selectivos COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, y lumiracoxib;
- alfa-adrenérgicos, por ejemplo doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo, y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il) 5-(2-piridil) quinazolina;
- 10 • sedantes barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal y tiopental;
- antagonista de taquiquinina (NK), particularmente un antagonista NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo (aR, (TAK-637), (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-methoxi5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenilpiperidina (2S, 3S);
- 15 • analgésicos de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, por ejemplo, paroxetina, sertralina, norfluoxetina (fluoxetina desmetil metabolito), metabolito de demetilsertralina, '3 fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito de desmetilcitalopram citalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina, trazodona y fluoxetina;
- 20 • (norepinefrina) inhibidores de la recaptación de noradrenalina, por ejemplo, maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, metabolito de hidroxibupropión bupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®)), especialmente un inhibidor de la recaptación de noradrenalina como reboxetina, en particular, (S,S)-reboxetina, y sedantes/ansiolíticos neurolépticos venlafaxina duloxetina;
- 25 • inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina duales, como la venlafaxina, metabolito venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito desmetilclomipramina clomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
- inhibidores de la acetilcolinesterasa como donepezilo;
- antagonistas 5-HT₃ como ondansetrón;
- 30 • receptores de antagonistas de glutamato metabotrópicos (mGluR);
- anestésico local como mexiletina y la lidocaína;
- corticosteroides, como dexametasona;
- antiarrítmicos, por ejemplo, mexiletina y fenitoína;
- antagonistas muscarínicos, por ejemplo, tolterodina, propiverina, cloruro tropsio t, darifenacina, lasolifenacina, temiverina e ipratropio;
- 35 • cannabinoides;
- agonistas del receptor vainilloide (por ejemplo resinferatoxina) o antagonistas (por ejemplo capsazepina);
- sedantes, por ejemplo, glutetimida, meprobamato, metacualona y dicloralfenazona;
- ansiolíticos como las benzodiazepinas,
- 40 • antidepresivos como mirtazapina,
- agentes tópicos (por ejemplo, lidocaína, capsacin y resinferotoxin);
- relajantes musculares como las benzodiazepinas, baclofeno, carisoprodol, clorzoazona, ciclobenzaprina, metocarbamol y orfrenadina;

- anti-histaminas o antagonistas H1;
- antagonistas del receptor NMDA;
- agonistas de los receptores 5-HT/antagonistas;
- inhibidores de PDEV;
- 5 • Tramadol®;
- colinérgicos analgésicos (nicotínicos);
- ligandos alfa-2-delta;
- antagonistas del subtipo de prostaglandina E2;
- antagonistas de leucotrieno B4;
- 10 • Inhibidores de la 5-lipoxigenasa; y
- Antagonistas 5-HT₃.

Las enfermedades y afecciones de los canales de sodio que pueden tratarse y/o prevenirse usando dichas combinaciones incluyen, a modo no taxativo, dolor, central y periféricamente mediado, agudo, crónico, neuropático, así como otras enfermedades con dolor asociado y otra central de trastornos nerviosos como la epilepsia, la ansiedad, la depresión y el trastorno bipolar; o trastornos cardiovasculares como arritmias, la fibrilación auricular y fibrilación ventricular; trastornos neuromusculares, como el síndrome de piernas inquietas y la parálisis muscular o el tétanos; neuroprotección contra accidentes cerebrovasculares, el trauma neural y la esclerosis múltiple; y las canalopatías como la eritromialgia y el síndrome de dolor rectal familiar.

Como se usa en el presente documento "combinación" se refiere a cualquier mezcla o permutación de uno o más compuestos de la invención y uno o más de otros compuestos de la invención o uno o más agentes terapéuticos adicionales. A menos que el contexto indique lo contrario, "combinación" puede incluir la entrega simultánea o secuencialmente de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos. A menos que el contexto deje claro de lo contrario, "combinación" puede incluir formas de dosificación de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto indique lo contrario, "Combinación" puede incluir vías de administración de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto indique lo contrario, "combinación" puede incluir formulaciones de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. Las formas de dosificación, vías de administración y las composiciones farmacéuticas incluyen, a modo no taxativo, las descritas en el presente documento.

Kits de partes

La presente invención también proporciona kits que contienen una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la invención. El kit también incluye instrucciones para el uso de la composición farmacéutica para modular la actividad de los canales iónicos, para el tratamiento del dolor, así como otras utilidades como se describe aquí. Preferiblemente, un paquete comercial contendrá una o más dosis unitarias de la composición farmacéutica. Por ejemplo, una unidad de dosis tal puede ser una cantidad suficiente para la preparación de una inyección intravenosa. Será evidente para los entendidos en la técnica que los compuestos que son ligeros y/o sensibles al aire pueden necesitar un envase y/o formulación especial. Por ejemplo, los envases se puede utilizar que es opaco a la luz, y/o sellado por el contacto con el aire ambiente, y/o formulado con revestimientos o excipientes adecuados.

Preparación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se preparan por los procedimientos descritos en este documento y por procedimientos similares a los descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917 y a los descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2008/046049, las descripciones de las cuales están ambas incorporadas en su totalidad en el presente documento en su totalidad, particularmente con respecto a los procedimientos de preparación descritos en la misma con respecto a los compuestos descritos en esta.

También se entiende que un entendido en la técnica sería capaz de preparar de manera similar a como se describen a continuación los compuestos de la invención por referencia a las descripciones de la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917 mediante el uso de la partida apropiado materiales y la modificación de los parámetros de la síntesis, según sea necesario. En general, los componentes de partida se pueden obtener a partir de fuentes como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem EE.UU., etc., o sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas para los entendidos en la técnica (véase, por ejemplo, Smith, M.B.

and J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, quinta edición (Wiley, diciembre de 2000)), o se pueden preparar como se describe en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917, o pueden prepararse por procedimientos descritos en este documento.

5 Los grupos protectores pueden añadirse o eliminarse de acuerdo con técnicas estándar, que son conocidas para un entendido en la técnica y como se describe aquí.

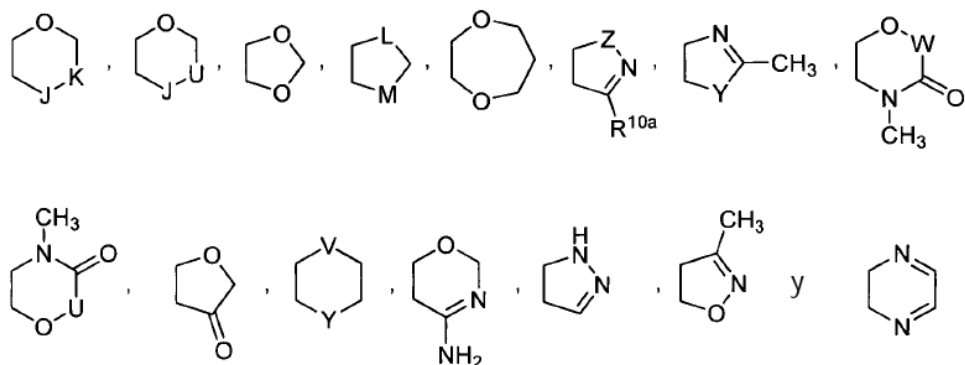
El uso de grupos protectores se describe en detalle en Greene, TW y PGM Wuts, *Protective Groups* de Greene in *Organic Synthesis* (2006), 4ª Ed., Wiley. El grupo protector también puede ser una resina de polímero como una resina Wang o una resina de 2-clorotritilo-cloruro.

10 Los entendidos en la técnica también apreciarán que aunque tales derivados protegidos de los compuestos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, se pueden administrar a un mamífero y, posteriormente metabolizados en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por tanto, tales derivados se pueden describir como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de esta invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

15 Todos los compuestos descritos a continuación se prepararon para que puedan existir en la forma de base libre o de ácido y se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con la base o ácido inorgánico u orgánico apropiado. Las sales de los compuestos preparados a continuación se pueden convertir a su base libre o en forma de ácido por técnicas estándar. Se pretende que todos los polimorfos, formas amorfas, anhidratos, hidratos, solvatos y sales de los compuestos de la invención estén dentro del alcance de la invención. Además, todos los compuestos de la invención que contienen un ácido o un grupo éster se pueden convertir en el correspondiente éster o ácido, respectivamente, por procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o por procedimientos descritos en este documento.

20 Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden sintetizar siguiendo los procedimientos establecidos a continuación en los esquemas de reacción 1-27 donde, a menos que se indique lo contrario, q es 1 o 2, cada X es halo, preferiblemente bromo o cloro, R" es un grupo alquilo, R¹⁵ es como se define para R¹, R^{1a}, R^{1b}, R³, R⁵, R⁷, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ o R¹⁴ en los compuestos de fórmula (I), la fórmula (IV), fórmula (V), la fórmula (VIII), la fórmula (IX), la fórmula (XI), la fórmula (XII) y la fórmula (XIII), R¹⁶ es como se define para R², R⁴ o R⁶ en los compuestos de

fórmula (I), y **A** se define como uno de los siguientes:

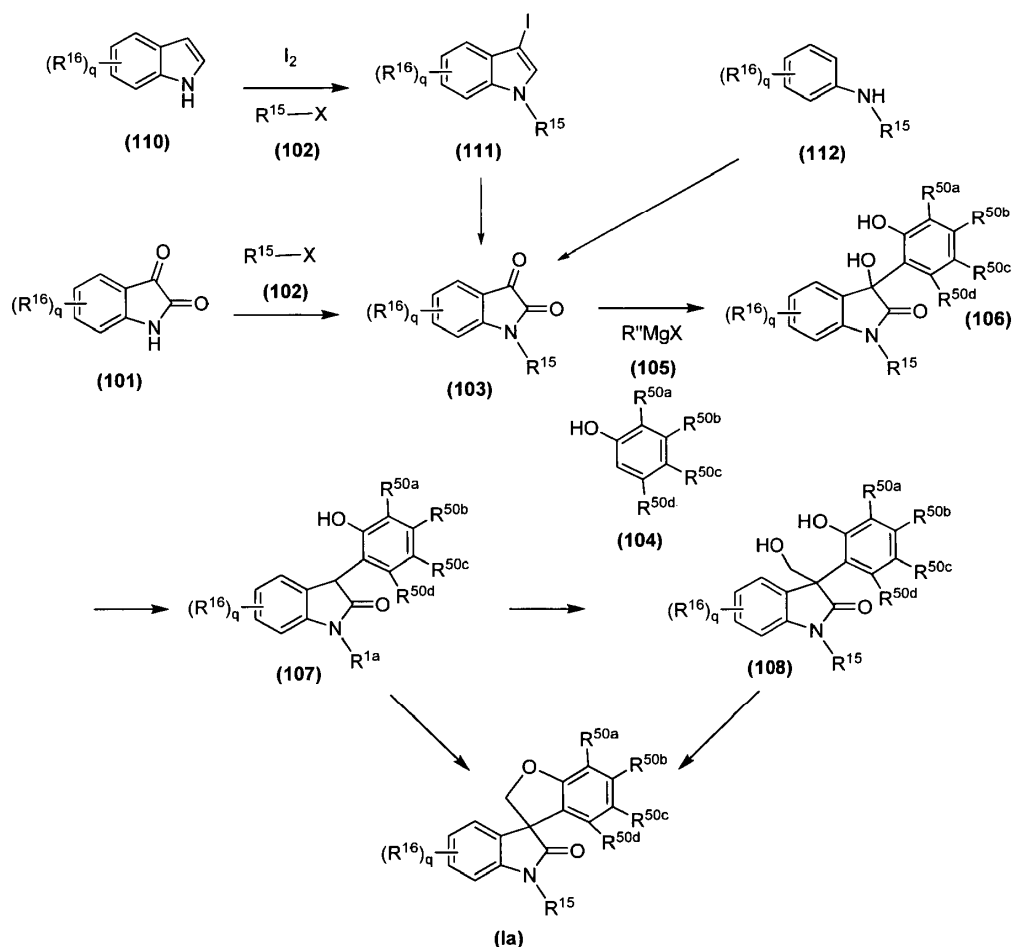


30 donde J, K, L, M, U, V, W, Y y Z son como se describen para los compuestos de fórmula (I), fórmula (VI), la fórmula (VIII), la fórmula (IX), la fórmula (XI) y la fórmula (XIII).

Preparación de compuestos de Fórmula (Ia), Fórmula (Iaa) y la Fórmula (IAB)

[0247] Los compuestos de fórmula (Ia), fórmula (Iaa) y fórmula (laboratorio) son compuestos de la invención, como se expone anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación en los Esquemas de Reacción 1 y 2 a continuación donde R^{50a}, R^{50b}, R^{50c} y R^{50d} son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, bromo, cloro, ciano, fluoro, metilo, trifluoroacetilo, metoxi, 1-metil-etoxi, 2-metoxietoxi, benciloxi, 1-(*tert*-butoxicarbonil) pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-3-iloxi, amino, sulfonilamino, metilsulfonilamino, [(*tert*-butoxicarbonil) il-pirrolidin-3] amino, 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, amino (hidroxiimino) metilo o (pirrolidin-3-il) amino; o R^{50a} y R^{50b}, o R^{50b} y R^{50c}, o R^{50c} y R^{50d}, junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, forman un anillo fusionado dioxinilo, un anillo de tienilo condensado, un anillo fusionado de 1,1-dioxotienilo anillo, un anillo fusionado 1,2,5-oxadiazolilo, un anillo fusionado tetrahidropiraniilo, un anillo de 2,3-dihidropirazinilo fusionado, un anillo de 3-metil-4,5-dihidroisoxazolilo fusionado o un anillo pirazinilo fusionado, y el grupo R^{50a}, R^{50b}, R^{50c} y R^{50d} restante, si está presente, es como se describió anteriormente:

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



Los compuestos de fórmula (101), la fórmula (102), la fórmula (104), la fórmula (105), la fórmula (110), y la fórmula (112) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

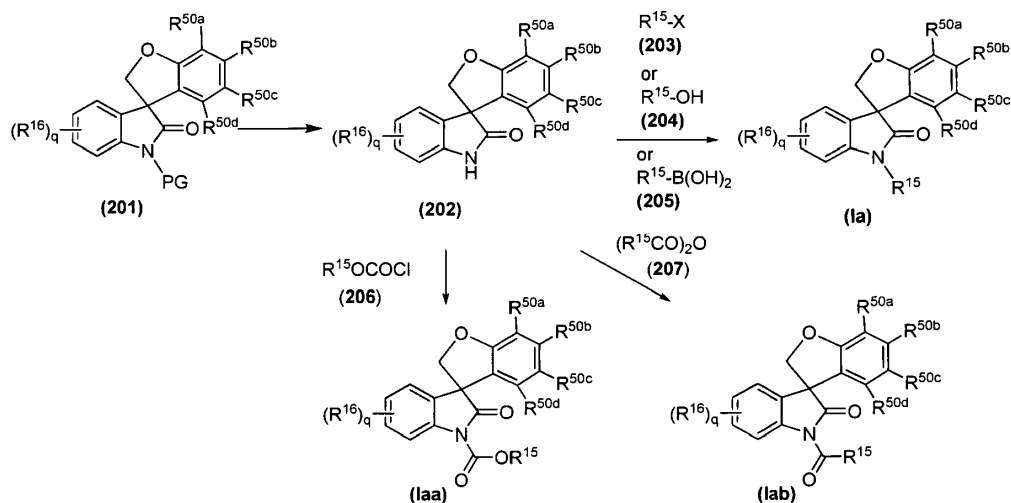
Como se ha expuesto anteriormente, los compuestos de fórmula (Ia) se preparan por alquilación de un compuesto primero isatina de fórmula (101) con el compuesto de cloro o bromo de fórmula (102) para proporcionar el producto de fórmula (103). Alternativamente, un compuesto de indol de fórmula (110) se yoda con yodo y se alquila con el compuesto de cloro o bromo de fórmula (102) para proporcionar el producto de fórmula (111). La oxidación de (111) con rutenio (III) de monohidrato de cloruro y periodato de sodio proporciona el producto isatina de fórmula (103). Alternativamente, el tratamiento de un compuesto de anilina de fórmula (112) con cloruro de oxalilo proporciona el compuesto de isatina de fórmula (103). El compuesto de fenol de fórmula (104) se trata con un reactivo de Grignard de fórmula (105) a baja temperatura (0 ° C) para formar el haluro de fenoximagnesio intermedio que reacciona con el grupo cetona-carbonilo del compuesto de isatina de fórmula (103) en un disolvente, como cloruro de metileno o tetrahydrofurano, para proporcionar el oxindol de fórmula (106). El compuesto de fórmula (107) se obtiene después de la eliminación del grupo hidroxilo en C-3 posición del oxindol por tratamiento del compuesto de fórmula (106) con un silano como trietilsilano. El compuesto de fórmula (107) también se puede lograr mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (106) con cloruro de tionilo/trietilamina y a continuación, reducción con polvo de zinc. El compuesto de fórmula (107) se trata con un reactivo alquilante como cloroyodometano o 1,2-dibromoetano con una base, como, a modo no taxativo, carbonato de cesio, en un disolvente, como tetrahydrofurano o *N,N*-dimetilformamida para proporcionar el compuesto de fórmula (Ia) de la invención a través de la ciclación intramolecular. Alternativamente, el compuesto (107) se trata con un compuesto de sililo, como cloruro de trimetilsililo para generar un éter de sililo intermedio que se trata con trifluorometanosulfonato de iterbio (III) y formaldehído para producir el compuesto de fórmula (108). El compuesto de fórmula (108) también se puede obtener por tratamiento del compuesto de fórmula (107) con una base, como LiOH, *i*Pr₂NH, LDA y posteriormente reaccionar con formaldehído. La ciclación intramolecular del compuesto de fórmula (108) a través de la reacción de Mitsunobu en presencia de un reactivo de fosfina como, a modo no taxativo, trifenilfosfina, tributilfosfina, trimetilfosfina o, y azadicarboxilato de dietilo, diisopropilo o di-*tert*-butilo, o *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida

en un disolvente como tetrahidrofurano, acetato de etilo o diclorometano, proporciona el compuesto de fórmula (1a) de la invención.

Los compuestos de fórmula (1a), (IAA) y (laboratorio) también se pueden preparar mediante el procedimiento ilustrado por debajo del esquema de reacción 2, donde q, R¹⁵, R¹⁶, R^{50a}, R^{50b}, R^{50c} y R^{50d} son como se definió anteriormente, y PG es un grupo protector de nitrógeno:

5

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



Los compuestos de fórmula (203), la fórmula (204), la fórmula (205), la fórmula (206) y la fórmula (207) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o por procedimientos descritos en el presente documento.

10

Los compuestos de fórmula (201) en donde PG es un grupo protector de nitrógeno como, a modo no taxativo, difenilmetilo, se sintetizan a través de la secuencia como se muestra en Esquema de Reacción 1 anterior. Cuando el grupo protector es difenilmetilo, se eliminó bajo una alta presión de hidrógeno como 60-120 psi para formar el compuesto de oxindol de fórmula (202); también se puede eliminar mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (201) con trietilsilano y ácido trifluoroacético a 70 °C a 100 °C. La formación del compuesto de fórmula (1a) se logra mediante la alquilación del compuesto de fórmula (202) con un reactivo alquilante R¹⁵-X (203), donde X es cloro, bromo, yodo, OTs o, alternativamente, cuando X es cloro, el reactivo se genera a partir del alcohol correspondiente (204) por reacción con un reactivo de cloración como, a modo no taxativo, cloruro de tionilo o N-(clorometileno)-N cloruro de -metilmetanaminio (reactivo de Vilsmeier) en presencia de una base como hidruro de sodio, sodio bis(trimetilsilil)amida, hidróxido de litio, o carbonato de cesio, en un disolvente como, a modo no taxativo, N, N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 2-butanona, acetona, acetonitrilo o la combinación de cualquiera de dos de ellos, en presencia o ausencia de yoduro de potasio.

15

20

Alternativamente, la reacción del compuesto de fórmula (202) con un alcohol (204) en enfermedades de reacción de Mitsunobu en presencia de un reactivo de fosfina como trifenilfosfina, tributilfosfina, o de fosfina de trimetilo, y azadicarboxilato de dietilo, diisopropilo, di-*tert* butilo o N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida en un disolvente como, a modo no taxativo, tetrahidrofurano, acetato de etilo o diclorometano, proporciona el compuesto de fórmula (1a).

25

Alternativamente, la reacción del compuesto de fórmula (202) con un ácido borónico (205) en presencia de un reactivo de cobre como, a modo no taxativo, acetato cúprico, y 4-(N, N-dimetilamino) piridina, una base como hexametildisilazida de sodio en un disolvente como tolueno proporciona el compuesto de fórmula (1a).

30

Alternativamente, cuando R¹⁵ es un grupo arilo o heteroarilo en el compuesto (203), el compuesto (203) reacciona con el compuesto (202) en presencia de un catalizador de paladio como, a modo no taxativo, acetato de paladio (II), un ligando como 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y una base como, a modo no taxativo, carbonato de cesio en un disolvente como 1,4-dioxano para proporcionar el producto de fórmula (1a).

35

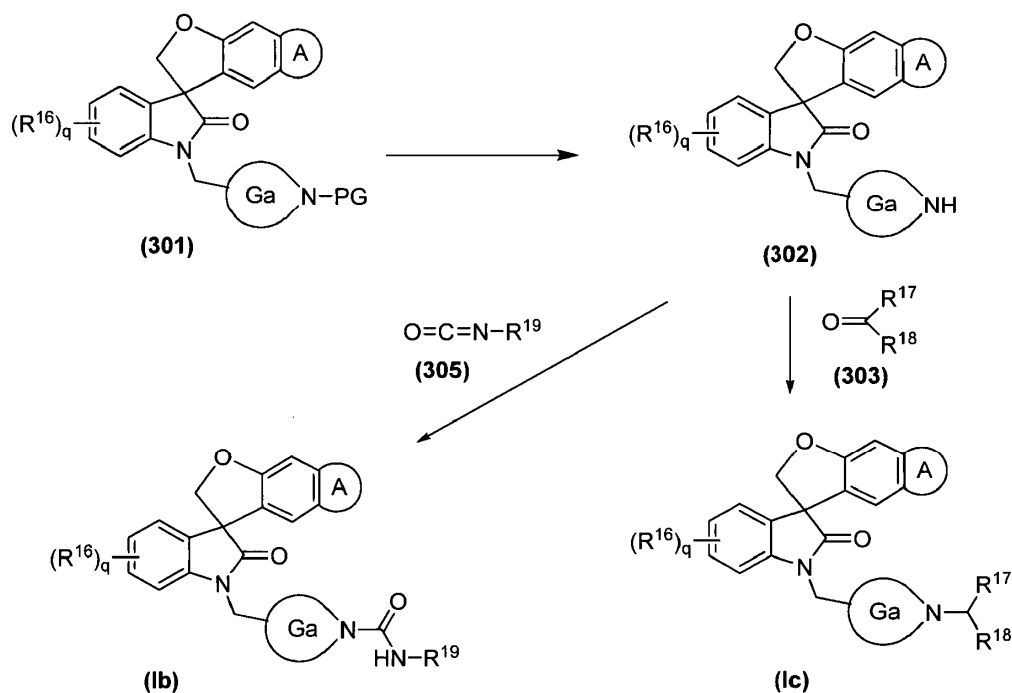
En general, el tratamiento del compuesto de fórmula (202) con una base como, a modo no taxativo, hidruro de sodio o trietilamina, y un reactivo de clorofornio como clorofornio de etilo o dicarbonato de di-*tert* butilo proporciona el compuesto carbamato de fórmula (1aa). El tratamiento del compuesto de fórmula (202) con un reactivo de acilación como, a modo no taxativo, anhídrido acético proporciona el compuesto de fórmula (laboratorio).

Preparación de compuestos de Fórmula (1b) y fórmula (1c)

Los compuestos de fórmula (Ib) y (Ic) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación en el Esquema

de Reacción 3, donde Ga es un N-heterocicli, PG es grupo protector de nitrógeno, q y R^{16} y A son como se definieron anteriormente, R^{17} y R^{18} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo, y R^{19} es hidrógeno, alquilo o arilo: es un N-heterocicli, PG es

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



Los compuestos de fórmula (301) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917. Los compuestos de fórmula (303) y la fórmula (305) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica.

En general, los compuestos de fórmula (Ib) y fórmula (Ic) se preparan por el procedimiento expuesto anteriormente en el Esquema de reacción 3 por desprotección de compuestos de fórmula (301) usando procedimientos conocidos para un entendido en la técnica para generar el compuestos de la fórmula (302). La aminación reductora de (302) con un aldehído o una cetona (303) en presencia de un agente reductor como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, o alternativamente con formaldehído y ácido fórmico en agua a reflujo, proporciona el compuesto de amina de fórmula (Ic).

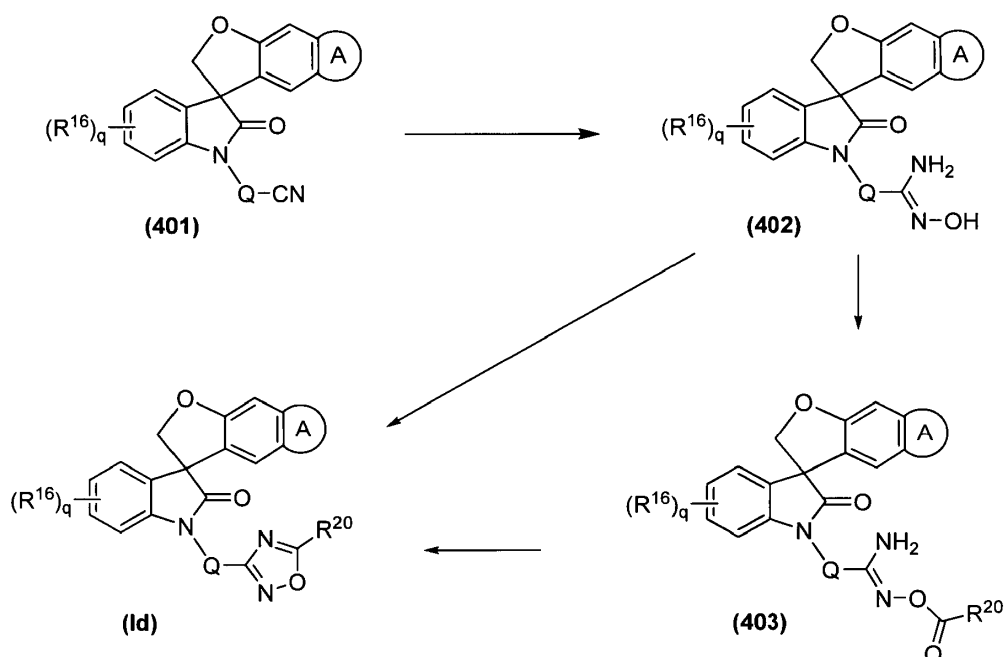
En otro aspecto, los compuestos de urea de fórmula (Ib) se preparan tratando un compuesto de amina de fórmula (302) con un isocianato en presencia de una base, como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente como, a modo no taxativo, diclorometano o cloroformo.

Preparación de compuestos de Fórmula (Id)

Los compuestos de fórmula (Id) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación en ESQUEMA DE

REACCIÓN 4 donde q y R^{16} y A se definen como se indica anteriormente, Q es una cadena de alqueno, un grupo aralquilo, o un grupo heteroarilalquilo (donde $-\text{CN}$ es un sustituyente en el radical arilo del grupo aralquilo o en el radical del grupo heteroarilalquilo heteroarilo) y R^{20} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 4





Los compuestos de fórmula (401) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

El Esquema de reacción 4 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de oxadiazol de fórmula (Id). Los compuestos de fórmula (402) se pueden obtener por tratamiento del compuesto de fórmula (401) con hidroxilamina en un disolvente como, a modo no taxativo, sulfóxido de dimetilo. Un compuesto de fórmula (402) se convierte en un compuesto de fórmula (Id) por reacción con un anhídrido o cloruro de acilo apropiadamente sustituido en presencia de una base como piridina (también como disolvente) en un reactor de microondas a una temperatura alta como 170 °C. Alternativamente, la formación del anillo de oxadiazol se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (402) con un anhídrido o cloruro de acilo apropiadamente sustituido en presencia de una base como, a modo no taxativo, diisopropilamina, en un disolvente como, a modo no taxativo, diclorometano.

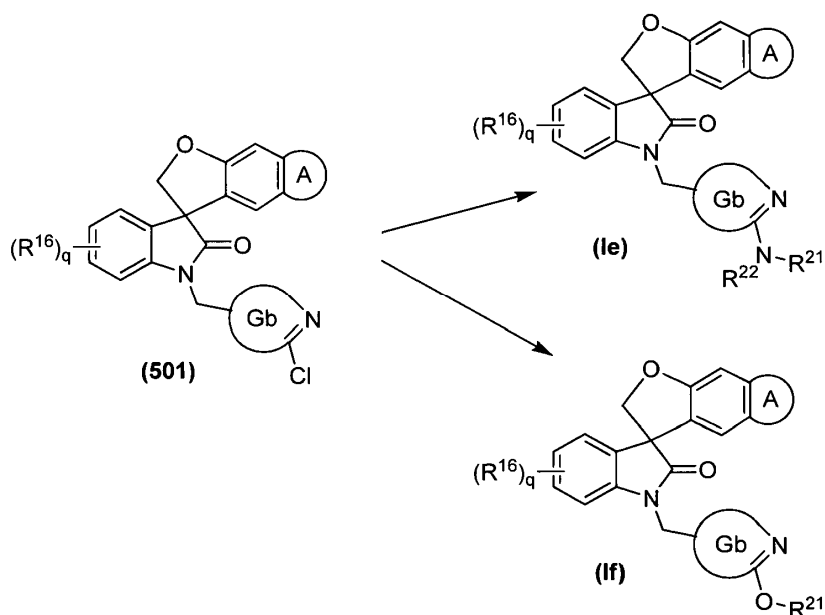
Alternativamente, un compuesto de fórmula (402) puede reaccionar con un cloruro de acilo apropiadamente sustituido en presencia de una base como diisopropilamina, en un disolvente como, a modo no taxativo, diclorometano para conducir a la formación de compuesto de fórmula (403), que después se trata con una base como piridina (también como disolvente) en un reactor de microondas a una alta temperatura como 170 °C para proporcionar el compuesto de fórmula (Id).

Preparación de compuestos de Fórmula (Ie) y la Fórmula (If)

Los compuestos de fórmula (Ie) y la fórmula (If) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a

continuación en el Esquema de Reacción 5, donde q, R¹⁶ y  son como se definió anteriormente,  es un N-heterarilo, y R²¹ y R²² son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, aralquilo, o arilo o R²¹ y R²², junto con el nitrógeno al que están ambos unidos, formar un N-heteroarilo o N-heterociclo opcionalmente sustituido:

ESQUEMA DE REACCIÓN 5



5 Los compuestos de fórmula (501) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

En general, el Esquema de reacción 5 anterior ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (le) y la fórmula (lf). Un compuesto de fórmula (le) se obtiene por tratamiento del compuesto de fórmula (501) con una amina como dimetilamina, piperidina o morfolina en un disolvente como *N*, *N*-dimetilformamida a una temperatura alta, como 120 °C.

10 En otro aspecto, el compuesto de fórmula (lf) se obtiene por tratamiento del compuesto de fórmula (501) con un óxido de nucleófilo como metóxido de sodio en un disolvente como, a modo no taxativo, *N*, *N*-dimetilformamida a alta temperatura, como 120 °C.

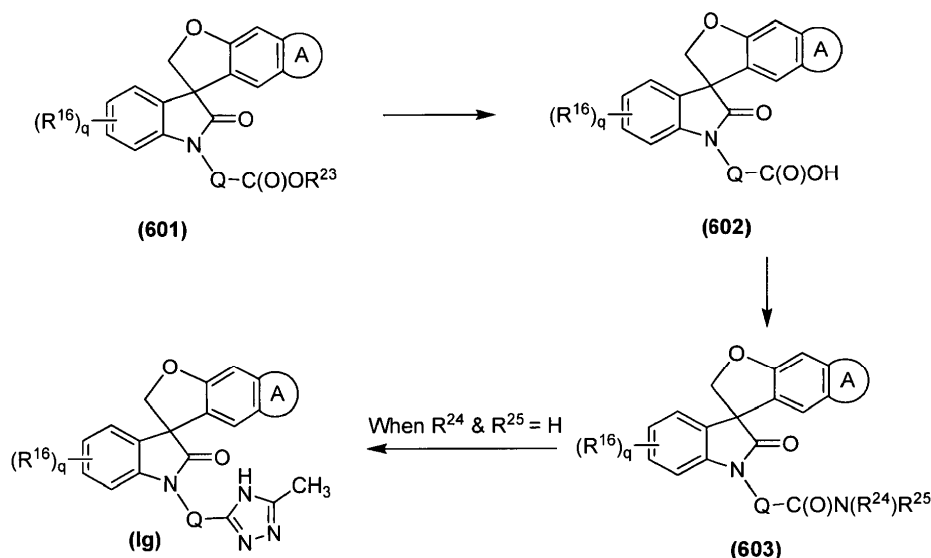
Preparación de compuestos de Fórmula (lg)

15 Los compuestos de fórmula (lg) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación en el Esquema de

Reacción 6 donde q , R¹⁶ y A son como se definieron anteriormente, Q es una cadena de alquilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroarilalquilo (donde -C(O)OR²³ es una sustituyente en el radical del grupo aralquilo o en el radical del grupo heteroarilalquilo) heteroarilo arilo, R²³ es alquilo, y R²⁴ y R²⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo:

20

ESQUEMA DE REACCIÓN 6



5 Los compuestos de fórmula (601) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

En general, el Esquema de Reacción 6 ilustra una síntesis esquemática de compuestos como la fórmula (lg). Un compuesto éster de fórmula (601) se convierte en el ácido carboxílico correspondiente de fórmula (602) por tratamiento del compuesto de éster de fórmula (601) con una base como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en un disolvente mixto como, a modo no taxativo, tetrahidrofurano o metanol con agua. El compuesto de ácido de fórmula (602) se puede convertir en un anhídrido mixto, por tratamiento con *iso*-cloroformiato de butilo en presencia de una base como *N*-metilmorfolina, o el correspondiente cloruro de ácido, por tratamiento con cloruro de oxalilo en presencia de cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida en un disolvente como, a modo no taxativo, tolueno, diclorometano o cloroformo. El anhídrido mixto o el cloruro de ácido reaccionan con, en presencia de una base como, a modo no taxativo, trietilamina o diisopropiltilamina, una amina primaria o secundaria para formar el compuesto de amida (603). Cuando R^{24} y R^{25} son cada uno hidrógeno, el compuesto de fórmula (603) reacciona con *N,N*-dimetilacetamida dimetil acetilo en un como 1,4-dioxano disolvente para generar un compuesto intermedio que reacciona con hidrazina para formar el compuesto de triazol (lg).

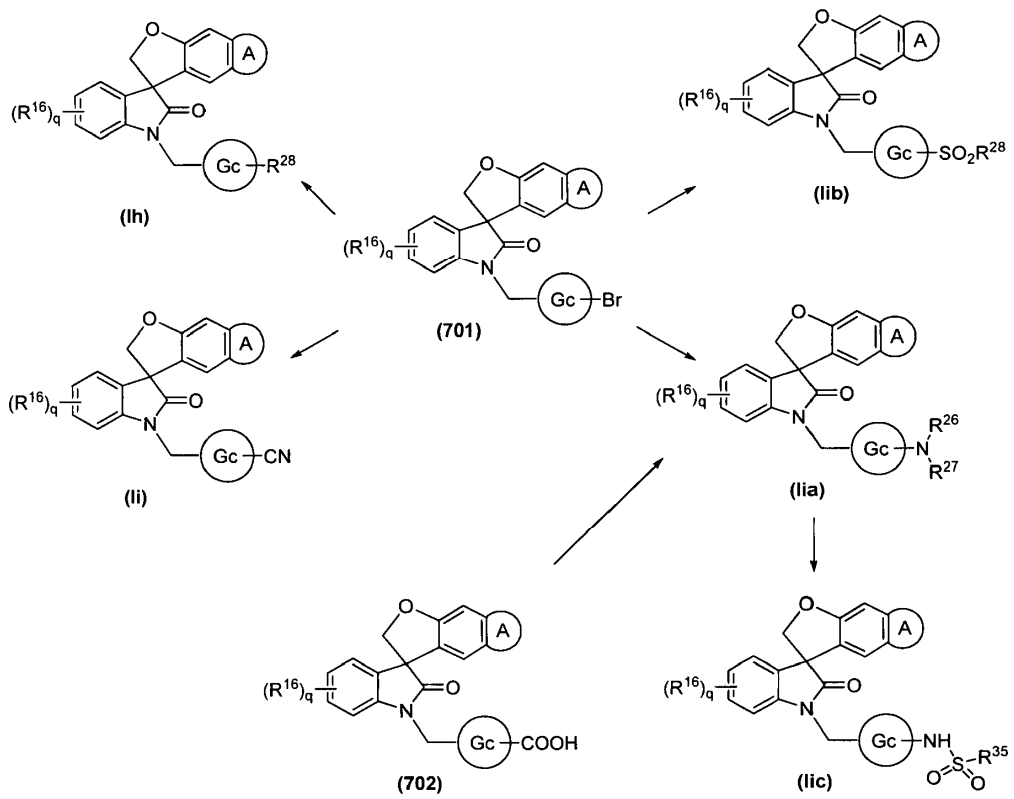
Preparación de compuestos de Fórmula (Ih), Fórmula (Ii), fórmula (Ila), fórmula (Iib), Fórmula (Iic), Fórmula (Ij), Fórmula (Ik), Fórmula (Ika), Fórmula (Ikb), Fórmula (Ikc), Fórmula (IKD), Fórmula (Ike) y Fórmula (IKF)

20 Los compuestos de fórmula (Ih), fórmula (II), la fórmula (Iia), la fórmula (Iib), la fórmula (Iic), la fórmula (Ij), la fórmula (Ik), la fórmula (Ika), la fórmula (Ikb), fórmula (Ikc), la fórmula (IKD), la fórmula (Ike) y fórmula (IKF) son compuestos de la invención, como se expone anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los

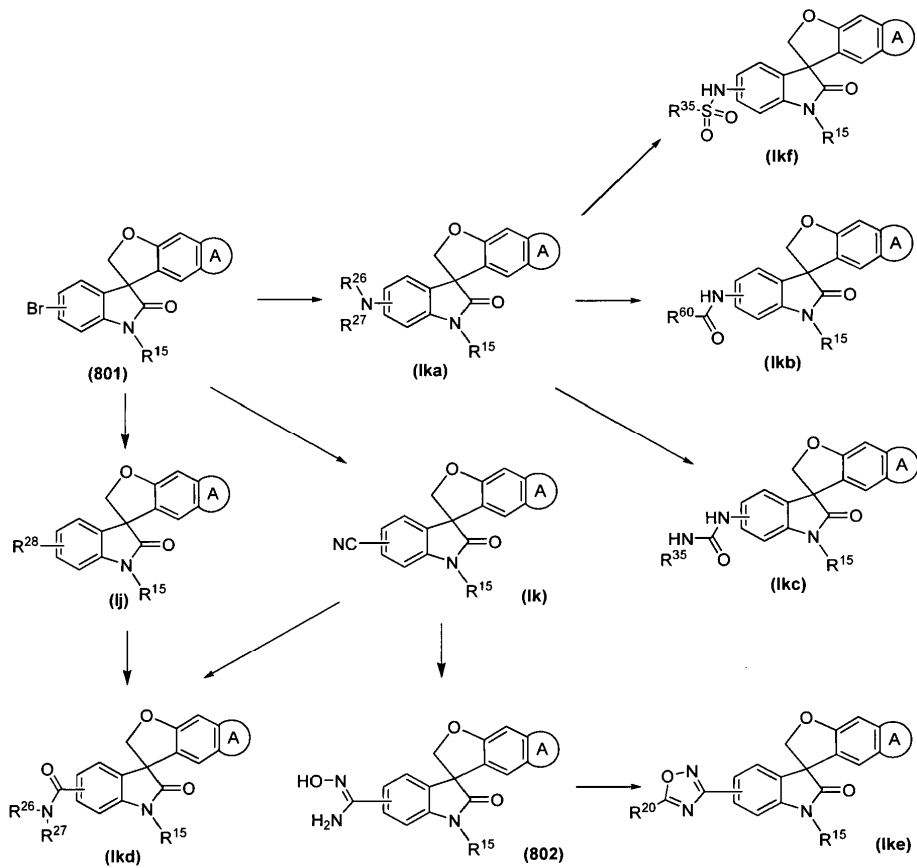
procedimientos expuestos a continuación en los Esquemas de Reacción 7 y 8 en donde q , R^{15} , R^{16} , R^{20} , y \textcircled{A} son

25 como se definen anteriormente, \textcircled{Gc} es arilo o heteroarilo, R^{26} , R^{27} y R^{28} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, y R^{35} es alquilo, arilo o heteroarilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 7



ESQUEMA DE REACCIÓN 8



Los compuestos de fórmula (701) y la fórmula (801) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

5 En general, los compuestos de fórmula (Ih), fórmula (II), la fórmula (Iia), la fórmula (Iib), la fórmula (Iic), la fórmula (Ij), la fórmula (Ik), la fórmula (IKA), la fórmula (Ikb), la fórmula (Ikc), la fórmula (IKD), la fórmula (Ike) y fórmula (IKF) se sintetizan como se muestra en el Esquema de Reacción 7 o Esquema de reacción 8. Compuesto de fórmula (701) o de fórmula (801) reacciona con una primaria o amina secundaria en presencia de un catalizador de paladio como, a modo no taxativo, acetato de paladio, tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) o tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) con o sin un ligando como trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo, una base como carbonato de sodio, carbonato de cesio o sodio *terc*-butóxido, en un disolvente como tolueno, dioxano o tetrahidrofurano, para proporcionar el compuesto amino de fórmula (Iia) o fórmula (Ika) (Véase Muci, ARet al, Topics in Current Chemistry (2002), 219.: 131).

15 Alternativamente, el compuesto de fórmula (701) o de fórmula (801) reacciona con un tipo lactama ciclado de compuesto en presencia de un catalizador de cobre como yoduro de cobre (I), un ligando como, a modo no taxativo, 8-hidroxiquinolina o *rac*-*trans*-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina, una base como carbonato de potasio en un disolvente como sulfóxido de dimetilo proporciona el producto de fórmula (Iia) o fórmula (Ika).

20 Alternativamente, el compuesto ácido carboxílico de fórmula (702) reacciona con fosforazidato de difenilo en presencia de una amina como, a modo no taxativo, trietilamina y *terc*-butanol en un disolvente como tolueno da un *terc* amino protegido *terc* intermedio que conduce a la formación del compuesto amino de fórmula (IIa), donde R²⁶ y R²⁷ son cada uno hidrógeno, por tratamiento ácido.

25 El compuesto (701) o (801) reacciona con un grupo alquilo, vinilo, arilo o heteroaril ácido borónico o un reactivo de alquil, vinil, aril o heteroaril estannano en presencia de un catalizador de paladio como acetato de paladio, *tetrakis* (trifenilfosfina) paladio (0), *tris*(dibencilidenacetona) dipaladio (0) con o sin un ligando como, a modo no taxativo, trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina, 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno o 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo, una base como carbonato de sodio, carbonato de cesio, o bicarbonato de sodio en un disolvente como dimetoxietano, dioxano, o tetrahidrofurano para proporcionar el producto acoplado de fórmula (Ih) o (Ij) (Véase Kotha, S. et al, Tetrahedron (2002), 58.: 9633 y Miyaura, N. et al, Chem Rev. (1995), 95:2457 y Farina, V. et al, Org React (1997), 50:1).

30 El compuesto (701) o (801) reacciona con cianuro de sodio, cianuro de cinc o cianuro de tributilestaño y cianuro de potasio en presencia de un catalizador de níquel como cloruro de níquel (II) o un catalizador de paladio como, a modo no taxativo, acetato de paladio, tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) y un ligando como tri(o-tolil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo en un disolvente como *N,N*-dimetilformamida, 1-metilpirrolidinona o acetonitrilo para proporcionar los compuestos ciano de fórmula (II) o de fórmula (Ik) (Véase Marcantonio, KM et al, Org Lett (2004), 6: 3723-5 y Yang, C. et al, Org Lett (2004), 6: 2837-40).

35 El compuesto (701) reacciona con un sulfonato de sodio como metanosulfonato de sodio en presencia de un catalizador de cobre como yoduro de cobre, y la sal sódica de L-prolina en un disolvente como sulfóxido de dimetilo para proporcionar el producto de sulfona de fórmula (Iib).

40 En el compuesto de fórmula (Ika), cuando R²⁶ y R²⁷ son cada uno hidrógeno, que se acopla con un ácido carboxílico, llevado a cabo por un entendido en la técnica, para proporcionar el compuesto amida de fórmula (Ikb). Alternativamente, el tratamiento del compuesto amino de fórmula (Ika) con una amina en presencia de un agente de acoplamiento como cloroformiato de triclorometilo proporcionar el compuesto urea de fórmula (Ikc).

45 El compuesto (801) reacciona con un alcohol y monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio como acetato de paladio y un ligando como, bis(tetrafluoroborato) de 1,3-bis(diciclohexylfosfonio)propano y una base como carbonato de potasio en un disolvente como *N,N*-dimetilformamida para proporcionar el compuesto éster de fórmula (Ij), donde R²⁸ es -COOR²⁵ (donde R²⁵ es como se definió anteriormente). Cuando R²⁵ es fenilo, el compuesto éster de fórmula (Ij) se trata con una amina en presencia de una base como carbonato potásico en un disolvente como *N,N*-dimetilformamida para proporcionar el compuesto amida de fórmula (IKD). Alternativamente, el compuesto éster de fórmula (Ij) se hidroliza usando una base como, hidróxido de litio o hidróxido de sodio para proporcionar un ácido que puede acoplarse con una amina, llevado a cabo por un entendido en la técnica, para proporcionar el compuesto amida de fórmula (IKD). Alternativamente, la hidrólisis de un compuesto de nitrilo de fórmula (Ik) con carbonato de sodio acuoso y peróxido de hidrógeno en un disolvente como, etanol proporciona el compuesto de amida primaria de fórmula (IKD).

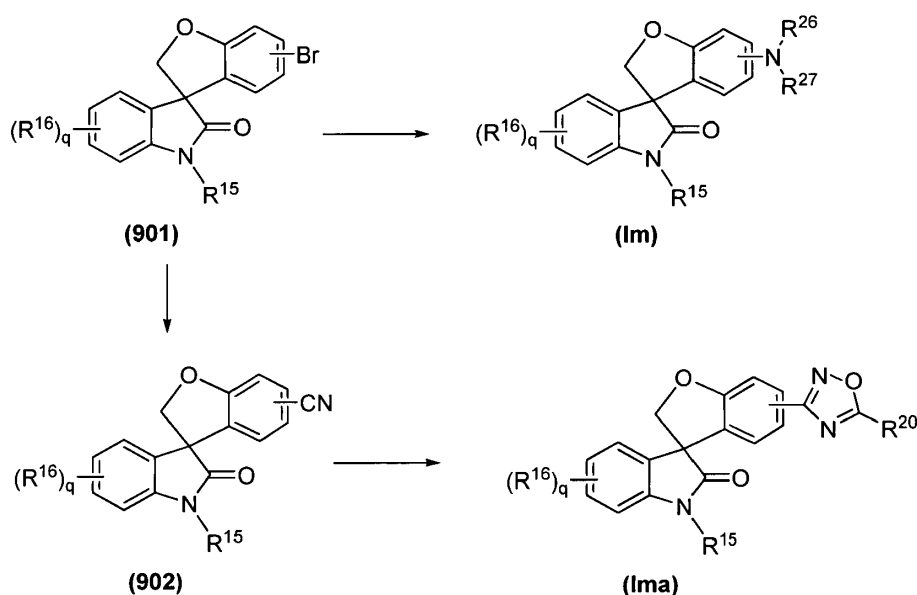
55 Alternativamente, los compuestos de fórmula (802) se pueden obtener por tratamiento del compuesto de fórmula (Ik) con hidroxilamina en un disolvente como, sulfóxido de dimetilo. Un compuesto de fórmula (802) se convierte en un compuesto de fórmula (Ike) por reacción con un anhídrido o cloruro de acilo apropiadamente sustituido en presencia de una base como piridina (también como disolvente) en un reactor de microondas a una temperatura alta como 170°C.

Alternativamente, cuando R^{26} y R^{27} son cada uno hidrógeno, los compuestos de fórmula (Iia) y (Ika) reaccionan con un reactivo de cloruro de sulfonilo como cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base como, a modo no taxativo, piridina en un disolvente como diclorometano o cloroformo para proporcionar el producto sulfonamida de fórmula (Iic) y (IKF).

5 Preparación de compuestos de fórmula (Im) y la Fórmula (Ima)

Los compuestos de fórmula (Im) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación del esquema de reacción 9, en el que q , R^{15} , R^{16} , R^{20} , R^{26} y R^{27} son como se describen anteriormente:

ESQUEMA DE REACCIÓN 9



10

Los compuestos de fórmula (901) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

En general, los compuestos de fórmula (Im) y la fórmula (Ima) se sintetizan como se muestra en el Esquema de Reacción 9. Un compuesto de fórmula (901) reacciona con una amina primaria o secundaria en presencia de un catalizador de paladio como acetato de paladio (II) etilo, *tetrakis* (trifenilfosfina) paladio (0) o *tris* (dibencilidenacetona) dipaladio (0) con o sin un ligando como trifenilfosfina, tri(*o*-tolil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo, una base como, carbonato de sodio, carbonato de cesio o *terc*-butóxido de sodio en un disolvente como tolueno, dioxano, o tetrahidrofurano para proporcionar el compuesto amino de fórmula (Im) (Véase Muci, ARet al, Topics in Current Chemistry (2002), 219: 131).

El compuesto (901) reacciona con cianuro de sodio, cianuro de cinc o cianuro de tributilestaño y cianuro de potasio en presencia de un catalizador de níquel como cloruro de níquel (II) o un catalizador de paladio como acetato de paladio, *tris*(dibencilidenacetona) dipaladio (0) y un ligando como tri(*o*-tolil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo en un disolvente como *N*, *N*- dimetilformamida, 1-metilpirrolidinona o acetonitrilo para proporcionar los compuestos ciano de fórmula (902) (Véase Marcantonio, KM et al, Org Lett (2004), 6: 3723-5 y Yang, C. et al, Org Lett (2004), 6: 2837-40).

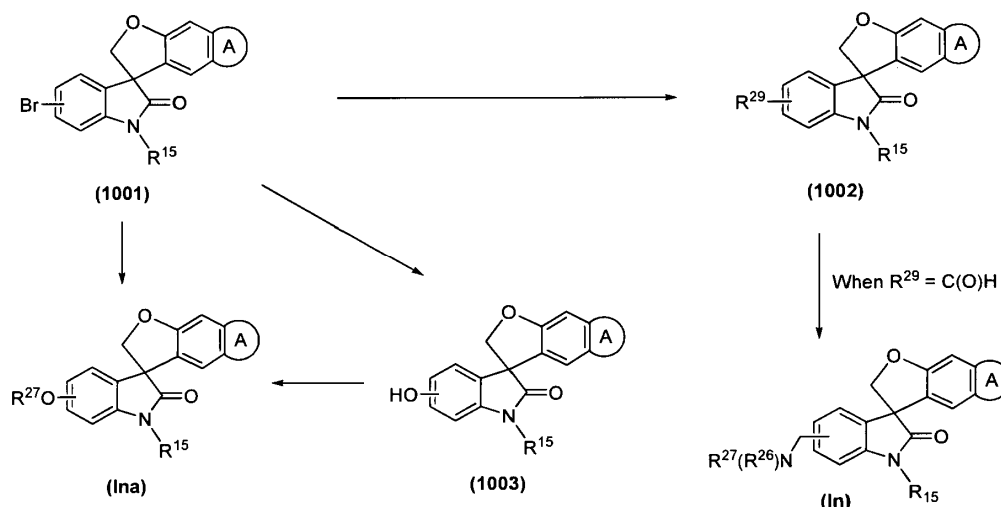
Un compuesto de fórmula (902) se trata con hidroxilamina y con un anhídrido o cloruro de acilo apropiadamente sustituido en presencia de una base como, piridina (también como disolvente) en un reactor de microondas a una temperatura elevada como 170 °C para proporcionar el producto oxadiazol de fórmula (Ima).

30 Preparación de compuestos de fórmula (In) y (Ina)

Los compuestos de fórmula (In) e (Ina) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación del Esquema

de Reacción 9, en el que R^{15} , R^{26} , R^{27} y \textcircled{A} son como se definen anteriormente, y R^{29} es-C(O)H, alquilo, hidroxialquilo o formilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 10



Los compuestos de fórmula (1001) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

En general, los compuestos de Fórmula (In) se pueden sintetizar como se muestra en el Esquema de Reacción 10. El tratamiento de un compuesto de fórmula (1001) con un reactivo de litio como *n*-butil-litio o *t*-butil-litio en un disolvente como, tetrahidrofurano o éter dietílico, genera un anión que reacciona con un electrófilo para proporcionar el compuesto de fórmula (1002). Cuando el electrófilo es *N,N*-dimetilformamida, un compuesto aldehído de fórmula (1002) en donde R²⁹ es C(O)H se obtiene, que reacciona con una amina en enfermedades de aminación reductora, en presencia de un agente reductor como, a modo no taxativo, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, para proporcionar el compuesto de amina de fórmula (In).

Alternativamente, el tratamiento de un compuesto de fórmula (1001) con un alcohol como alcohol bencílico, fenol o compuestos de aril y heteroaril hidroxil en presencia de un reactivo de cobre como yoduro de cobre (I), un ligando como 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina y una base como carbonato de cesio en un disolvente como tolueno proporciona el compuesto de éter de fórmula (Ina).

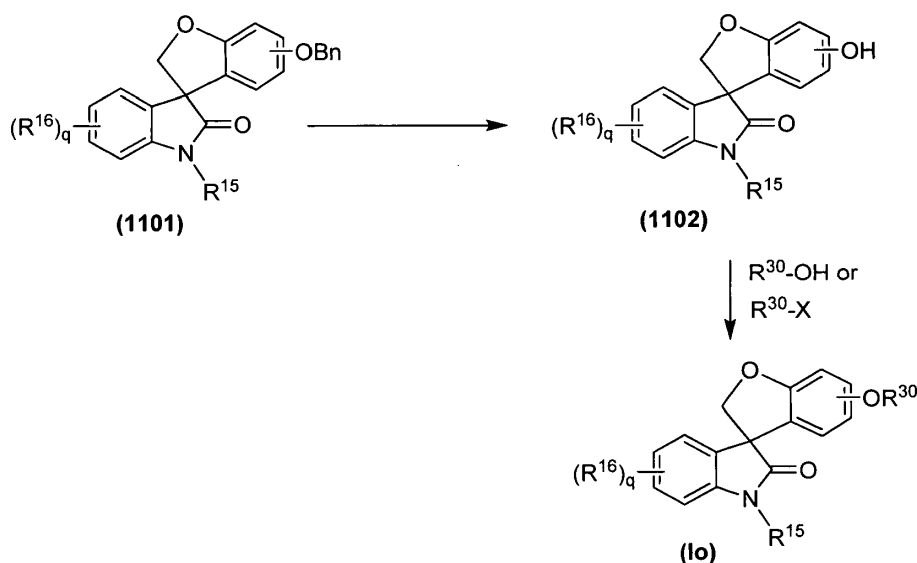
Alternativamente, el tratamiento de un compuesto de fórmula (1001) con un reactivo de litio como *n*-butil litio o *t*-butil litio, un reactivo de boro como borato de trimetilo, seguido de oxidación con peróxido de hidrógeno proporciona el compuesto hidroxil de fórmula (1003). El tratamiento de un compuesto de fórmula (1003) con un haluro de arilo o heteroarilo en presencia de un reactivo de cobre como yoduro de cobre (I), un ligando como, a modo no taxativo, 1-butil-1*H*-imidazol y una base como carbonato de potasio en un disolvente como tolueno proporciona el compuesto de éter de fórmula (Ina).

Alternativamente, el tratamiento de un compuesto de fórmula (1003) con una base como carbonato de cesio en un disolvente como *N,N*- dimetilformamida y la reacción con un reactivo halo de R²⁷-X proporciona el compuesto de éter de fórmula (Ina).

Preparación de compuestos de Fórmula (Io)

Los compuestos de fórmula (Io) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación en el Esquema de Reacción 11 en donde q, R¹⁵ y R¹⁶ son como se definió anteriormente y R³⁰ es alquilo, cicloalquilo o heterociclilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 11



Los compuestos de fórmula (1101) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

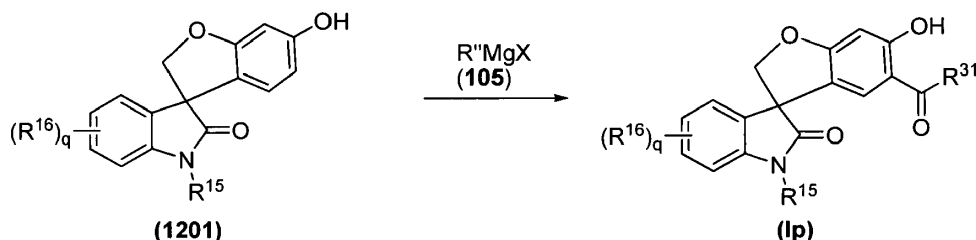
En general, el Esquema de Reacción 11 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (10). El grupo protector bencilo de (1101) se elimina selectivamente por hidrogenación bajo una atm de presión de hidrógeno con un catalizador como, a modo no taxativo, paladio sobre carbono en un disolvente como metanol, para proporcionar el compuesto de fórmula (1102). La reacción del compuesto de fórmula (1102) con un alcohol ($R^{30}\text{-OH}$) en enfermedades de reacción de Mitsunobu en presencia de un reactivo de fosfina como, a modo no taxativo, trifenilfosfina, tributilfosfina, o trimetil fosfina, y azodicarboxilato de dietilo, diisopropilo, di-*tert*-butilo o *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida en un disolvente como tetrahidrofurano, acetato de etilo, o diclorometano, proporciona el compuesto de fórmula (10).

Alternativamente, el tratamiento del compuesto de fórmula (1102) con una base como carbonato de potasio o hidruro de sodio en un disolvente como *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano y la reacción con un haluro de alquilo $R^{30}\text{-X}$ proporciona el compuesto de fórmula (10).

Preparación de compuestos de Fórmula (1p)

Los compuestos de fórmula (1p) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación en el Esquema de Reacción 12 en donde R'' , q , R^{15} y R^{16} son como se define anteriormente, y R^{31} es alquilo o haloalquilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 12



Los compuestos de fórmula (1201) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada WO 2006/110917. Los compuestos de fórmula (105) están disponibles comercialmente.

En general, el Esquema de Reacción 12 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (1p). El tratamiento del compuesto de alcohol de fórmula (1201) con un reactivo de Grignard de fórmula (105) a baja temperatura (0°C) forma un haluro de fenoximagnesio intermedio que reacciona con un electrófilo como anhídrido

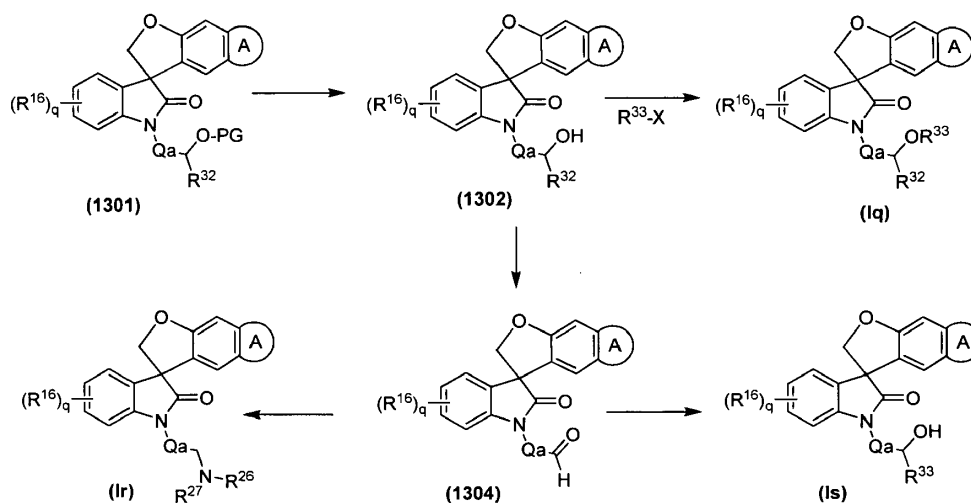
trifluoroacético en un disolvente, como cloruro de metileno o tetrahidrofurano, para proporcionar un compuesto de fórmula (Ip).

Preparación de compuestos de fórmula (Ig), Fórmula (Ir) y la Fórmula (Is)

5 Los compuestos de fórmula (Iq), fórmula (Ir) y fórmula (Is) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a

continuación del esquema de reacción 13 en donde q, R¹⁶, R²⁶, R²⁷ y **A** son como se define anteriormente, y Qa es una cadena de alquileo C₁-C₃, R³² es hidrógeno o alquilo, y R³³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o heterociclilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 13



10


Los compuestos de fórmula (1301) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917. Los compuestos R³³-X están disponibles comercialmente.

15 En general, el Esquema de Reacción 13 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (Iq), fórmula (Ir) y fórmula (Is). El grupo protector de oxígeno en el compuesto de fórmula (1301) se elimina utilizando el procedimiento conocido para un entendido en la técnica para proporcionar el compuesto de alcohol de fórmula (1302). La alquilación con un reactivo haluro (bromo, cloro o bromo) (R³³-X) en presencia de una base como carbonato de cesio, hidruro de sodio o carbonato de potasio, en un disolvente como tetrahidrofurano o N, N-dimetilformamida, proporciona el compuesto de la fórmula (Iq). Cuando R³² es un hidrógeno en el compuesto de fórmula (1302), el alcohol primario se oxida mediante un oxidante como 1,1,1-tris (acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1 H)-ona (periodinano Dess-Martin) para formar su correspondiente compuesto aldehído de fórmula (1304), que reacciona con una amina en enfermedades de aminación reductora, en presencia de un agente reductor como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, para proporcionar el compuesto amina de fórmula (Ir). En otro aspecto, el compuesto aldehído de fórmula (1304) reacciona con un nucleófilo como bromuro de metil magnesio o la combinación de trifluorometiltrimetilsilano y fluoruro de cesio para formar el compuesto de fórmula (Is).

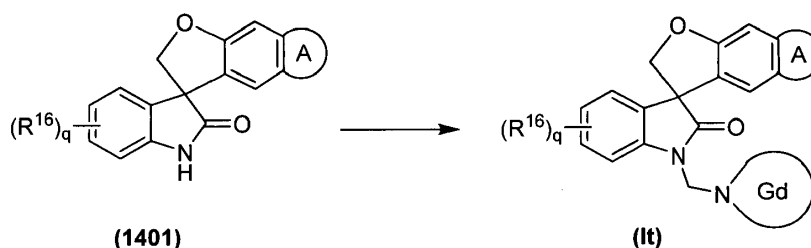
25

Preparación de compuestos de Fórmula (It)

Los compuestos de fórmula (It) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación en el Esquema de

30 Reacción 14 en donde q, R¹⁶ y **A** son como se definen anteriormente, y  es un N-heterociclilo opcionalmente sustituido:

ESQUEMA DE REACCIÓN 14

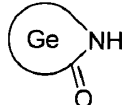


5 Los compuestos de fórmula (1401) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

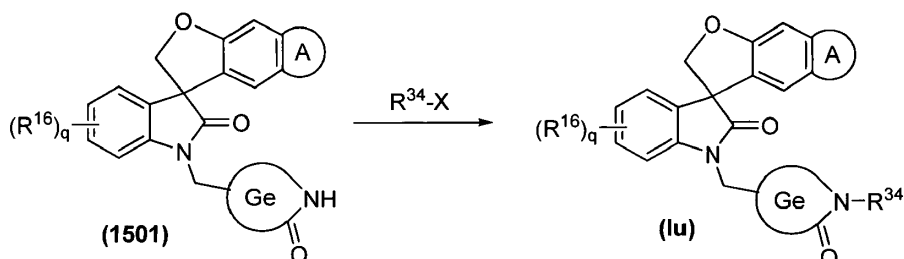
En general, el esquema de reacción 14 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (It). El tratamiento de un compuesto de fórmula (1401) con formaldehído en presencia de un opcionalmente sustituido *N* heterociclilo, como 4-metilpiperazina o piperidina, en un disolvente como metanol, proporciona los compuestos de fórmula (It).

10 Preparación de compuestos de Fórmula (Iu)

Los compuestos de fórmula (Iu) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación del esquema de

reacción 15 en donde X, Q, R¹⁶ y A son como se definen anteriormente, y  es un N-heteroarilo opcionalmente sustituido opcionalmente sustituido o un *N*-heterociclilo y R³⁴ es alquilo o aralquilo:

15 ESQUEMA DE REACCIÓN 15



20 Los compuestos de fórmula (1501) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917. Los compuestos R³⁴-X están disponibles comercialmente.

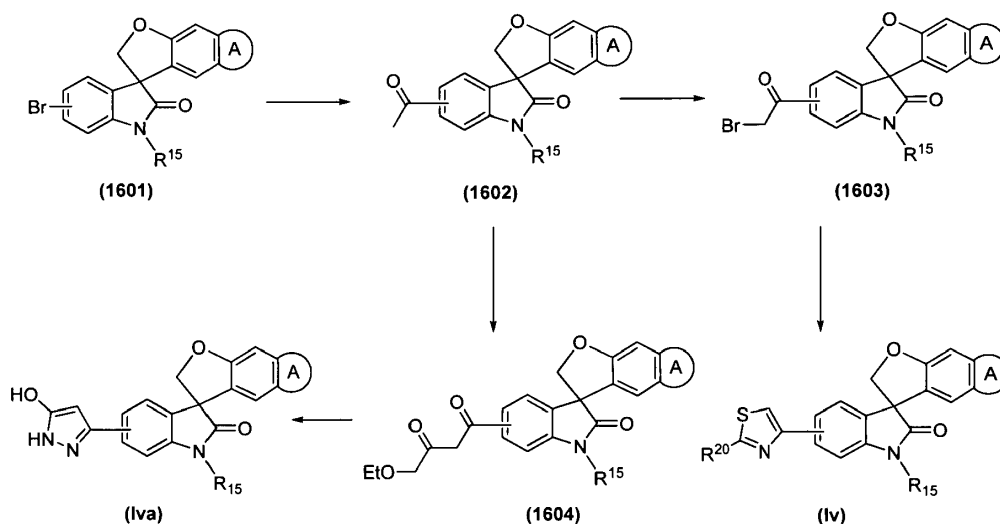
25 En general, el Esquema de Reacción 15 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (Iu). El tratamiento de un compuesto de fórmula (1501) con una base como hidruro de sodio y un reactivo alquilante (R³⁴-X) en un disolvente como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida proporciona el compuesto de fórmula (Iu). Alternativamente, la alquilación se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1501) con un reactivo alquilante como dimetil sulfato bajo enfermedades de reacción de transferencia de fase usando una base como hidróxido sódico, un catalizador de transferencia de fase como bromuro de tetrabutilamonio en un disolvente como acuosa tetrahidrofurano para proporcionar el compuesto de fórmula (Iu).

Preparación de compuestos de fórmula (IV) y (IVa)

30 Los compuestos de fórmula (IV) y (IVa) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación del esquema de

reacción 16 en donde R¹⁵ R²⁰ y A son como se definen anteriormente:

ESQUEMA DE REACCIÓN 16



Los compuestos de fórmula (1601) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

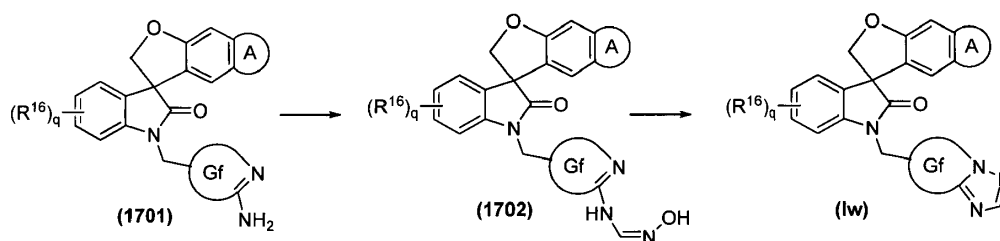
En general, el Esquema de Reacción 16 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (IV) y (IVa). El tratamiento de un compuesto de fórmula (1601) con un éter de vinilo como butil vinil éter en presencia de un catalizador de paladio como acetato de paladio (II) etilo, un ligando como 1,3- bis(difenilfosfina)propano y una base como carbonato potásico en un disolvente como *N*, *N*-dimetilformamida proporciona el compuesto de fórmula (1602). La bromación de (1602) con tribromuro de feniltrimetilamonio proporciona el compuesto del bromo de fórmula (1603). La reacción de (1603) con un reactivo que contiene azufre como tioacetamida o tiourea proporciona los compuestos de tiazol de fórmula (IV). Alternativamente, el tratamiento de (1602) con una base fuerte como hidruro sódico seguido de la reacción con carbonato de dietilo en un disolvente como tetrahidrofurano proporciona el compuesto dicarbonilo de fórmula (1604), que se cicla con hidrazina para proporcionar el compuesto de pirazol de fórmula (IVa).

Preparación de compuestos de Fórmula (Iv)

Los compuestos de fórmula (Iv) son compuestos de la invención, como se expone anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación del esquema de reacción 17

en donde q, R¹⁶ y A son como se definen anteriormente, y Gf-NH_2 es un N-heteroarilo opcionalmente sustituido:

ESQUEMA DE REACCIÓN 17



Los compuestos de fórmula (1701) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

En general, el Esquema de Reacción 17 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (Iv). El tratamiento de un compuesto de fórmula (1701) con dimetil acetal *N,N*-dimetilformamida proporciona los compuestos

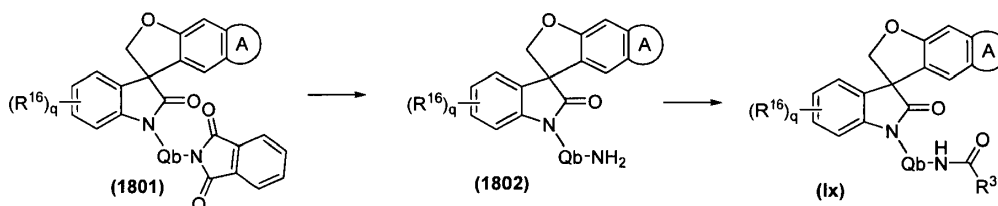
de fórmula imidoformamida (1702), que tras el tratamiento con anhídrido trifluoroacético en un disolvente como tetrahidrofurano proporciona los compuestos ciclados de fórmula (Iw).

Preparación de compuestos de fórmula (IX)

5 Los compuestos de fórmula (IX) son compuestos de la invención, como se expone anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación del esquema de reacción 18

donde q y R¹⁶ y **A** son como se definen anteriormente, Qb es una cadena de alquileo o un grupo aralquilo y R³⁵ es alquilo, arilo o heteroarilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 18



10 Los compuestos de fórmula (1801) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

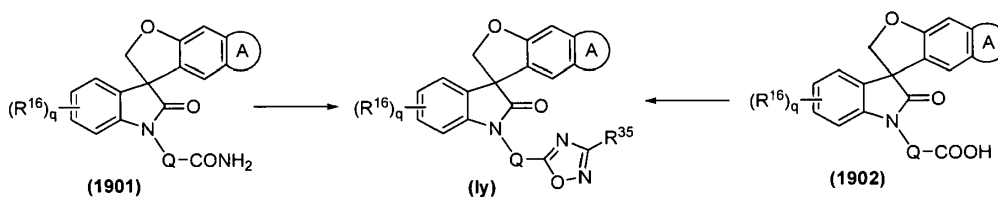
15 En general, el Esquema de Reacción 18 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (IX). El tratamiento de un compuesto de fórmula (1801) con hidrazina proporciona los compuestos amino de fórmula (1802), que tras la reacción con un reactivo de acilación, llevado a cabo por un entendido en la técnica, proporciona el compuesto de amida de fórmula (IX).

Preparación de compuestos de fórmula (Iy)

Los compuestos de fórmula (Iy) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación en el Esquema de

20 Reacción 19 donde q, R¹⁶ y **A** se definen como antes, Q es una cadena de alquileo, un grupo aralquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo (donde -CONH₂ es un sustituyente en el radical arilo del grupo aralquilo y en el radical heteroarilo del grupo heteroarilalquilo) y R³⁵ es alquilo, arilo o heteroarilo;

ESQUEMA DE REACCIÓN 19



25 Los compuestos de fórmula (1901) y (1902) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

30 En general, el Esquema de Reacción 19 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (Iy). El tratamiento de un compuesto de fórmula (1901) con una amida de acetilo como dimetil acetal dimetilacetamida en un disolvente como 1,4-dioxano, seguido de la reacción con hidroxilamina en presencia de ácido acético proporciona el compuesto del oxadiazol de fórmula (Iy).

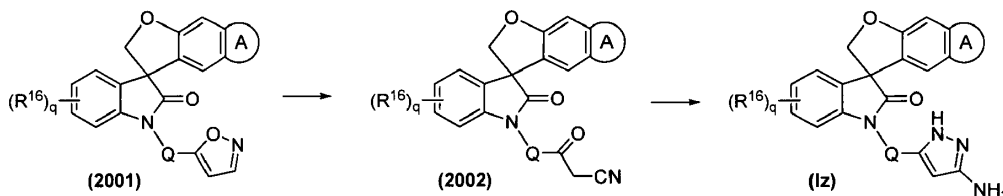
35 Alternativamente, el tratamiento del compuesto ácido de fórmula (1902) con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de N, N-dimetilformamida genera el cloruro de acilo correspondiente, que tras la reacción con un compuesto de amidina tales como, N-hidroxiacetamidina en un disolvente como piridina proporciona el producto oxadiazol de fórmula (Iy).

Preparación de compuestos de fórmula (Iz)

Los compuestos de fórmula (Iz) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación del esquema de

5 reacción 20 donde q y R¹⁶ y **(A)** se definen como antes, Q es una cadena de alquileo, un grupo aralquilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 20



10 Los compuestos de fórmula (2001) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

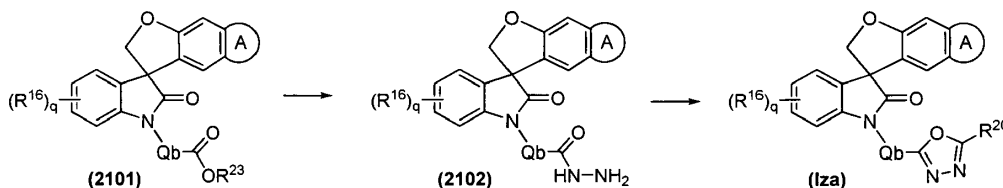
En general, el Esquema de Reacción 20 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (Iz). El tratamiento de un compuesto de fórmula (2001) con una base fuerte como hidruro de sodio proporciona el compuesto ciano de fórmula (2002). La reacción de (2002) con hidrazina en un disolvente como etanol, proporciona el compuesto de pirazol de fórmula (Iz).

15 Preparación de compuestos de Fórmula (Iza)

Los compuestos de fórmula (Iza) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación en el Esquema de

20 Reacción 21 donde q, R¹⁶, R²⁰ y **(A)** son como se definen anteriormente, Qb es una cadena de alquileo o un grupo aralquilo, o un grupo arilo o heteroarilo y R²⁰ es alquilo, arilo o heteroarilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 21



Los compuestos de fórmula (2101) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

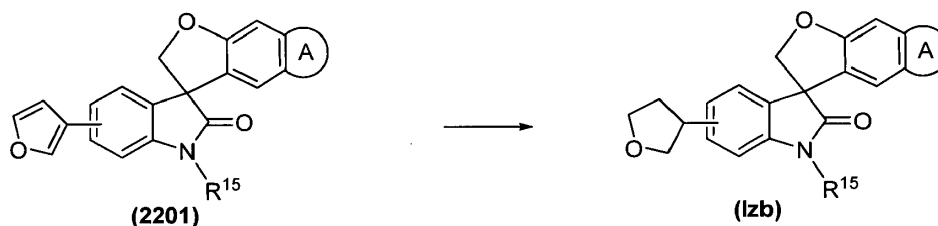
25 En general, el Esquema de Reacción 21 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (Iza). El tratamiento del compuesto éster de fórmula (2101) con hidrazina en un disolvente como etanol proporciona el compuesto de hidrazida de fórmula (2102), que tras la reacción con un anhídrido o cloruro de acilo apropiadamente sustituido en presencia de una base como piridina (también como disolvente) proporciona el producto oxadiazol de fórmula (Iza).

30 Preparación de compuestos de Fórmula (Izb)

Los compuestos de fórmula (Izb) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación del esquema de

reacción 22 donde R¹⁵ y **(A)** son como se definen anteriormente:

ESQUEMA DE REACCIÓN 22



5 Los compuestos de fórmula (2201) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

En general, el Esquema de Reacción 22 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (lzb). El tratamiento del compuesto de furano de fórmula (2201) con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio como paladio sobre carbono en un disolvente como acetato de etilo o metanol proporciona el producto en tetrahidrofurano de fórmula (lzb).

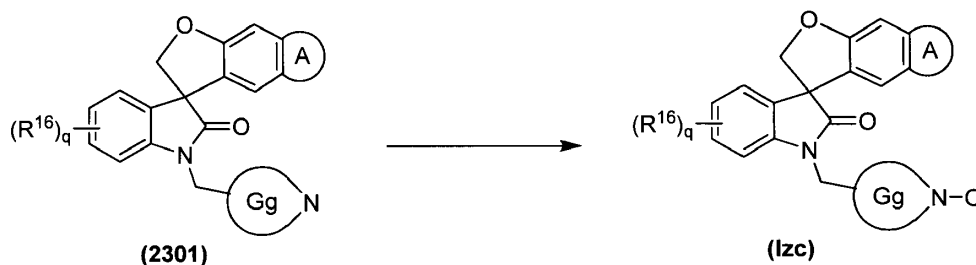
10 Preparación de compuestos de Fórmula (lzc)

Los compuestos de fórmula (lzc) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación del esquema de

reacción 23 donde R^{16} y A son como se definen anteriormente, y es Gg un heteroarilo que contiene nitrógeno:

15

ESQUEMA DE REACCIÓN 23



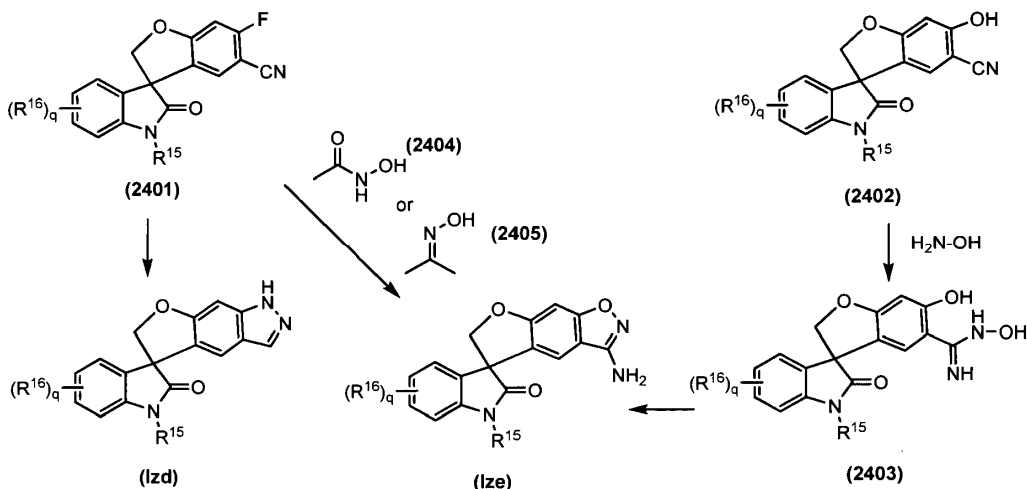
Los compuestos de fórmula (2301) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917.

20 En general, el Esquema de Reacción 23 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (lzc). El tratamiento del compuesto de fórmula (2301) con un oxidante como ácido 3-cloroperbenzoico en un disolvente como diclorometano proporciona el producto N-óxido de fórmula (lzc).

Preparación de compuestos de Fórmula (lzd) y (lze)

25 Los compuestos de fórmula (lzd) y (lze) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación en el Esquema de Reacción 24 donde q, R^{15} y R^{16} son como se definen anteriormente:

ESQUEMA DE REACCIÓN 24



Los compuestos de fórmula (2401) y (2402) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917. Compuestos (2404) y (2405) están disponibles comercialmente.

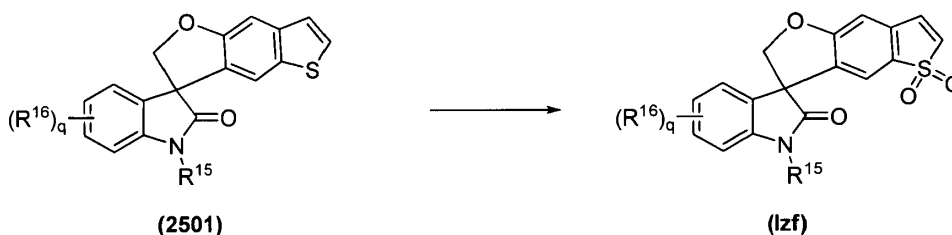
En general, el Esquema de Reacción 24 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (lzd) y (lze). El tratamiento del compuesto de fórmula (2401) con hidrazina en un disolvente como dimetoxietano seguido por reacción con nitrito de isoamilo y ácido hipofosforoso en un disolvente como etanol proporciona el producto indazol de fórmula (lzd).

El tratamiento del compuesto de fórmula (2401), ya sea con ácido acetohidroxámico (2404) o la oxima de acetona (2405) en presencia de una base como carbonato de cesio en un disolvente como, a modo no taxativo, *N,N*-dimetilformamida proporciona el producto isooxazol de fórmula (lze). Alternativamente, el tratamiento del compuesto de fórmula (2402) con hidroxilamina da la imidamida intermedio de fórmula (2403), que se somete a reacción de Mitsunobu intramolecular proporciona el producto isooxazol de fórmula (lze).

Preparación de compuestos de Fórmula (lzf)

Los compuestos de fórmula (lzf) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación del esquema de reacción 25 donde q, R¹⁵ y R¹⁶ son como se definen anteriormente:

ESQUEMA DE REACCIÓN 25



Los compuestos de fórmula (2501) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada WO 2006/110917.

En general, el esquema de reacción 25 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (lzf). El tratamiento del compuesto de fórmula (2501) con un oxidante como, a modo no taxativo, ácido 3-cloroperbenzoico en un disolvente como diclorometano proporciona el producto de dióxido de fórmula (lzf).

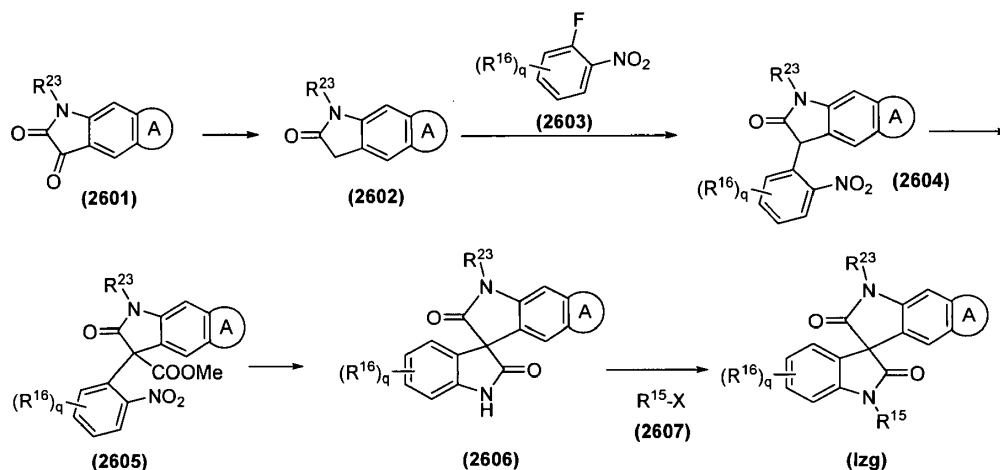
Preparación de compuestos de Fórmula (IZG)

Los compuestos de fórmula (IZG) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación del esquema de

reacción 26 donde q , R^{15} , R^{16} , R^{23} y **(A)** son como se definen anteriormente:

5

ESQUEMA DE REACCIÓN 26



Los compuestos de fórmula (2601) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada, WO 2006/110917. Los compuestos de fórmula (2603) y la fórmula (2607) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o por procedimientos descritos en este documento.

10

En general, el Esquema de Reacción 26 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (Izg). El tratamiento del compuesto de fórmula (2601) con hidrazina proporciona el compuesto reducido de fórmula (2602). El tratamiento de (2602) con una base fuerte como hidruro de sodio en un disolvente como, a modo no taxativo, *N,N*-dimetilformamida seguido por la reacción con un sustituido 2-F-nitrobenceno proporciona el compuesto de fórmula (2604). El tratamiento de (2604) con una base fuerte como bis(trimetilsilil)amida en un disolvente como tetrahidrofurano y la reacción con cianoformato de metilo de fórmula (2605). La reducción de (2605) con hidrógeno en presencia de un catalizador, paladio sobre carbono, en un disolvente como metanol da el producto ciclado de fórmula (2606). El compuesto de fórmula (2606) se alquila con el compuesto de cloro o bromo de fórmula (2607) para proporcionar el producto de fórmula (Izg).

15

20

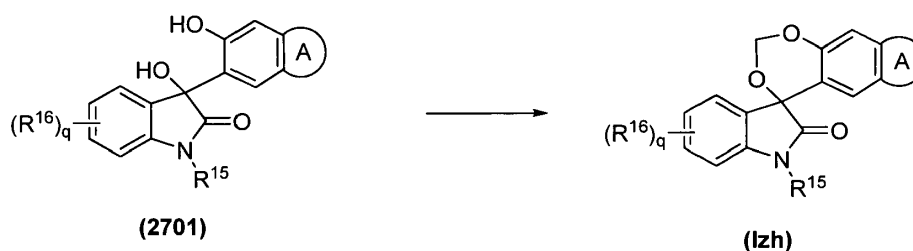
Preparación de compuestos de Fórmula (Izh)

Los compuestos de fórmula (IZH) son compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente en el sumario de la invención. Se pueden preparar mediante los procedimientos expuestos a continuación en el Esquema

de Reacción 27 donde q , R^{15} , R^{16} y **(A)** son como se definen anteriormente:

25

ESQUEMA DE REACCIÓN 27



Los compuestos de fórmula (2701) se pueden preparar de conformidad con procedimientos conocidos para un entendido en la técnica o mediante los procedimientos descritos en este documento o por los procedimientos descritos en la solicitud de patente PCT publicada WO 2006/110917.

En general, el esquema de reacción 27 ilustra una síntesis esquemática de compuestos de fórmula (izh). El tratamiento del compuesto de fórmula (2701) con yodoclorometano o diyodometano en presencia de una base como carbonato de cesio en un disolvente como tetrahidrofurano o *N*, *N*-dimetilformamida proporciona el producto ciclado de fórmula (lzh).

- 5 Las siguientes preparaciones, que se refieren a la preparación de intermediarios usados en la preparación de los compuestos de la invención, se proporcionan los siguientes ejemplos, que se refieren a la preparación de los compuestos de la invención, y los siguientes Ejemplos Biológicos como una guía para ayudar en la práctica de la invención.

PREPARACIÓN 1

10 Síntesis de 1,3-bis(hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

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

A una solución enfriada (0 °C) de 2-metilbenzo[d]tiazol-5-ol (4,0 g, 24,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) se agregó cloruro de isopropilmagnesio (solución 2M en tetrahidrofurano, 12,0 mL, 24,0 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 0.5 h y se agregó isatina (3,1 g, 21,2 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y se diluyó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (80 mL) y acetato de etilo (200 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró con acetato de etilo en ebullición (10 mL), se filtró y se secó al vacío para proporcionar 3-hidroxi-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (4,11 g, 62%) como un sólido microcristalino blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,34 (s, 1 H), 10,02 (brs, 1H), 8,85 (br s, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,18-7,10 (m, 1 H), 7,01-6,74 (m, 4H), 2,77 (br s, 3H); MS (ES+) *m/z* 313,1 (M + 1).

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

Una mezcla de 3-hidroxi-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (4,81 g, 15,4 mmol) y ácido yodídico 48% acuoso (25 mL) se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La mezcla se sometió brevemente a sonicación, lo que provocó que se depositara un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (20 mL) y se secó al vacío para proporcionar 3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (4,52 g, 99%) como un sólido amarillo claro: MS (ES+) *m/z* 297,2 (M + 1).

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

A una suspensión enfriada (0 °C) de 3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (3,66 g, 12,4 mmol), *p*-formaldehído (1,85 g, 61,8 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) y agua (30 mL) se agregó por goteo a una solución de hidróxido de sodio (2,96 g, 74,1 mmol) en agua (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h, y se acidificó hasta un pH de 5 mediante la adición por goteo de ácido clorhídrico 10% acuoso y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna 134 con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 67 a 100%) para proporcionar 1,3-bis(hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,80 g, 41%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,79 (br s, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,23-7,15 (m, 1 H), 7,11-7,06 (m, 1 H), 6,94-6,80 (m, 3H), 6,21-6,14 (m, 1 H), 5,95 (br s, 1 H), 5,26-5,18 (m, 1 H), 5,06-4,98 (m, 1 H), 4,64-4,56 (m, 1 H), 3,84-3,76 (m, 1H), 2,80 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 379,0 (M + 23).

PREPARACIÓN 2

Síntesis de 6-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona

A. Síntesis de 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A una solución agitada de 3-bromofenol (4,4 g, 25,4 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se agregó isopropilmagnesio cloruro (12,7 mL, 2M tetrahidrofurano solución, 25,4 mol) lentamente a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación 30 min a 0 °C, posteriormente el solvente se eliminó al vacío. Se agregó diclorometano (100 mL), seguido por la adición de una solución de 1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]indolina-2,3-diona (5,0 g, 16.9 mol) en diclorometano (100 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se inactivó mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (6,4 g, 81%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,49-5,83 (m, 9H), 5,13-4,71 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 449,9 (M - 17), 451,9 (M - 17).

B. Síntesis de 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

Una mezcla de 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (5,5 g, 11,8 mmol), trietilsilano (20,0 mL, exceso) y ácido trifluoroacético (20,0 mL, exceso) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trató con éter dietílico para formar una suspensión. El filtrado proporcionó 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (4,3 g, 82%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (br s, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,26-7,13 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,92 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 6,73-6,67 (m, 2H), 6,35 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 5,08 (s, 1H), 4,95 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 452,0 (*M* + 1), 450,0 (*M* + 1).

C. 6-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

A una solución agitada de 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (4,3 g, 9,5 mmol), cloroyodometano (1,8 mL, 25,3 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se agregó carbonato de cesio (9,9 g, 30,5 mmol) bajo argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, posteriormente se filtró a través una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se trató con éter dietílico/hexanos para proporcionar 6-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (3,46 g, 78%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (td, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,16-7,03 (m, 3H), 6,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,93 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 6,77-6,71 (m, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,42-6,37 (m, 1 H), 5,06 (d, *J* = 16,1 Hz, 1 H), 4,97 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,5, 161,5, 151,8, 141,4, 131,6, 129,3, 128,0, 124,5 (d), 124,0, 114,2, 112,6 (d), 109,2 (d), 80,1, 57,5, 36,9; MS (ES+) *m/z* 463,9 (*M* + 1), 465,9 (*M* + 1).

20 PREPARACIÓN 3

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onaA. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A una solución agitada de 3-metoxi-4-metilfenol (Jorgensen, E. C., et al., J. Med. Chem. (1971), 14:1199-202) (7,5 g, 54,3 mmol) en diclorometano (160 mL) se agregó cloruro de isopropilmagnesio (29,0 mL, 2*M* en tetrahidrofurano, 58 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min seguido por la adición de 1-benzhidrilindolina-2,3-diona (10,4 g, 36,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 mL) y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (2 x 200 mL). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (19,10 g) como un aceite en bruto marrón: MS (ES-) *m/z* 450,3 (*M* - 1).

B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A una mezcla agitada de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (15,4 g, 34,1 mmol) y trietilsilano (15 mL) se agregó ácido trifluoroacético (15 mL) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se recristalizó a partir de éter dietílico (25 mL) en un baño de agua Branson ultrasónico de banco superior para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (11,0 g, 74%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,16 (m, 12H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,61 (s, 1 H), 6,57-6,49 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,08 (s, 1 H), 3,63 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 436,3 (*M* + 1).

PREPARACIÓN 4

40 Síntesis de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onaA. Síntesis de 4-cloro-1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona

A una solución agitada de 4-cloroisatina (9,10 g, 50,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (100 mL) se agregó hidruro de sodio (2,20 g, 55,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, seguido por la adición de bromodifenilmetano (14,80 g, 56,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recristalizó a partir de éter dietílico y hexanos para proporcionar 4-cloro-1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona (14,20 g, 81%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,17 (m, 11H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,42 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); MS (ES+) *m/z* 369,9 (*M* + 23), 371,9 (*M* + 1).

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

50 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 3A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidrobzofuran-6-ol en lugar de 3-metoxi-4-metilfenol, y 4-cloro-1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 1-benzhidrilindolina-2,3-diona, 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona se obtuvo (87%) como un sólido beige: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (br s, 1H), 7,36-7,16 (m,

10H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,45-6,38 (m, 2H), 4,57-4,49 (m, 2H), 4,03 (br s, 1H), 3,13-2,91 (m, 2H); MS (ES+) m/z 505,9 (M + 1), 507,9 (M + 1).

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

5 A una solución agitada de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (9,25 g, 19,1 mmol) en diclorometano (25 mL) se agregó trietilsilano (10 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C seguido por la adición de ácido trifluoroacético (10 mL) lentamente durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se trituró en éter dietílico (25 mL) en un baño de agua Branson ultrasónico de banco superior para proporcionar 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (8,90 g, cuantitativo) como un sólido beige: MS (ES+) m/z 468,0 (M + 1), 470,0 (M + 1).

PREPARACIÓN 5

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

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

15 A una solución agitada de 3-bromofenol (11,9 g, 69,2 mmol) en diclorometano (160,0 mL) a 0 °C se agregó cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en tetrahidrofurano, 38,0 mL, 76,1 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 30 min, posteriormente se agregó 1-benzhidrilindolina-2,3-diona (10,0 g, 34,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, posteriormente se concentró al vacío a sequedad. El residuo que se obtuvo se disolvió en acetato de etilo (400,0 mL) y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (3 x 100,0 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida con 30% de acetato de etilo en hexanos proporcionó 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (11,7 g, 70 %) como un sólido beige: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,09 (br s, 1H), 7,47-7,16 (m, 11H), 7,12-7,00 (m, 3H), 6,92-6,84 (m, 2H), 6,72-6,66 (m, 1 H), 6,51-6,45 (m, 1H), 4,57 (br s, 1 H); MS (ES+) m/z 484,2 (M + 1), 486,2 (M + 1).

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

25 A una solución agitada enfriada en hielo de 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (13,1 g, 27,1 mmol) en trietilsilano (25,0 mL) se agregó ácido trifluoroacético (25,0 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 64 h, posteriormente se concentró al vacío a sequedad. La recristalización a partir de éter dietílico (25,0 mL) en un baño de agua Branson ultrasónico de banco superior proporcionó 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (10,1 g, 79%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,17 (s, 1H), 7,40-7,03 (m, 13H), 6,99-6,92 (m, 2H), 6,79-6,74 (m, 2H), 6,58-6,50 (m, 1H), 5,10 (s, 1H); MS (ES-) m/z 468,2 (M - 1), 470,2 (M - 1).

PREPARACIÓN 6

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

35 A una solución agitada de 3,4-dimetilfenol (2,50 g, 20,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se agregó cloruro de isopropilmagnesio (10,2 mL, solución 2,0 M de tetrahidrofurano, 20,40 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación durante 1 h a 0 °C, posteriormente el solvente se eliminó al vacío. Se agregó diclorometano (200 mL), seguido por la adición de 1-(difenilmetil)-1H-indol-2,3-diona (5,00 g, 15,95 mmol). La mezcla se agitó durante 54 h a temperatura ambiente, se desactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (5,10 g, 73%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,45 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 10H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,93 (s, 1 H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,52 (s, 1 H), 6,49-6,46 (m, 1 H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); MS (ES+) m/z 418,1 (M - 17).

45 B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

50 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (93%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,27 (m, 11H), 7,06-7,02 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,55-6,50 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS (ES+) m/z 420,2 (M + 1).

PREPARACIÓN 7

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

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

5 A una solución agitada de 5-fluoroisatina (6,00 g, 36,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se agregó hidruro de sodio (1,60 g, 40,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h seguido por la adición de bromodifenilmetano (10,0 g, 38,0 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 7 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad, el residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo y hexanos para proporcionar 1-(difenilmetil)-5-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona (6,30 g, 52%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.27 (m, 11H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,46-6,42 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 354,2 (M + 23).

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

15 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 6A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidrobencofuran-6-ol en lugar de 3,4-dimetilfenol, y 1-(difenilmetil)-5-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-5-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (99%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 1H), 7,36-7.19 (m, 11H), 6,94 (s, 1H), 6,82-6,75 (m, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,48-6,38 (m, 2H), 4,53 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,38 (br s, 1 H), 3,06-3,00 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 466,4 (M - 1).

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

20 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(difenilmetil)-5-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-5-fluoro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (94%): p.f. 179-181 °C (metanol); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.19 (m, 11H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,77-6,69 (m, 2H), 6,45-6,39 (m, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,53 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,10-3,02 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 452,1 (M + 1).

25 PREPARACIÓN 8

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

A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona

30 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 6-fluoroisatina (Sadler, P. W., J. Org. Chem. (1956), 21(2):169-70) en lugar de 4-cloroisatina, se obtuvo 1-(difenilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona (76%): p.f. 167-169 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.41-7.27 (m, 11H), 6,77 (s, 1 H), 6,30-6,26 (m, 1H), 5,82-5.80 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 354,1 (M + 23).

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

35 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 6A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidrobencofuran-6-ol en lugar de 3,4-dimetilfenol, y 1-(difenilmetil)-6-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-6-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (84%): p.f. 147-149 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 7,44-7.20 (m, 11H), 6,90 (s, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,20-6,17 (m, 1H); MS (ES+) *m/z* 450,1 (M - 17).

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

40 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(difenilmetil)-6-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-6-fluoro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (99%): p.f. 121-123 °C (metanol); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.16 (m, 11H), 6,95 (s, 1H), 6,77-6,71 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,46 (s, 1 H), 6,25-6,21 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,53 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,08-3,01 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 451,9 (M + 1).

45 PREPARACIÓN 9

Síntesis de 3-(6-hidroxi-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il)-1-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A. Síntesis de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il)-1-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 6A, y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-metilbenzo[d]isoxazol-6-ol (Iranpoor, N., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* (2006), 47:8247) en lugar de 3,4-

dimetilfenol, y 1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona, se obtuvo 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il)-1-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (76%): p.f. 199-201 °C (acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,52 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,18-7.13 (m, 1 H), 7,05-7.03 (m, 1 H), 6,89-6,75 (m, 5H), 4,83 (AB, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,77 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 417,0(M+1).

5 B. Síntesis de 3-(6-hidroxi-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il)-1-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A una solución agitada de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il)-1-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (3,70 g; 8,9 mmol) y trietilsilano (8,4 mL, 52,6 mmol) en diclorometano (50 mL) se agregó ácido trifluoroacético (7,0 mL, 90,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 57 h, se concentró al vacío a sequedad. El residuo se lavó con éter dietílico-hexanos (1:2) para proporcionar 3-(6-hidroxi-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il)-1-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (3,34 g, 93%): p.f. 195-197 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,19-7.14 (m, 1H), 7,03-6,81 (m, 6 H), 6,42 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 1 H), 5,04 (aq, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,43 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 401,0 (M + 1).

PREPARACIÓN 10

Síntesis de 1-benzhidril-3-(5-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenil)indolin-2-ona

15 A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 6A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 4-fluoro-3-metoxifenol en lugar de 3,4-dimetilfenol, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (95%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.50-9.00 (br, 1H), 7,48-7.41 (m, 1H), 7,36-7.25 (m, 8H), 7,22-7.16 (m, 2H), 7,14-7.07 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,56-6,46 (m, 2H), 4,43-4,00 (br, 1 H), 3,81 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 456,1 (M+1).

B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 3B, y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (73%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.33-8.84 (br, 1H), 7,41-7.25 (m, 9H), 7,22-7.04 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 6,56-6,49 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,84 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 440,1 (M + 1).

PREPARACIÓN 11

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

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

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 6A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 4-fluorofenol en lugar de 3,4-dimetilfenol, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (76%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.39 (m, 1H), 7,37-7.19 (m, 10H), 7,14-7.06 (m, 2H), 6,94-6,87 (m, 3H), 6,62-6,55 (m, 1H), 6,53-6,45 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 448,0 (M + 23).

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

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 3B, y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (78%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 7,39-7.26 (m, 9H), 7,22-7.16 (m, 2H), 7,15-7.05 (m, 2H), 7,05-6,97 (m, 1H), 6,96-6,85 (m, 2H), 6,68-6,61 (m, 1H), 6,58-6,50 (m, 1H), 5,16 (s, 1H); MS (ES+) *m/z* 410,0 (M + 1).

PREPARACIÓN 12

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

A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

45 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 6A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 3-metoxifenol en lugar de 3,4-dimetilfenol, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (99%): MS (ES+) *m/z* 420,2 (M - 17), 460,2 (M + 23).

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

50 A una solución de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (27.9 g, 63,8 mmol) en diclorometano (200 mL) se agregaron ácido trifluoroacético (2 mL) y trietilsilano (1,5 mL) a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 25% de acetato de etilo en hexano para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (7,40 g, 27%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,18 (m, 11H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,67-6,64 (m, 1H), 6,57-6,52 (m, 1H), 6,41 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,77 (s, 3H).

PREPARACIÓN 13

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 6A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ol en lugar de 3,4-dimetilfenol, 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona se obtuvo (88%) como un polvo amarillo pálido: p.f. 210-212 °C (agua); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,08 (br s, 1H), 7,42-7,24 (m, 11H), 6,97-6,79 (m, 4H), 6,54 (br s, 1H), 6,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,25-4,13 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,8, 143,0, 142,7, 138,3, 137,8, 128,5, 128,4, 128,3, 128,0, 127,6, 127,4, 123,7, 121,6, 120,8, 115,6, 110,8, 103,3, 74,1, 64,4, 63,8, 57,2; MS (ES+) *m/z* 488,2 (M + 23).

B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (cuantitativo) como un sólido rosado pálido: p.f. 157-160 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,19 (br s, 1H), 7,42-7,27 (m, 10H), 6,98-6,91 (m, 3H), 6,88-6,82 (m, 1H), 6,69-6,63 (m, 1H), 6,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,21-4,11 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,2, 149,2, 142,8, 142,6, 138,2, 137,8, 135,8, 130,1, 128,6, 128,4, 128,3, 128,2, 127,7, 127,5, 126,8, 123,6, 121,7, 118,9, 117,0, 110,6, 103,8, 64,3, 63,8, 57,4, 47,4; MS (ES+) *m/z* 450,3 (M + 1).

PREPARACIÓN 14

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A una solución enfriada (0 °C) de croman-7-ol (Cube, R.V., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2005), 15(9):2389-93) (0,55 g, 3,66 mmol) en tetrahidrofurano (11 mL) bajo nitrógeno se agregó cloruro de isopropilmagnesio (2,4 mL, 2M en tetrahidrofurano, 4,8 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Una suspensión de 1-(difenilmetil)indolina-2,3-diona (1,16 g, 3,70 mmol) en diclorometano (4 mL) se agregó. La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, posteriormente se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15,5 h. La reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio (10 mL) y los solventes orgánicos se eliminaron bajo presión reducida. La mezcla residual se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con hexanos/acetato de etilo (7:3) para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,37 g, 81%) como un sólido amarillo claro: p.f. 204-206 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 5,6, 3,2 Hz, 1H), 7,38-7,23 (m, 10H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,52-6,47 (m, 3H), 4,23 (s, 1H), 4,121 (dd, *J* = 5,7, 4,5 Hz, 2H), 2,53 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,95-1,87 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 486,1 (M + 23).

B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (81%) como un sólido amarillo claro: p.f. 207-210 °C (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (br s, 1H), 7,37-7,22 (m, 11H), 7,09-7,03 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,56-6,50 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,15-4,08 (m, 2H), 2,68-2,51 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179,1, 155,4, 154,9, 143,4, 137,5, 137,4, 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,1, 127,9, 127,3, 125,9, 122,9, 115,8, 114,6, 112,8, 106,7, 66,5, 58,8, 47,3, 24,4, 22,6; MS (ES+) *m/z* 448,1 (M + 1).

PREPARACIÓN 15

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(8-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzodioxepin-7-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(8-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzo-dioxepin-7-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

5 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 14A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]dioxepin-7-ol (Lange, J., et al., *Heterociclos* (2000), 53(1):197-204) en lugar de croman-7-ol, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(8-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzo-dioxepin-7-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (70%) como un sólido anaranjado pálido: p.f. 115-118 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (s, 1H), 7.42-7.29 (m, 11H), 6.98-6.80 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.14-3.98 (m, 4H), 2.10-2.02 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176.7, 150.9, 148.9, 143.3, 143.0, 138.2, 137.8, 132.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.6, 127.4, 123.7, 122.5, 121.7, 120.2, 110.8, 107.7, 74.0, 70.71, 70.65, 57.3, 32.3; MS (ES+) *m/z* 502,1 (M + 23).

B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(8-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzodioxepin-7-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

15 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(8-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzodioxepin-7-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-(8-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzodioxepin-7-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (91%) como un polvo blancuzco: p.f. 193-195 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (br s, 1H), 7.39-7.27 (m, 9H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.53-6.50 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.25-3.99 (m, 4H), 2.22-2.06 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178.9, 151.7, 151.6, 145.3, 143.3, 137.4, 137.1, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0, 126.5, 126.1, 123.1, 120.2, 118.2, 112.9, 112.0, 71.0, 70.8, 58.9, 47.2, 32.3; MS (ES+) *m/z* 464,0 (M + 1).

PREPARACIÓN 16

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

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

25 A una suspensión enfriada (0 °C) de 2-metil-1,3-benzoxazol-5-ol (Fujita, *et al.*, *Synthesis* (1982):62-9) (10.3 g, 68.9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 mL) se agregó cloruro de isopropilmagnesio (34.4 mL, solución 2.0 M en tetrahidrofurano, 68.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0.5 h, y se agregaron 1-benzhidrilindolina-2,3-diona (18.8 g, 59.9 mmol) y diclorometano anhidro (150 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 días y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (200 mL) y acetato de etilo (200 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 mL) y la solución orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 200 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con hexanos/acetato de etilo (3/1), seguido de recristalización a partir de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (3.10 g, 10%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (br s, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.47-7.32 (m, 10H), 7.15 (s, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.41 (d, 7.8 Hz, 1H), 4.58 (br s, 1H), 2.44 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 445,2 (M - 17).

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

40 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 1B, y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 3-hidroxi-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (87%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 447,4 (M + 1).

PREPARACIÓN 17

Síntesis de 7-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-6-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona

45 A. Síntesis de 7-[1-(difenilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-6-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona

50 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 14A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 6-hidroxi-4-metil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (Loudon y Ogg, *J. Chem. Soc.*, 1955:739-743) en lugar de croman-7-ol, se obtuvo 7-[1-(difenilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-6-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (27%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.44 (s, 1H), 7.46-7.25 (m, 11H), 7.01-6.77 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.38-6.27 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.19 (s, 3H); MS (ES-) *m/z* 491,5 (M - 1).

B. Síntesis de 7-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-6-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona

A una solución de 7-[1-(difenilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-6-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (4,0 g, 8,1 mmol) en ácido trifluoroacético (1,8 mL, 24,4 mmol) se agregó trietilsilano (3,9 mL, 24,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (10 a 100% gradient) para proporcionar 7-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-6-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (2,66 g, 71%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ9.53 (s, 1H), 7,44-7.28 (m, 10H), 6,99-6,95 (m, 3H), 6,89-6,84 (m, 2H), 6,54 (s, 1 H), 6,40 (m, 1H), 4,90 (s, 1 H), 4,57 (s, 2H), 3,21 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 477,0 (M + 1).

10 PREPARACIÓN 18

Síntesis de 6-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-7-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-onaA. Síntesis de 7-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona

A una solución enfriada (0 °C) de 7-amino-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (10,0 g, 56 mmol) en agua (80 mL) se agregó ácido azufreico concentrado (17 mL). Luego de agitarse a 0 °C durante 10 min, una solución de nitrito de sodio (4,1 g, 59 mmol) en agua (10 mL) se agregó por goteo. Luego de agitarse durante 0.5 h, la mezcla de reacción se agregó por goteo a una solución de sulfato cúprico (50 g) en agua (300 mL) a reflujo. Una vez que la adición se completó, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (5 × 200 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante trituración con acetato de etilo enfriado con hielo (25 mL) y el sólido se recogió mediante filtración al vacío, se secó al aire y se secó bajo alto vacío para proporcionar 7-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (3,22 g, 32%) como un sólido tostado: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ9.40 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 9H), 6,45 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,21 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 180,1 (M + 1).

25 B. Síntesis de 6-[1-(difenilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-7-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 16A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 7-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona en lugar de 2-metil-1,3-benzoxazol-5-ol, se obtuvo 6-[1-(difenilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-7-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (74%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ9.54 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42-7.30 (m, 10H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,88 (s, 1 H), 6,86-6,80 (m, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,35-6,30 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,32 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 475,0 (M - 17).

30 C. Síntesis de 6-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-7-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 17B, y sin hacer variaciones importantes utilizando 6-[1-(difenilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-7-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona en lugar de 7-(1-benzhidril-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)-6-hidroxi-4-metil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona, se obtuvo 6-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-7-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (65%) como un sólido amorfo: MS (ES+) *m/z* 477,4 (M + 1).

PREPARACIÓN 19

Síntesis de 6-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-5-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-onaA. Síntesis de 5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona

A una solución de 5-hidroxi-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (Itoh, *et al.*, *J. Org. Chem.* 2002 (67):7424-7428) (1,00 g, 6,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (10 mL) se agregó imidazol (0,54 g, 7,9 mmol), seguido de cloro-terc-butildimetilsilano (1,10 g, 7,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 0 a 50%) para proporcionar 5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (1,53 g, 87%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.04 (br s, 1 H), 7,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,60-6,53 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,19 (s, 6H).

B. Síntesis de 5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona

A una solución enfriada (0 °C) de 5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (1,45 g, 5,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (10 mL) se agregó hidruro de sodio (0,26 g, 60% de dispersión en aceite mineral, 6,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min seguido por la adición de iodometano (1,0 mL, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se diluyó con agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua (5 × 20 mL) y salmuera (2 × 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de

50

etilo en hexanos (gradiente de 0 a 25%) para proporcionar 5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (1,26 g, 83%) como un sólido amarillo claro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,55 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 3,35 (s, 3H), 0,99 (s, 9H), 0,20 (s, 6H).

C. Síntesis de 5-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona

- 5 A una solución enfriada (0 °C) de 5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (1,20 g, 4,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 mL) se agregó por goteo fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (4,7 mL, 1M en tetrahidrofurano, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró al vacío. Al residuo se agregó acetato de etilo (10 mL) y una solución 1M de ácido clorhídrico (20 mL) y la suspensión resultante se sometió a sonicación durante 5 min. El producto se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con acetato de etilo (10 mL), se secó al aire y se secó bajo alto vacío para proporcionar 5-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (0,47 g, 67%) como un sólido rosado: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.52 (br s, 1 H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H); MS (ES-) *m/z* 164,2 (M - 1).

D. Síntesis de 6-[1-(difenilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-5-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona

- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 16A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 5-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona en lugar de 2-metil-1,3-benzoxazol-5-ol, se obtuvo 6-[1-(difenilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-5-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (66%) como un sólido rosado: MS (ES+) *m/z* 461,1 (M - 17).

E. Síntesis de 6-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-5-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona

- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 9B, y sin hacer variaciones importantes utilizando 6-[1-(difenilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-5-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona en lugar de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il)-1-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 6-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-5-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (98%) como un sólido amorfo amarillo: MS (ES+) *m/z* 463,4 (M + 1).

PREPARACIÓN 20

- 25 Síntesis de 5-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-6-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona

A. Síntesis de 6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona

- 30 A una solución de 6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (4,9 g, 32 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (40 mL) se agregó imidazol (2,6 g, 39 mmol) y cloro-terc-butildimetilsilano (5,4 g, 35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en *N,N*-dimetilformamida anhidro (50 mL) y se enfrió a 0 °C. A esta solución se agregó hidruro de sodio (1,6 g, 60% de dispersión en aceite mineral, 39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Se agregó iodometano (6,1 mL, 97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua (2 × 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con hexanos/acetato de etilo (5/1) para proporcionar 6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (6,55 g, 72%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ6.79-6,72 (m, 2H), 6,69-6,64 (m, 1 H), 3,36 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 0,17 (s, 6H).

- 40 B. Síntesis de 6-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona

- 45 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 19C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 6-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona en lugar de 5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona, se obtuvo 6-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (99%) como un sólido tostado: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ9.50 (br s, 1 H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6,62 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 3,27 (s, 3H); MS (ES-) *m/z* 164,2 (M - 1).

C. Síntesis de 5-[1-(difenilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-6-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona

- 50 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 15A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 6-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona en lugar de 2-metil-1,3-benzoxazol-5-ol, se obtuvo 5-[1-(difenilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-6-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (46%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ9.62 (br s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47-7.25 (m, 10H), 7,06-6,71 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 6,30 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 479,1 (M + 1).

D. Síntesis de 5-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-6-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona

5 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 17B, y sin hacer variaciones importantes utilizando 5-[1-(difenilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-6-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona en lugar de 7-(1-benzhidril-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il)-6-hidroxi-4-metil-2*H*-benzo[b][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona, se obtuvo 5-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-6-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (73%) como un sólido rosado pálido: MS (ES+) *m/z* 463,4 (M + 1).

PREPARACIÓN 21

Síntesis de 7-cloro-1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onaA. Síntesis de 7-cloro-1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona

10 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 7-cloro-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 4-cloro-1*H*-indol-2,3-diona, se obtuvo 7-cloro-1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona (38%) como un sólido anaranjado: p.f. 172-173 °C (hexanos/acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71-7.60 (m, 2H), 7,36-7.27 (m, 11H), 7,22-7.17 (m, 1H).

B. Síntesis de 7-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

15 A una solución enfriada (0 °C) de 2,3-dihidrobenzofuran-6-ol (0,52 g, 3,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 mL) se agregó cloruro de isopropilmagnesio (2,1 mL, solución 2M en tetrahidrofurano, 4,2 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 0.5 h y seguido por la adición de 7-cloro-1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona (2.11 g, 15,5 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 0% a 50%) para proporcionar 7-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (7,12 g, 95%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43 (s, 1H), 7,56-7.18 (m, 13H), 6,99-6,86 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,56 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,10 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H).

C. Síntesis de 7-cloro-1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

25 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 7-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 7-cloro-1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (64%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.53 (s, 1H), 7,44-7.20 (m, 13H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,48 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H).

30 PREPARACIÓN 22

Síntesis de 1-(difenilmetil)-7-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onaA. Síntesis de 1-(difenilmetil)-7-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona

35 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 7-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona (Kalia, N., et al., J. Med. Chem. 2007; 50:21-39) en lugar de 4-cloro-1*H*-indol-2,3-diona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-7-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona (56%) como un sólido anaranjado: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.47 (m, 1H), 7,42-7.30 (m, 10H), 7,29-7.21 (m, 1H), 7,13-7.05 (m, 1H), 6,99 (br s, 1H); MS (ES+) *m/z* 353,9 (M + 23).

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

40 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 21B, sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(difenilmetil)-7-fluoro-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 7-cloro-1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-7-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (99%) como un sólido incoloro: p.f. 121-122 °C (hexanos/acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.44 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,42-7.29 (m, 10H), 6,98 (s, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,78-6,65 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,52 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,14 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 467,9 (M + 1).

45 PREPARACIÓN 23

Síntesis de 1-(difenilmetil)-4-fluoro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-7-metil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onaA. Síntesis de 1-(difenilmetil)-4-fluoro-7-metil-1*H*-indol-2,3-diona

50 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 4-fluoro-7-metil-1*H*-indol-2,3-diona (Cassebaum, J. Prakt. Chem. (1960) 12:91-92) en lugar de 4-cloro-1*H*-indol-2,3-diona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-4-fluoro-7-metil-1*H*-indol-2,3-diona (45%) como un sólido marrón: ¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.27 (m, 11 H), 6,81 (s, 1H), 6,71 (dd, *J* = 8,3, 8,3 Hz, 1 H), 2,27 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 367,7 (M + 23).

B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-4-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-7-metil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

5 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 21 B, y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(difenilmetil)-4-fluoro-7-metil-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 1-(difenilmetil)-7-cloro-1*H*-indol-2,3-diona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-4-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-7-metil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (56%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 1 H), 7,40-7.09 (m, 11 H), 6,85-6,79 (m, 2H), 6,60 (br s, 1 H), 6,38 (s, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,08 (s, 1 H), 3,13-2,94 (m, 2H), 2,28 (br s, 3H); MS (ES+) *m/z* 503,8 (M + 23).

10 C. Síntesis de 1-(difenilmetil)-4-fluoro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-7-metil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

15 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(difenilmetil)-4-fluoro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-7-metil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-4-fluoro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-7-metil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (61%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 465,7 (M + 1).

PREPARACIÓN 24

Síntesis de 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A. Síntesis de 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolin-2-ona

20 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 6A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 4-bromofenol en lugar de 3,4-dimetilfenol, y 1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona, se obtuvo 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolin-2-ona (62%) como un sólido blanco: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (s, 1H), 7,49-7.37 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1 H), 7,25-7.17 (m, 1 H), 7,03 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,74-6,68 (m, 1 H), 6,38-6,32 (m, 1 H), 5,00-4,81 (m, 2H), 4,09 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 449,9 (M - 17), 451,3 (M - 17).

25 17).

B. Síntesis de 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

30 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 17B, y sin hacer variaciones importantes utilizando 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolin-2-ona en lugar de 7-[1-(difenilmetil)-3-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-6-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona, se obtuvo 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (89%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (br s, 1H), 7,44-7.36 (m, 1H), 7,36-7.19 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,73-6,68 (m, 1H), 6,37-6,32 (m, 1H), 5,10 (s, 1 H), 5,00-4,85 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 452,0 (M + 1).

PREPARACIÓN 25

35 Síntesis de 8-(7-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-6-isopentil-6*H*-tiazolo[5,4-*e*]indol-7(8*H*)-ona

A. Síntesis de 6-(3-metilbutil)-6*H*-[1,3]tiazolo[5,4-*e*]indol-7,8-diona

40 A una solución agitada de 6*H*-tiazolo[5,4-*e*]indol-7,8-diona (2.83 g, 13,9 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano anhidro (120 mL) y *N,N*-dimetilformamida (80 mL) se agregó carbonato de cesio (23,0 g, 70 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla violeta profundo se agitó durante 0.5 h seguido por la adición de 1-bromo-3-metilbutano (4,15 mL, 35,0 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió en 800 mL de hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La solución anaranjada se filtró a través de celite, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar 6-(3-metilbutil)-6*H*-[1,3]tiazolo[5,4-*e*]indol-7,8-diona (2.2 g, 57%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.36 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,77-3,69 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 2H), 0,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

45 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

B. Síntesis de 8-hidroxi-8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(3-metilbutil)-6,8-dihidro-7*H*-[1,3]tiazolo[5,4-*e*]indol-7-ona

50 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 6A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ol en lugar de 3,4-dimetilfenol, y 6-(3-metilbutil)-6*H*-[1,3]tiazolo[5,4-*e*]indol-7,8-diona en lugar de 1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona, se obtuvo 8-hidroxi-8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(3-metilbutil)-6,8-dihidro-7*H*-[1,3]tiazolo[5,4-*e*]indol-7-ona (46%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,15 (s, 4H), 3,81-3,59 (m, 2H), 1,79-1,55 (m, 1H), 1,56-1,42 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+) *m/z* 427,0 (M + 1).

C. Síntesis de 8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(3-metilbutil)-6,8-dihidro-7H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-ona

5 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 12B, y sin hacer variaciones importantes utilizando 8-hidroxi-8-(7-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)-6-isopentil-6H-tiazolo[5,4-e]indol-7(8H)-ona en lugar de 1-(difenílmetil)-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(3-metilbutil)-6,8-dihidro-7H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-ona (93%): MS (ES+) *m/z* 411,0 (M + 1).

PREPARACIÓN 26

Síntesis de 8-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona

10 A. Síntesis de 6-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7,8-diona

15 A una solución agitada de 2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7,8-diona (Lackey Sternbach, Synthesis 1993:993-997) (3,08 g, 15,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (150 mL) se agregó hidruro de sodio (0,9 g, 60% en aceite mineral, 22,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla violeta profundo se agitó durante 20 min seguido por la adición de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan (3,80 g, 16,5 mmol) en una porción. La solución oscura se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se mezcló con agua (150 mL) y se agitó. La precipitación anaranjada fina se filtró y se secó para proporcionar 6-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7,8-diona (4,13 g, 78%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (s, 1H), 6,76-6,73 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,45-6,40 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,42-4,32 (m, 2H), 4,28-4,20 (m, 2H).

20 B. Síntesis de 8-hidroxi-8-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona

25 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 6A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidrobenzofuran-6-ol en lugar de 3, 4-dimetilfenol, y 6-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7,8-diona en lugar de 1-(difenílmetil)-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo 8-hidroxi-8-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-6,8-dihidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7(3H)-ona (76%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,74-6,68 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,36-6,32 (m, 1H), 4,84 (dd, *J* = 48,7, 16,3 Hz, 2H), 4,53 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,32-4,20 (m, 4H), 4,16 (s, 1H), 3,08-2,94 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 471,9 (M - 17).

C. Síntesis de 8-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-[[5-trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona

30 A una solución de 8-hidroxi-8-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-6,8-dihidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7(3H)-ona (1,81 g, 3,70 mmol) en diclorometano (50 mL) se agregaron trietilsilano (6,0 mL) y ácido trifluoroacético (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y se concentró al vacío a sequedad para proporcionar 8-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona (1,70 g, 97%): MS (ES+) *m/z* 473,9 (M + 1).

35 PREPARACIÓN 27

Síntesis de 8-(6-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-6-(((*R*)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-6,8-dihidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7(3H)-ona

A. Síntesis de 6-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7,8-diona

40 A una solución agitada de 2H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7,8(3H,6H)-diona (2,05 g, 10,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (100 mL) se agregó carbonato de cesio (4,4 g, 12,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla oscura se agitó durante 1 h, seguido por la adición de 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(tetrahidrofurano-2-il)metilo (3,07 g, 12,0 mmol) en una porción y yoduro de potasio (0,66 g, 4,0 mmol). La mezcla oscura se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en solución 5% de ácido clorhídrico (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 30 a 50%) para proporcionar 6-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7,8-diona (0,59 g, 20%): MS (ES+) *m/z* 290,2 (M + 1).

B. Síntesis de 8-hidroxi-8-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona

50 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 6A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidrobenzofuran-6-ol en lugar de 3, 4-dimetilfenol, y 6-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7,8-diona en lugar de 1-(difenílmetil)-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo 8-hidroxi-8-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona: R_f 0,45 (acetato de etilo/hexanos, 1/1); MS (ES+) *m/z* 408,1 (M - 17).

C. Síntesis de 8-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-2,3,6,8-tetrahidro-7*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona

5 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 12B, y sin hacer variaciones importantes utilizando 8-hidroxi-8-(6-hidroxi-2,3-dihidrobencofuran-5-il)-6-(((*R*)-tetrahidrofuran-2-il)metil)-6,8-dihidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7(3*H*)-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 8-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-6-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-2,3,6,8-tetrahidro-7*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona (76%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.27-9.07 (m, 1H), 6.90-6.81 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.72-6.68 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.99-4.89 (m, 1H), 4.62-4.45 (m, 2H), 4.38-4.08 (m, 5H), 3.94-3.57 (m, 4H), 3.18-2.89 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 1H); MS (ES+) *m/z* 410,0 (M + 1).

10 PREPARACIÓN 28

Síntesis de 8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3,6,8-tetrahidro-7*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona

A. Síntesis de 8-hidroxi-8-(7-hidroxi-2,3-dihidrobencob[*b*][1,4]dioxin-6-il)-6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6,8-dihidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7(3*H*)-ona

15 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 6A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidrobencob[*b*][1,4]dioxin-6-ol en lugar de 3,4-dimetilfenol, y 6-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidro-6*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7,8-diona en lugar de 1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona, se obtuvo 8-hidroxi-8-(7-hidroxi-2,3-dihidrobencob[*b*][1,4]dioxin-6-il)-6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6,8-dihidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7(3*H*)-ona (80%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.78 (s, 1H), 7.07-6.97 (m, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 6.51-6.47 (m, 1H), 6.40-6.35 (m, 1H), 6.31-6.25 (m, 1H), 4.89-4.69 (m, 2H), 4.34-4.04 (m, 9H); MS (ES+) *m/z* 487,9 (M - 17).

20 B. Síntesis de 8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3,6,8-tetrahidro-7*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona

25 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 26C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 8-hidroxi-8-(7-hidroxi-2,3-dihidrobencob[*b*][1,4]dioxin-6-il)-6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6,8-dihidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7(3*H*)-ona en lugar de 8-hidroxi-8-(6-hidroxi-2,3-dihidrobencofuran-5-il)-6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6,8-dihidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7(3*H*)-ona, se obtuvo 8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3,6,8-tetrahidro-7*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona (89%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.46 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.29 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.89-4.74 (m, 2H), 4.31-4.06 (m, 8H).

30 PREPARACIÓN 29

Síntesis de trifluoro acetato de la sal de 3-(7-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A. Síntesis de 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-ol

35 A una solución a -78 °C de 7-bromo-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazina (90%, 10.40 g, 41,0 mmol) en tetrahidrofurano (70 mL) bajo nitrógeno se agregó lentamente solución de *n*-butillitio (1,4 M en hexanos, 32 mL, 45 mmol) y la suspensión resultante se agitó a -78 °C durante 35 min. Se agregó borato de trimetilo (6,0 mL, 54 mmol) por goteo y la solución transparente se agitó a -78 °C durante 25 min y a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se agregó lentamente peróxido de hidrógeno acuoso (8,2 mL, 35%, 95 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 5 h. El material insoluble se eliminó por filtración y la torta de filtrado se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se recogió en acetato de etilo (100 mL) y se acidificó con ácido clorhídrico (100 mL, 1M). Las capas se separaron y la solución orgánica se extrajo con agua (2 x 50 mL). La solución combinada acuosa se neutralizó hasta un pH de ~6-7 con hidróxido de sodio 5M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera (200 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con hexanos/acetato de etilo (2:1) para proporcionar 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-ol (6.04 g, 89%) como un sólido marrón claro: p.f. 84-87 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ6.59 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6.40-6.28 (m, 2H), 5.42 (br s, 1H), 4.30 (dd, *J* = 4,2, 4,2 Hz, 2H), 3.19-3.09 (m, 2H), 2.80 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ149,1, 145,6, 130,5, 114,7, 108,0, 104,1, 65,3, 49,8, 40,1; MS (ES+) *m/z* 166,1 (M + 1).

50 B. Síntesis de 3-hidroxi-3-(7-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

55 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 21 B, y sin hacer variaciones importantes utilizando 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-ol en lugar de 2,3-dihidrobencofuran-6-ol, y 1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolina-2,3-diona en lugar de 7-cloro-1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona, se obtuvo 3-hidroxi-3-(7-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (56%) como

un polvo incoloro: p.f. 184-186 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ8.63 (s, 1H), 7,24-7.18 (m, 2H), 7,13 (s, 1 H), 7,00-6,90 (m, 3H), 6,59 (*d*, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,50 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 4,99 (s, 2H), 4,20 (t, *J* = 4,1 Hz, 2H), 3,14-3,09 (m, 2H), 2,80 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ176,8, 153,8, 145,8, 144,1, 142,8, 139,3 (q, *J* = 42 Hz), 132,7, 128,9, 128,5, 123,7, 122,2, 119,6, 119,1 (q, *J* = 266 Hz), 114,1, 112,3, 109,1, 108,3, 103,1, 74,7, 64,9, 49,2, 39,4, 36,4; MS (ES+) *m/z* 461,2 (M + 1).

C. Síntesis de sal de 3-(7-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona trifluoroacetato

A una solución enfriada (0 °C) de trietilsilano (1,1 mL, 6,9 mmol) en ácido trifluoroacético (6,5 mL) se agregó lentamente 3-hidroxi-3-(7-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,00 g, 2,18 mmol) en porciones como un sólido. La solución marrón resultante se calentó a reflujo y se agitó bajo nitrógeno durante 2 h. La reacción se enfrió y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se precipitó desde acetato de etilo/hexanos y recogió por filtración para proporcionar sal de 3-(7-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona trifluoroacetato (1,09 g, 90%) como un polvo gris claro: p.f. 143-148 °C (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ8.98 (br s, 2H), 7,24-7.15 (m, 2H), 7,05-6,92 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,08 (*d*, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,01 (*d*, *J* = 16,7 Hz, 1H), 4,78 (s, 1 H), 4,27-4,21 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 2H), 2,77 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 445,2 (M + 1).

PREPARACIÓN 30

Síntesis de trifluoroacetato de 3-(7-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-1H-indol-2,3-diona

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4A, y sin hacer variaciones importantes utilizando isatina en lugar de 4-cloroisatin, y 4-metilbencenosulfonato de (R)-tetrahydrofurano-2-ilmetilo en lugar de bromodifenilmetano, se obtuvo 1-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-1H-indol-2,3-diona (47%) como un aceite espeso rojo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.60-7.54 (m, 2H), 7,14-7.07 (m, 2H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ183,5, 158,8, 151,8, 138,5, 125,3, 123,8, 117,7, 111,7, 68,4, 44,7, 29,3, 25,8; MS (ES+) *m/z* 232,1 (M + 1).

B. Síntesis de 3-hidroxi-3-(7-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 13A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-7-ol en lugar de croman-7-ol, y 1-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-1H-indol-2,3-diona en lugar de 1-(difenilmetil)indolina-2,3-diona, se obtuvo 3-hidroxi-3-(7-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (91%) como un sólido gris pálido: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 8.94 (s, 0,4H), 8,80 (s, 0,6H), 7,52-7.48 (m, 1H), 7,41-7.34 (m, 1H), 7,20-7.08 (m, 2H), 6,52 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 4,51 (s, 0,4H), 4,44 (s, 0,6H), 4,29-4,17 (m, 3H), 3,90-3,64 (m, 4H), 3,17-2,99 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,04-1,78 (m, 3H), 1,74-1,60 (m, 1 H); ¹³C NMR (diastereómeros) (75 MHz, CDCl₃) δ179,4, 179,2, 149,4, 149,3, 146,2, 143,2, 143,0, 130,2, 130,1, 129,8, 129,6, 125,9, 125,7, 123,6, 123,5, 117,6, 112,7, 112,4, 110,4, 110,3, 107,4, 79,3, 79,2, 76,9, 76,7, 68,3, 68,2, 65,3, 49,5, 44,7, 44,6, 39,5, 29,3, 29,1, 25,7, 25,6; MS (ES+) *m/z* 419,1 (M + 23).

C. Síntesis de trifluoroacetato de 3-(7-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 12B, y sin hacer variaciones importantes utilizando 3-hidroxi-3-(7-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo trifluoroacetato de 3-(7-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (93%) como un sólido rosado: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (diastereómeros) δ9.07 (br s, 1 H), 7,24-7.17 (m, 1H), 7,12-7.05 (m, 1H), 7,01-6,88 (m, 2H), 6,63, 6,57 (s, 1H), 6,24, 6,21 (s, 1 H), 4,71, 4,68 (s, 1 H), 4,32-4,11 (m, 3H), 3,85-3,58 (m, 4H), 3,25-3,14 (m, 2H), 2,79, 2,75 (s, 3H), 1,98-1,61 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 381,1 (M + 1).

PREPARACIÓN 31

Síntesis de 3-(6-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

5 A. Síntesis de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

10 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 14A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 4-metil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-6-ol (McMurtrey, K.D., et al., J. Org. Chem. (1970), 35(12):4252-3) en lugar de croman-7-ol, y 1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 1-(difenilmetil)indolina-2,3-diona, se obtuvo 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (92%) como un sólido marrón claro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.21 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 7,5, 7,2 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,25-4,06 (m, 3H), 3,87-3,63 (m, 4H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,02-1,74 (m, 3H), 1,71-1,57 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179,8, 179,7, 151.54, 151.52, 143,1, 143,0, 138,0, 137,4, 130.12, 130.10, 129.32, 129.29, 126,1, 126,0, 123,8, 114,8, 114,6, 113,1, 113,0, 110,4, 110,3, 103,5, 79.11, 79.06, 76,9, 76,7, 68.32, 68.26, 64,6, 48,9, 44,6, 38,5, 29,3, 29,1, 25,7, 25,6; MS (ES+) *m/z* 418,9 (M + 23).

15 B. Síntesis de 3-(6-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

20 A una solución enfriada (0 °C) de trietilsilano (1,3 mL, 8,2 mmol) en ácido trifluoroacético (8 mL) se agregó por goteo a una solución de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,04 g, 2,62 mmol) en diclorometano (3 mL). La solución resultante se calentó a reflujo y se agitó bajo nitrógeno durante 90 min. Una vez frío, el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 3-(6-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona Trifluoroacetato de como una espuma marrón claro: MS (ES+) *m/z* 381,0 (M + 1).

PREPARACIÓN 32

25 Síntesis de 3-(7-hidroxi-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A. Síntesis de 3-hidroxi-3-(7-hidroxi-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

30 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 6A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 4*H*-benzo[*d*][1,3]dioxin-7-ol en lugar de 3,4-dimetilfenol, y (R)-1-((tetrahidrofurano-2-il)metil)indolina-2,3-diona en lugar de 1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona, se obtuvo 3-hidroxi-3-(7-hidroxi-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (62%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 366,2 (M - 17).

B. Síntesis de 3-(7-hidroxi-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

35 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 9B, y sin hacer variaciones importantes utilizando 3-hidroxi-3-(7-hidroxi-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il)-1-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 3-(7-hidroxi-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (84%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 368,2 (M+1).

PREPARACIÓN 33

Síntesis de (S)-2-(benciloximetoxi)propil 4-metilbencenosulfonato

40 A una solución agitada de (2*S*)-2-[(benciloxi)metoxi]propan-1-ol (Banfi, L., et al., J. Org. Chem. (1984), 49:3784-90) (11,40 g, 0,058 mol) en diclorometano (50 mL) y piridina (20 mL) se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (11,0 g, 0,057 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, solución 5% de ácido clorhídrico, agua y salmuera; se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (S)-2-(benciloximetoxi)propil 4-metilbencenosulfonato (17,10 g, 84%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,36-7,25 (m, 7H), 4,71 (s, 2H), 4,59-4,48 (m, 2H), 4,02-3,93 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,19-1,11 (m, 3H).

PREPARACIÓN 34

Síntesis de 2-(bromometil)-7-fluorobenzofuran

A. Síntesis de 7-fluorobenzofuran-2-carboxilato de etilo

5 Una mezcla de 3-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (5,00 g, 35,7 mmol), carbonato de potasio (9,85 g, 71,4 mmol), y bromoacetato de etilo (4,30 ml, 39,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (70 mL) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo, 49/1→9/1) para proporcionar 7-fluorobenzofuran-2-carboxilato de etilo (3,86 g, 52%) como un aceite amarillento: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.56-7.54 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.28-7.14 (m, 2H), 4.46 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

B. Síntesis de (7-fluorobenzofuran-2-il)metanol

15 A una solución agitada de 7-fluorobenzofuran-2-carboxilato de etilo (3,70 g, 17,8 mmol) en tetrahidrofurano (70 mL) se agregó hidruro de litio aluminio (6,7 mL, solución 2.0 M en tetrahidrofurano, 13,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h y decahidrato de sulfato de sodio sólido (15,0 g) se agregó lentamente en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (3 x 150 mL). El filtrado combinado se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo, 7/1→4/1) para proporcionar (7-fluorobenzofuran-2-il)metanol (2.4 g, 81%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, COCl₃) δ7.34-7.29 (m, 1 H), 7.19-7.10 (m, 1 H), 7.06-6.98 (m, 1 H), 6.73-6.69 (m, 1 H), 4.82-4.78 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 167,1 (M+1).

C. Síntesis de 2-(bromometil)-7-fluorobenzofuran

25 Una mezcla de (7-fluorobenzofuran-2-il)metanol (1,38 g, 8,31 mmol), tetrabromometano (4,41 g, 13,3 mmol) y trifetilfosfina (2.61 g, 9,97 mmol) en diclorometano (42 mL) se agitó a 0 °C durante 2 h y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo, 49/1) para proporcionar 2-(bromometil)-7-fluorobenzofuran (1,85 g, 97%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, COCl₃) δ7.34-7.29 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 1 H), 4.60 (s, 2H).

PREPARACIÓN 35

Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo

30 A una solución enfriada (0 °C) de (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metanol (Kim, H.Y., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2005), 15:3207-11) (2.02 g, 17,1 mmol) y piridina (14 mL, 173 mmol) en diclorometano (11 mL) se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (3,85 g, 20,2 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 min y a temperatura ambiente durante 15,5 h adicionales. La solución se diluyó con diclorometano (100 mL) y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico (100 mL, 2M), agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con hexanos/acetato de etilo (2:1 to 3:2) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo (3,40 g, 73%) como un sólido incoloro: p.f. 53-54 °C (diclorometano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4.02 (dd, *J* = 10,8, 5,4 Hz, 1 H), 3.95 (dd, *J* = 10,5, 4,5 Hz, 1 H), 3.82-3.50 (m, 6H), 3.35 (dd, *J* = 11,6, 9,8 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 295,0 (M + 23).

PREPARACIÓN 36

40 Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo

45 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 35, y sin hacer variaciones importantes utilizando (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metanol (Kim, H.Y., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2005), 15:3207-11) en lugar de (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metanol, se obtuvo 4-metilbencenosulfonato de (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo (79%) como un sólido incoloro: p.f. 53-55 °C (diclorometano); ¹H NMR (300 MHz, COCl₃) δ7.78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4.01 (dd, *J* = 10,5, 5,4 Hz, 1 H), 3.94 (dd, *J* = 10,4, 4,7 Hz, 1 H), 3.82-3.50 (m, 6H), 3.34 (dd, *J* = 11,2, 10,1 Hz, 1 H), 2.44 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145,2, 132,7, 130,0, 128,1, 72,4, 68,8, 67,8, 66,5, 66,4, 21,8; MS (ES+) *m/z* 294,9 (M + 23).

PREPARACIÓN 37

Síntesis de 7-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona50 A. Síntesis de 7-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A una solución de sesamol (7,32 g, 53,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 mL) se agregaron una solución de cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M en tetrahidrofurano, 30,1 mL, 60,2 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla de

reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, seguido por la adición de 7-bromo isatina (8,0 g, 35,4 mmol). Una mezcla en suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (300 mL) y acetato de etilo (250 mL), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL), y la solución orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El sólido en bruto se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó bajo la presión reducida para proporcionar 7-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (9,8 g, 77%) como un sólido amarillo claro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ10.64 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 7,33 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 6,84-6,75 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,21 (s, 1 H), 5,92 (dd, *J* = 6,1, 0,8 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 363,8 (M + 1), 365,8 (M + 1).

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

A una solución de 7-bromo-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (9,50 g, 27,3 mmol) en ácido trifluoroacético (24 mL) a 0 °C se agregó trietil silano (6,12 g, 52,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó mediante la adición de mezcla de hexanos y éter dietílico (2:1, 300 mL). El precipitado se filtró, se lavó con hexanos y éter mezcla (100 mL). El sólido se secó bajo presión reducida para proporcionar 7-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (8,40 g, 93%) como un polvo blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ10.67 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 7,33-7,31 (m, 1 H), 6,90-6,78 (m, 2H), 6,68 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,91 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 4,75 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 347,9 (M + 1), 349,9 (M + 1).

C. Síntesis de 7-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A una mezcla de 7-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (8,40 g, 24,1 mmol), paraformaldehído (2,88 g, 96,0 mmol) y agua (80 mL) se agregó hidróxido de sodio (3,84 g, 96,0 mmol) a 0 °C. La solución verde oscura se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla se acidificó con hidrócloruro 3 N hasta un pH de 4 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La solución combinada de acetato de etilo se lavó con solución 25% de cloruro de amonio (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se trató con Tolueno (300 mL) para proporcionar un precipitado blanco. El precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida para proporcionar 7-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (4,80 g, 53%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1 H), 6,87-6,74 (m, 2H), 6,22 (s, 1 H), 5,91 (s, 2H), 5,03 (br, 1 H), 4,12 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 3,85 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H); MS (ES-) *m/z* 376 (M - 1), 378 (M - 1).

PREPARACIÓN 38

30 Síntesis de 3-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-[(5-clorotiofen-2-il)metil] 3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A. Síntesis de 3-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A una solución amarillo pálido de 4-(benciloxi)fenol (9,01 g, 45,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100,0 mL) se agregó cloruro de isopropil magnesio (26,3 mL, 52,5 mmol, solución 2,0 M en tetrahidrofurano) a 0 °C. La reacción solución se agitó durante 0,5 h seguido por la adición de 1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]indolina-2,3-diona (8,31 g, 30,0 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio (50,0 mL) y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (2 x 25,0 mL), salmuera (2 x 25 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo para proporcionar 3-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (4,90 g, 28%) como un sólido incoloro: p.f. 174-175 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.45 (br, 1 H), 7,40-7,27 (m, 7H), 7,14 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,83 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,86 (ABq, 2H), 4,84 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,3, 152,6, 149,790, 141,7, 136,8, 135,8, 130,4, 130,1, 129,1, 128,6, 127,9, 127,6, 126,3, 126,2, 126,0, 125,9, 124,3, 120,2, 116,3, 114,4, 109,6, 79,1, 70,6, 39,2; MS (ES+) *m/z* 478,2 (M - 1), 476,2 (M - 1).

B. Síntesis de 3-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A una solución de 3-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (4,90 g, 10,3 mmol) en diclorometano (100,0 mL) se agregaron ácido trifluoroacético (12,9 g, 113,2 mmol) y trietilsilano (13,2 g, 113,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, posteriormente se concentró al vacío a sequedad. La residuo gomoso se diluyó con acetato de etilo (100,0 mL), se lavó con agua (3 x 100,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para proporcionar 3-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-[(5-clorotiofen-2-il)metil] -1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (2,90 g, 61%) como un sólido incoloro: p.f. 173-175 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.11 (s, 1H), 7,3-7,27 (m, 5H), 7,18 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 7,06 (dd, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,97-6,86 (m, 3H), 6,79-6,68 (m, 3H), 5,04 (ABq, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,84 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ175,9, 151,5, 149,7, 142,8, 138,8, 137,8, 130,2, 128,8, 128,2, 128,1, 128,1, 128,0, 127,4, 126,8, 125,2, 124,2, 122,7, 117,6, 117,6, 116,3, 114,9, 109,1, 70,2, 48,1, 38,6; MS (ES+) *m/z* 464,3 (M + 1), 462,3 (M + 1).

C. Síntesis de 3-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-[(5-clorotifen-2-il)metil] 3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A una mezcla de 3-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-[(5-clorotifen-2-il)metil] -1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (2.80 g, 6,07 mmol), *para*-formaldehído (0,73 g, 24,3 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio (0,97 g, 24,3 mmol) en agua (10,0 mL) a 0 °C. La reacción solución se agitó durante 2 h, posteriormente se inactivó mediante la adición de solución 10% acuosa de ácido clorhídrico (30,0 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La solución orgánica combinada se lavó con cloruro de amonio saturado (3 x 50 mL), salmuera (50,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para proporcionar 3-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-[(5-clorotifen-2-il)metil] 3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (2.71 g, 91%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 494,2 (M + 1), 492,3 (M + 1).

PREPARACIÓN 39

Síntesis de 3-[4-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onaA. Síntesis de 3-[4-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A una solución agitada de 3-(benciloxi)fenol (8,7 g, 43,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se agregó cloruro de isopropilmagnesio (22,7 mL, 2M tetrahidrofurano solución, 45,4 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación 30 min a 0 °C, y se concentró al vacío a sequedad. Se agregó diclorometano (100 mL), seguido por la adición de una solución de 1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona (12.4 g, 39,5 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y se desactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El sólido obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 3-[4-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (19.60 g, 97%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.43 (m, 1H), 7.42-7.25 (m, 13H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.72-6.62 (m, 2H), 6.51-6.44 (m, 1H), 6.39 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1 H), 4.99 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 536,3 (M + 23).

B. Síntesis de 3-[4-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

Una mezcla de 3-[4-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (10,0 g, 19,5 mmol), trietilsilano (15,6 mL, 97,5 mmol) y ácido trifluoroacético (15,0 mL, 195 mmol) se mezcló y se agitó durante 20 min a 0 °C. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar 3-[4-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (7,40 g, 76%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.25 (m, 14H), 7.23-7.17 (m 2H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6.68 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 6.55-6.49 (m, 1 H), 6.46 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1 H), 5.09 (s, 1 H), 4.99 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 498,3 (M + 1).

PREPARACIÓN 40

Síntesis de *N'*-hidroxi-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]bencenocarboximidamida

A una solución agitada de 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzonitrilo (1,30 g, 32,9 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 mL) se agregó solución 50% p de hidroxilamina en agua (2 mL). La reacción se calentó, agitándose a 80 °C durante 1 h, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y el producto se precipitó mediante la adición de agua destilada (25 mL). El sólido se filtró y se secó al aire para proporcionar *N'*-hidroxi-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]bencenocarboximidamida (1,32 g, 93%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (s, 1H), 7.40-7.03 (m, 13H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.79-6.74 (m, 2H), 6.58-6.50 (m, 1 H), 5.10 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 428,0 (M + 1).

PREPARACIÓN 41

Síntesis de 2-(4'-cloro-2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)-*N'*[(ciclopropilcarbonil)oxi]etanimidamida

A una solución agitada de 2-(4'-cloro-2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)-*N'*-hidroxiacetimidamida (0,40 g, 1,0 mmol), diisopropilamina (0,16 g, 1,6 mmol) y cloruro de ciclopropano carbonilo (0,16 g, 1,6 mmol) en diclorometano (20 mL) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El sólido incoloro que precipitó a partir del solución se filtró, se lavó con agua (5 mL) y éter dietílico (5 mL) para proporcionar 2-(4'-cloro-2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)-*N'*[(ciclopropilcarbonil)oxi]etanimidamida como un sólido incoloro (0,25 g, 53 %): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.31 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6.64 (br s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.77 (ABq, 2H), 4.43 (ABq, 2H), 1.75-1.67 (m, 1H), 0.86-0.73 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,9, 171,9, 156,5, 153,6, 148,9, 144,8, 141,9, 130,8, 130,0, 128,6, 117,4, 108,8, 104,4, 101,8, 104,5, 101,8, 104,4, 101,8, 93,0, 77,5, 58,4, 11,7, 8,45, 8,42; MS (ES+) *m/z* 456,1 (M + 1), 478,1 (M + 23).

PREPARACIÓN 42

Síntesis de *N'*-hidroxi-2-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)etanimidamida

A una mezcla de 2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetonitrilo (2.00 g, 6,25 mmol) en etanol (40 mL) y sulfóxido de dimetilo (5 mL) se agregó hidroxilamina (25,0 g, 1,6 mL, solución 50% p en agua). La reacción solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h para formar un precipitado incoloro. El sólido se filtró. El residuo se lavó con agua (3 x 20 mL) y se secó para proporcionar *N'*-hidroxi-2-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)etanimidamida (1,88 g, 85%) como un sólido incoloro: p.f. 235-238 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (s, 1H), 7.26 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6.99 (dd, *J* = 8,6, 8,6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 5.89 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.70 (ABq, 2H), 4.29 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,1, 155,7, 148,7, 147,9, 143,0, 142,1, 132,3, 129,1, 123,7, 123,3, 120,5, 110,0, 103,9, 101,8, 93,6, 80,2, 57,8, 40,3; MS (ES+) *m/z* 354.18 (M + 1), 337,2 (M - 17).

PREPARACIÓN 43

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

A una solución de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,97 g, 3,46 mmol) en 2-butanona (25 mL) se agregaron carbonato de cesio (3,39 g, 10.39 mmol) y α-bromo-*m*-tolunitrilo (0,85 g, 4,33 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexanos (1:5 -1:1), seguido de recristalización a partir de acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzonitrilo (1,26 g, 92%) como un sólido incoloro: p.f. 187-193 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.58 (m, 3H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.43-6.41 (m, 2H), 5.11-4.70 (m, 4H), 4.53 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3.09-2.91 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 162,0, 161,4, 141,5, 137,5, 132,6, 131,9, 131,6, 130,7, 129,9, 128,9, 124,3, 123,9, 120,2, 119,9, 118,7, 118,4, 113,1, 108,8, 93,4, 80,5, 72,5, 57,7, 43,4, 29,0; MS (ES+) *m/z* 394,8 (M + 1).

PREPARACIÓN 44

Síntesis de *N'*-hidroxi-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]bencenocarboximidamida

A una solución de 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzonitrilo (1,15 g, 2,92 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 mL) se agregó hidroxilamina (50% p en H₂O, 2 mL, 32.67 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar *N'*-hidroxi-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil] bencenocarboximidamida (0,85 g, 68%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.75 (m, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 5.09 (d, 1 H, *J* = 15,7 Hz), 4.98 (d, 1 H, *J* = 9,0 Hz), 4.83 (m, 3H), 4.70 (d, 1 H, *J* = 9,0 Hz), 4.49 (t, 2H, *J* = 8,6 Hz), 2.96 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 427.8(M+1).

PREPARACIÓN 45

Síntesis de 6-[[tris(1-metiletil)silil]oxi]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

A una solución de 6-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (3,0 g, 11,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (30 mL) bajo nitrógeno se agregaron imidazol (1,97 g, 28,9 mmol) y cloruro de triisopropilsililo (6,03 mL, 28,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío a sequedad. El residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con 30% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 6-[[tris(1-metiletil)silil]oxi]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2.68 g, 69% de rendimiento) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, COCl₂) δ 8.48-8.08 (br, 1 H), 7.29-6.90 (m, 4H), 6.10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6.50 (d, *J* = 2,1Hz, 1 H), 6.35 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 1.34-0.98 (m, 21H).

PREPARACIÓN 46

Síntesis de 1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-6-[[tris(1-metiletil)silil]oxi]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

A una solución de 6-[[tris(1-metiletil)silil]oxi]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2.46 g, 6,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (10 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se agregó hidruro de sodio (0,24 g, 6,0 mmol). La mezcla anterior se agitó a 0 °C durante 20 min, posteriormente se agregó 4-metilbencenosulfonato de (R)-((tetrahidrofurano-2-il)metilo) (1,69 g, 6,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, posteriormente se calentó hasta 60 °C durante 5 h. La reacción se inactivó con acuoso cloruro de amonio saturado (10 mL), se vertió en agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se

purificó mediante cromatografía en columna con 25% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-6-[[tris(1-metiletil)silil]oxi]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,70 g, 58%) como un aceite incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.26 (m, 1 H), 7.14-6.98 (m, 3H), 6.53 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6.48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6.32 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1 H), 4.95-4.90 (m, 1 H), 4.66 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4.34-4.22 (m, 1 H), 4.00-3.66 (m, 4H), 2.10-1.66 (m, 4H), 1.34-0.98 (m, 21H); MS (ES+) *m/z* 494,2 (M + 1).

PREPARACIÓN 47

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

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

A una solución de 3,4-difluorofenol (10.33 g, 79,4 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (60 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se agregó cloruro de isopropil magnesio (39,7 mL, 79,4 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se eliminó el tetrahydrofurano mediante evaporación rotatoria, y el residuo se redisolvió en diclorometano anhidro (140 mL). La solución se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno, posteriormente se agregó *N*-benzhdridil isatina (13.77 g, 43,9 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 días, la reacción se inactivó con acuoso cloruro de amonio saturado (60 mL) y se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (150 mL) y se lavó con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se precipitó desde éter dietílico para proporcionar 3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (12.08 g, 61%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.23 (br s, 1H), 7.47-7.44 (m, 1 H), 7.35-7.21 (m, 9H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.90 (s, 1 H), 6.83 (dd, *J* = 11,2, 6,9 Hz, 1 H), 6.67 (dd, *J* = 11,2, 8,7 Hz, 1 H), 6.56-6.51 (m, 1H), 4.13 (brs, 1 H); MS (ES+) *m/z* 426,2 (M - 17).

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

A una solución de 3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (11.72 g, 26,4 mmol) en ácido trifluoroacético (60 mL) bajo nitrógeno se agregó trietilsilano (10.55 mL, 66,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Con posterioridad a la concentración al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (30% de acetato de etilo en hexanos). La precipitación a partir de éter dietílico/hexanos seguido por filtración proporcionó 3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (6,29 g, 56%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.27 (br s, 1 H), 7.37-7.12 (m, 12H), 6.94 (s, 1 H), 6.87 (dd, *J* = 11,3, 7,1 Hz, 1 H), 6.76 (dd, *J* = 11,2, 8,9 Hz, 1 H), 6.58-6.56 (m, 1 H), 5.12 (s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 428,2 (M + 1).

C. Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5,6-difluorospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

A una solución de 3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (6,30 g, 14,7 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (120 mL) bajo argón se agregó carbonato de cesio (14.4 g, 44,2 mmol), seguido por la adición de cloroyodometano (3,21 mL, 44,2 mmol) por goteo. Después de 20 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y re-se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (6 x 50 mL). Se filtró un poco del producto como un precipitado incoloro. La solución orgánica combinada se lavó con agua (2 x 150 mL) y salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. La precipitación a partir de éter dietílico/hexanos proporcionó 1'-(difenilmetil)-5,6-difluorospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (4,51 g, 70%) como un sólido incoloro: p.f. 213-216 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.26 (m, 10H), 7.15-7.12 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 3H), 6.78 (dd, *J* = 10,5, 6,3 Hz, 1 H), 6.54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6.44 (dd, *J* = 9,0, 7,8 Hz, 1 H), 5.03 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4.77 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,8, 156,6 (d, *J* = 11.0 Hz), 151,2 (dd, *J*_{C-F} = 248,2, 14,5 Hz), 145,6 (dd, *J*_{C-F} = 241,5, 13.85 Hz), 141,7, 137,4, 137,1, 131,5, 128,8, 128,8, 128,7, 128,3, 128,3, 128,1, 128,0, 124,2 (dd, *J* = 6,4, 3,3 Hz), 123,8, 123,3, 112,4, 111,5 (dd, *J* = 20,4, 1,6 Hz), 100,1 (d, *J* = 22.4), 80,8, 58,9, 57,5; MS (ES+) *m/z* 440,2 (M + 1), 462,2 (M + 23).

D. Síntesis de 5,6-difluorospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

A una solución de 1'-(difenilmetil)-5,6-difluorospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (6,06 g, 13,8 mmol) en metanol (100 mL), acetato de etilo (25 mL) y ácido acético (1 mL) bajo argón en una bomba de acero se agregó paladio (20% en carbón activado, nominalmente 50% H₂O, 2,0 g, 3,76 mmol). La bomba se colocó bajo hidrógeno (50 psi) y se calentó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (15 mL) y metanol (50 mL). El filtrado se concentró y el residuo se precipitó desde metanol. El filtrado proporcionó 5,6-difluorospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (3,63 g, 96%) como un sólido incoloro: p.f. > 200 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6.79 (dd, *J* = 10,3, 6,3 Hz, 1 H), 6.62 (dd, *J* = 9,0, 8,0 Hz, 1 H), 5.00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4.73 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179,7, 156.70 (d, *J* = 10.9), 151,3 (dd, *J*_{C-F} = 248,7, 14,3 Hz), 145,7 (dd, *J*_{C-F} = 241,6, 13,8 Hz), 140,3, 131,6, 129,4, 124,0, 123,7, 123,4 (dd, *J* = 6,3, 3,1 Hz), 111,9 (d, *J* = 20,4 Hz), 110,7, 100,1 (d, *J* = 22,4 Hz), 80,7, 58,4; MS (ES+) *m/z* 274,2 (M + 1).

PREPARACIÓN 48

Síntesis de *N'*-hidroxi-3-(2'-oxo-6*H*-espiro[benzofuro[6,5-*d*][1,3]dioxol-7,3'-indolina]-1'-il)propanimidamida

5 A una solución agitada de 3-(2'-oxo-6*H*-espiro[benzofuro[6,5-*d*][1,3]dioxol-7,3'-indolina]-1'-il)propanonitrilo (2.00 g, 6,0 mmol) en sulfóxido de dimetilo (15,0 mL) se agregó hidroxilamina (solución 50% p en agua, 1,6 mL, 24 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, posteriormente el producto se precipitó con la adición de agua/etanol (3:1, 100 mL). El solvente se decantó y el sólido restante se trituró en agua destilada (75 mL). El sólido se filtró y se secó al aire para proporcionar *N'*-hidroxi-3-(2'-oxo-6*H*-espiro[benzofuro[6,5-*d*][1,3]dioxol-7,3'-indolina]-1'-il)propanimidamida como un sólido incoloro (2.00 g, 91 %): MS (ES+) *m/z* 368,2 (M + 1).

PREPARACIÓN 49

10 Síntesis de 4-cloro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

15 A una solución de 1,3-benzodioxol-5-ol (4,86 g, 22,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 mL) se agregó por goteo a una solución de cloruro de isopropil magnesio (49,6 mmol, 24,8 mL, solución 2.0 M en tetrahidrofurano) durante 10 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y en dicho momento se agregó en una porción 4-cloroisatina (4,00 g, 22,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico 10% acuoso (25,0 mL) y la mezcla se concentró al vacío a sequedad. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con cloruro de amonio saturado (3 x 30,0 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico

20 caliente para proporcionar 4-cloro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (6,70 g, 95%) como un sólido beige: p.f. 250-253 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30, (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,88 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,1, 148,6, 147,0, 145,6, 139,6, 130,6, 130,1, 129,6, 122,3, 118,6, 108,9, 108,4, 101,1, 97,4, 75,8; MS (ES-) *m/z* 304,2 (M - 17), 302,2 (M - 17).

PREPARACIÓN 50

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

25 A una solución de 4-cloro-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (6,00 g, 18,8 mmol) en diclorometano anhidro (70,0 mL) se agregó ácido trifluoroacético (30,7 g, 269 mmol) y trietilsilano (18,0 mL, 13,1 g, 113 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100,0 mL) y el sólido se filtró. El sólido se trituró con éter dietílico para proporcionar 4-cloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (4,71 g, 83%) como un sólido incoloro: p.f. 210-225 °C (dec.); MS (ES+) *m/z* 304,1 (M + 1), 302,1 (M + 1).

30

PREPARACIÓN 51

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

35 A una suspensión de 4-cloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (4,5 g, 14,9 mmol), paraformaldehído (1,78 g, 59,4 mmol) en agua (50,0 mL) se agregó la solución acuosa de hidróxido de sodio (2,38 g, 59,4 mmol) en agua (10,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y se desactivó con ácido clorhídrico 10% (50,0 mL). El precipitado se filtró y se lavó con agua (100,0 mL). El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50,0 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se trituró con acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar 4-cloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-bis(hidroximetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (3,91 g, 72%) como un sólido incoloro: p.f. > 210 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (s, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,87 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 5,03 (q, *J* = 10,8 Hz, 2H), 4,86 (br, 1H), 4,64 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,9, 150,3, 146,9, 146,8, 139,9, 129,1, 129,0, 128,6, 122,7, 116,0, 108,8, 107,6, 101,2, 97,7, 63,6, 63,3, 56,6; MS (ES+) *m/z* 364,2 (M + 1), 346,2 (M - 17).

40

PREPARACIÓN 52

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

A una solución de 4-cloro-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1,3-bis(hidroximetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (3,63 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100,0 mL) se agregó tributilfosfina (2,53 g, 12,5 mmol) a 0 °C seguido de la solución deazodicarboxilato de di-*tert*-butilo (2,88 g, 12,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25,0 mL). La reacción solución se agitó a 0 °C durante 1 h seguido de la adición de hidróxido de amonio (100,0 mL). La mezcla de reacción se continuó en agitación durante otras 2 h. La reacción se inactivó con 10% solución acuosa de ácido clorhídrico (100,0 mL). La reacción solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100,0 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4'-clorospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,98 g, 31%) como un sólido incoloro: p.f. 175-185 °C; ¹H NMR (300 MHz,

50

DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 7.24 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 5.90 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 4.74 (ABq, $J = 9,5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 178.4, 157.0, 148.8, 144.2, 141.9, 130.9, 130.3, 129.2, 123.0, 117.5, 109.4, 103.3, 101.9, 93.3, 77.8, 58.9; MS (ES+) m/z 318,3 (M + 1), 316,3 (M + 1).

5 PREPARACIÓN 53

Síntesis de 2-(4'-cloro-2'-oxospiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' H)-il)- N' -hidroxietanimidamida

A una solución de 4'-cloro-2'-oxospiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' H)-il)acetónitrilo (1,81 g, 5,10 mmol) en etanol (25,0 mL) y dimetilsulfoxida (3,0 mL) se agregó hidroxilamina (0,67 g, 20,4 mL) a temperatura ambiente. La solución de reacción amarilla se agitó durante 2 h y en dicho momento se formó un precipitado amarillo. El precipitado se filtró, se lavó con agua (100,0 mL) y se secó al vacío para proporcionar 2-(4'-cloro-2'-oxospiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' H)-il)- N' -hidroxietanimidamida (1,54 g, 78%) como un sólido amarillo aireado: p.f. 180-185 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 1 H), 7.30 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 6.98 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 5.60 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 5.54 (br, 2H), 4.78 (ABq, $J = 9,6$ Hz, 2H), 3.68 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176.8, 156.6, 148.9, 147.7, 145.1, 141.9, 130.8, 129.9, 128.5, 123.5, 117.5, 109.1, 103.7, 101.9, 93.2, 77.5, 58.4, 40.9; MS (ES+) m/z 388,1 (M + 1).

PREPARACIÓN 54

Síntesis de 1'-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]espiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' H)-ona

Una mezcla de espiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' H)-ona (1,37 g, 4,89 mmol), 5-(clorometil)-1,3-oxazolidin-2-ona (1,34 g, 5,38 mmol) y carbonato de cesio (2.39 g, 7.34 mmol) en N,N -dimetilformamida (8,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 11 h y se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo y el filtrado se lavó con agua (3 x 15 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1'-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]espiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' H)-ona (0,56 g, 25%): p.f. 195-202 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.30 (m, 1H), 7.17-7.04 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.27 (br, 1 H), 5.02-4.96 (m, 1 H), 4.91-4.87 (m, 1 H), 4.68-4.64 (m, 1 H), 4.14-3.96 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 1 H), 3.55-3.44 (m, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.9, 158.5, 155.9, 149.0, 142.4, 142.2, 131.7, 129.4, 124.0, 123.9, 119.2, 109.6, 102.8, 101.6, 93.7, 80.3, 74.9, 58.1, 43.5, 43.1; MS (ES+) m/z 403,2 (M + 23), 381,2 (M + 1).

PREPARACIÓN 55

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

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

A una solución de 1,3-benzodioxol-5-ol (9.63 g, 69.7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 mL) se agregó por goteo a una solución de cloruro de isopropil magnesio (92.9 mmol, 46.5 mL, solución 2.0 M en tetrahidrofurano) durante 30 min a 0 °C. Se agregó en una porción 7-trifluorometilisatina (4.00 g, 22.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y la reacción se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico 10% acuoso (25.0 mL) y la mezcla se concentró al vacío a sequedad. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con cloruro de amonio saturado (3 x 30.0 mL), salmuera (3 x 30.0 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico caliente para proporcionar 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-7-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2 H -indol-2-ona (13.6 g, 83%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 7.38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.07 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6.95 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1 H), 6.57 (s, 1H), 6.17 (s, 1 H), 5.89 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 179.2, 148.6, 147.3, 141.0, 139.9, 135.7, 127.9, 125.3, 124.3, 121.7, 119.8, 110.1, 107.2, 101.2, 97.7, 73.9; MS (ES-) m/z 352,2 (M - 1).

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

A una solución de 3-hidroxi-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-7-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2 H -indol-2-ona (7.06 g, 20.0 mmol) en anhidro ácido trifluoroacético (21.0 mL, 9.12 g, 80 mmol) se agregó trietilsilano (12.8 mL, 9.30 g, 80.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50.0 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). La solución orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado (3 x 75 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-7-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2 H -indol-2-ona (5.94 g, 88%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.25 (br, 1 H), 7.37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 6.98 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 5.88 (s, 2H), 4.65 (s, 1 H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 178.7, 150.5, 147.4, 140.5, 140.1, 133.3, 127.8, 124.3, 124.2, 121.6, 115.5, 110.8, 110.3, 101.3, 98.2, 48.1; MS (ES+) m/z 338,3 (M + 1).

C. Síntesis de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-7-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A una suspensión de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-7-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (5,64 g, 16,7 mmol), *para*-formaldehído (1,78 g, 59,4 mmol) en tetrahidrofurano (20,0 mL) y agua (50,0 mL) se agregó la solución acuosa de hidróxido de sodio (2,68 g, 66,9 mmol) en agua (30,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se desactivó con ácido clorhídrico 10% (50,0 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50,0 mL). La solución orgánica combinada se lavó con cloruro de amonio saturado (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-7-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (4,56 g, 73%) como un sólido aireado: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,03 (br, 1H), 3,97 (ABq, *J* = 9,9 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 180,5, 150,3, 146,8, 141,5, 140,0, 136,0, 127,5, 123,8, 121,0, 117,7, 109,7, 108,4, 101,2, 97,9, 60,2, 55,2; MS (ES+) *m/z* 390,2 (M + 1).

PREPARACIÓN 56

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

A una solución de 3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-7-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (4,10 g, 11,7 mmol) en acetato de etilo (100,0 mL) se agregó tributilfosfina (3,4 mL, 2,83 g, 13,9 mmol) a 0 °C seguido de la solución de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (3,22 g, 13,9 mmol) en acetato de etilo (50,0 mL). La reacción solución se agitó a 0 °C durante 30 min seguido de la adición de ácido clorhídrico 10% (50,0 mL). La reacción solución se lavó con ácido clorhídrico 10% (2 x 50,0 mL), cloruro de amonio saturado (3 x 50 mL) y salmuera (3 x 50 mL). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar 7-(trifluorometil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (3,59 g, 88%): p.f. 245-248 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,02 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,90 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H), 4,74 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,4, 156,0, 148,9, 139,7, 134,9, 128,3, 125,8, 125,7 (m), 122,9, 119,7, 112,0, 111,4 (m), 103,6, 101,9, 93,7, 80,4, 57,5; MS (ES+) *m/z* 350,3 (M + 1).

PREPARACIÓN 57

Síntesis de 3-[2-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)etil]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una mezcla de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,96 g, 3,41 mmol) en 2-butanona (17 mL) y acetona (17 mL) se agregaron carbonato de cesio (3,79 g, 11,6 mmol) y *N*-Boc-3-(2-bromoetil)piperidina (1,00 g, 3,42 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetona (2 x 50 mL). El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 10% a 30%) para proporcionar 3-[2-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)etil]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,48 g, 88%) como un polvo blanco: p.f. 64-67 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (dt, *J* = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,50 (dt, *J* = 7,5, 0,7 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,10 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,86 (dd, *J* = 6,0, 1,0 Hz, 2H), 4,90 (dd, *J* = 9,0, 0,6 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 3,90-3,69 (m, 4H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,76-1,16 (m, 15H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 155,8, 154,8, 148,8, 142,3, 142,2, 142,1, 132,4 (2), 128,9, 124,0, 123,2, 119,4 (2), 108,5, 102,9, 101,4, 93,6, 80,4, 79,4, 58,1, 38,2, 33,5, 30,7, 30,7, 30,6, 30,5, 28,4, 24,3; MS (ES+) *m/z* 515,4 (M + 23).

PREPARACIÓN 58

Síntesis de 3-[2-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)etil]piperidina

A una solución de 3-[2-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)etil]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,48 g, 3,0 mmol) en diclorometano (20 mL) se agregó ácido trifluoroacético (4 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se diluyó en diclorometano (100 mL) y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 30 mL), agua (30 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío a sequedad para proporcionar 3-[2-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)etil]piperidina (0,72 g, 60%): MS (ES+) *m/z* 393,4 (M + 1).

PREPARACIÓN 59

Síntesis de 5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxilato de etilo

A una solución de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (4,26 g, 15,10 mmol) en 2-butanona (120 mL) se agregó carbonato de cesio (14,76 g, 45,30 mmol) y 5-(bromometil)-2-(trifluorometil)furan-3-carboxilato de etilo (Lyalin, V.V.; et al., Zhurnal Organicheskoi Khimii (1984), 20(4):846) (4,80 g, 15,90 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C to 70 °C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con

acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo y hexanos para proporcionar etil 5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxilato (4,65 g, 61%): p.f. 162-164 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7.17 (m, 2H), 7,12-7.06 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,86-5.85 (m, 2H), 5,05-4,87 (m, 3H), 4,68-4,64 (m, 1 H), 4,31 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 160,4, 155,9, 150,6, 149,1, 143,5, 142,5, 141,1, 132,0, 129,1, 124,2, 124,0, 120,7, 120,0, 119,0, 116,4, 111,1, 108,7, 103,0, 101,6, 93,7, 80,4, 61,7, 58,2, 36,7, 13,9; MS (ES+) *m/z* 502,1 (M + 1).

PREPARACIÓN 60

10 Síntesis de ácido 5-((2'-oxo-6*H*-espiro[benzofuro[6,5-*d*][1,3]dioxol-7,3'-indolina]-1'-il)metil)-2-(trifluorometil)furan-3-carboxílico

15 A una solución de 5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxilato de etilo (1,30 g, 2,59 mmol) en etanol (8 mL) y agua (1,7 mL) se agregó hidróxido de sodio (0,12 g, 3,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 45 min, se concentró al vacío para eliminar el etanol. Al residuo se agregó agua (15 mL) y la mezcla se acidificó hasta un pH de ~3 mediante ácido clorhídrico 10% a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar ácido 5-((2'-oxo-6*H*-espiro[benzofuro[6,5-*d*][1,3]dioxol-7,3'-indolina]-1'-il)metil)-2-(trifluorometil)furan-3-carboxílico (1,03 g, 84%): p.f. 195-197 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,13-7.26 (m, 1H), 7,17-7.15 (m, 2H), 7,05-7.00 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,09 (s, 1 H), 5,90-5.88 (m, 2H), 5,11-4,96 (m, 2H), 4,80-4,66 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,0, 161,9, 155,8, 152,3, 148,9, 142,2, 141,9, 141,5, 132,1, 129,3, 124,1, 123,8, 122,2, 120,6, 120,1, 117,0, 111,8, 109,7, 103,1, 101,9, 93,8, 80,1, 57,9, 36,7; MS (ES-) *m/z* 472,0 (M - 1).

PREPARACIÓN 61

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

25 Una mezcla en suspensión de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,12 g, 4,0 mmol), 4-bromobromuro de bencilo (1,00 g, 4,0 mmol) y carbonato de cesio (6,50 g, 20,0 mmol) en butanona (20 mL) se sometió a reflujo durante 3 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con acetona (50 mL). El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con un gradiente de 20% a 80% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-(4-bromobencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,60 g, 89%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,49-6,98 (m, 7H), 6,75 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,89 (ABq, 2H), 4,82 (ABq, 2H), 4,53 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,08-2,90 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,9, 161,9, 161,3, 141,8, 134,8, 132,7, 132,0, 129,2, 128,7, 124,0, 123,6, 121,7, 120,0, 120,0, 118,8, 109,0, 93,3, 80,6, 72,4, 57,7, 43,6, 29,0; MS (ES+) *m/z* 448,1 (M + 1), 450,1 (M + 1).

PREPARACIÓN 62

35 Síntesis de 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

40 Una mezcla en suspensión de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,00 g, 3,3 mmol), 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metilo (2,00 g, 11,4 mmol) y carbonato de cesio (4,00 g, 12,3 mmol) en butanona (50 mL) se sometió a reflujo durante 5 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con acetona (50 mL). El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con un gradiente de 30% a 70% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (0,88 g, 61%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 7,27-6,91 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,12 (ABq, 2H), 4,81 (ABq, 2H), 4,51 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,04-2,91 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,6, 161,9, 161,2, 161,2, 159,2, 145,0, 141,0, 133,6, 132,5, 129,0, 124,1, 120,1, 119,9, 199,1, 108,8, 93,2, 80,5, 72,4, 57,7, 52,3, 37,2, 29,0; MS (ES+) *m/z* 419,2 (M + 1).

PREPARACIÓN 63

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

50 Una mezcla en suspensión de 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (0,88 g, 2,1 mmol) e hidróxido de sodio (4,00 g, 10,0 mmol) en agua (50 mL) y metanol (50 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del metanol y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta un pH de 1-2. El residuo sólido se filtró, se lavó con agua (50 mL) y se secó al vacío para proporcionar ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico (0,64 g, 75%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300

MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (s, 1 H), 7.29-6.95 (m, 4H), 6.55 (s, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 5.08 (ABq, 2H), 4.74 (ABq, 2H), 4.44 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.01-2.80 (m, 2H); MS (ES-) m/z 403,4 (M - 1).

PREPARACIÓN 64

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

- 5 Una mezcla en suspensión de espiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,60 g, 5,70 mmol), 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metilo (1,00 g, 5,70 mmol) y carbonato de cesio (3,71 g, 11,4 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se trató con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad.
- 10 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con un gradiente de 20% a 30% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2-[(2'-oxospiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (2.19 g, 92%) como un sólido incoloro: p.f. 183-185 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 5.90 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 5.23-5.17 (m, 2H), 4.74 (ABq, 2H), 3.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 177.2, 161.3, 160.2, 155.6, 148.8, 146.9, 142.3, 142.0, 132.8, 132.4, 129.4, 124.1, 123.9, 120.4, 109.7, 103.9, 101.9, 93.7, 80.0, 57.9, 52.3, 37.4; MS (ES+) m/z 421,2 (M + 1).
- 15

PREPARACIÓN 65

Síntesis de ácido 2-[(2'-oxospiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico

- 20 A una solución de 2-[(2'-oxospiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (1,17 g, 2,79 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó una solución de hidróxido de sodio (0,45 g, 11,1 mmol) en agua (5 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante 16 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado (2 mL). La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del tetrahidrofurano y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico y acetato de etilo para proporcionar 2-[(2'-oxospiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico ácido (0,65 g, 58%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.07 (br, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.29 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 6.04 (s, 2H), 5.20-5.08 (m, 2H), 4.73 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 177.1, 162.2, 159.9, 155.7, 148.8, 146.4, 142.2, 142.1, 133.8, 132.2, 129.4, 124.1, 123.9, 120.3, 109.7, 103.8, 101.9, 93.7, 80.0, 57.8, 31.2; MS (ES+) m/z 407,1 (M + 1).
- 30

PREPARACIÓN 66

Síntesis de 4'-bromo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-5,6-dihidro-2H-espiro[benzofuro[6,5- b]furan-3,3'-indolin]-2'-ona

- 35 A una solución agitada de 4'-bromo-5,6-dihidro-2H-espiro[benzofuro[6,5- b]furan-3,3'-indolin]-2'-ona (0,64 g, 1,8 mmol) en 2-butanona (25 mL) se agregó carbonato de cesio (1,75 g, 5,3 mmol) seguido de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan (0,51 g, 2,2 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo de 3:1 a 1:1) para proporcionar 4'-bromo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-5,6-dihidro-2H-espiro[benzofuro[6,5- b]furan-3,3'-indolin]-2'-ona (0,82 g, 90%) como un sólido incoloro: p.f. 165-167 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.10 (m, 2H), 6.92 (td, $J = 6.9$, 1.8 Hz, 1 H), 6.77-6.70 (m, 1 H), 6.44-6.33 (m, 3H), 5.15-4.96 (m, 2H), 4.91-4.76 (m, 2H), 4.53 (dt, $J = 8.6$, 1.9 Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177.3, 162.4, 162.2, 151.6, 143.4, 141.8 (q, $J = 43.0$ Hz), 130.2, 127.7, 120.0, 119.7, 118.8 (q, $J = 267.1$ Hz), 118.4, 117.0, 112.6, 109.5, 107.7, 92.9, 77.1, 72.4, 59.0, 37.0, 28.9; MS (ES+) m/z 505.8 (M + 1), 507.8 (M + 1).
- 40

PREPARACIÓN 67

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

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

- A una solución de 3-fluoro-4-metoxifenol (Niemann, M. B. J. Am. Chem. Soc. (1941), 63:609) (4,60 g, 32,4 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) a 5 °C se agregó una solución 2M de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (18,0 mL, 36,0 mmol). Se eliminó el tetrahidrofurano bajo presión reducida y se agregó diclorometano (60 mL). A la solución se agregó una solución de 1-(difenílmetil)-1H-indol-2,3-diona (8,00 g, 25,5 mmol) en diclorometano (60 mL) a 5 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (5 mL). La mezcla de reacción se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna con gradiente de 40% a 90% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-(difenílmetil)-3-(4-fluoro-2-hidroxi-5-metoxifenil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (6,60 g, 57%) como un sólido rosado: MS (ES+) m/z 438,3 (M - 17).
- 55

B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(4-fluoro-2-hidroxi-5-metoxifenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A una solución de 1-(difenilmetil)-3-(4-fluoro-2-hidroxi-5-metoxifenil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (6,60 g, 14,5 mmol) en dicloroetano (100 mL) se agregaron trietilamina (4,55 g, 45,0 mmol) y cloruro de tionilo (3,57 g, 30,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL) y ácido acético (10 mL) y zinc en polvo (6,54 g, 100,0 mmol) se agregaron en porciones pequeñas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con un gradiente de 20% a 80% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-(4-fluoro-2-hidroxi-5-metoxifenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,10 g, 17%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 440,2 (M + 1).

C. Síntesis de 1'-(difenilmetil)-6-fluoro-5-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

Una mezcla en suspensión de 1-(difenilmetil)-3-(4-fluoro-2-hidroxi-5-metoxifenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,10 g, 2,5 mmol), cloroyodometano (0,70 g, 4,0 mmol) y carbonato de cesio (2,60 g, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró. El sólido se lavó con acetona (50 mL). El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con un gradiente de 20% a 70% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-(difenilmetil)-6-fluoro-5-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,49 g, 43%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 452,0 (M + 1).

D. Síntesis de 6-fluoro-5-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

Una mezcla en suspensión de 1'-(difenilmetil)-6-fluoro-5-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,49 g, 1,09 mmol), trietilsilano (0,23 g, 2,0 mmol) y ácido trifluoroacético (0,57 g, 5,0 mmol) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo aceitoso se sometió a sonicación con hexanos (10 mL) durante 10 min y un sólido producto se filtró para proporcionar 6-fluoro-5-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,29 g, 92%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,28 (s, 1 H), 7,37-6,91 (m, 4H), 6,74 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 6,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 4,82 (ABq, 2H), 3,68 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 180,0, 155,2, 154,9, 154,7, 151,9, 142,9, 142,7, 140,2, 132,1, 129,2, 124,1, 123,6, 122,7, 122,7, 110,4, 109,0, 108,9, 100,0, 99,7, 80,5, 58,8, 57,2; MS (ES+) *m/z* 285,8 (M + 1).

PREPARACIÓN 68

Síntesis de 1-(difenilmetil)-7-fluoro-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onaA. Síntesis de 7-fluoro-1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 26A y sin hacer variaciones importantes utilizando 7-fluoroisatina en lugar de 2,3-dihidro-6*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7,8-diona, y bromodifenilmetano en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furano, se obtuvo 7-fluoro-1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona (80%): MS (ES+) *m/z* 353,7 (M + 23).

B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-7-fluoro-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A una suspensión enfriada (0 °C) de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ol (0,47 g, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (12 mL) se agregó cloruro de isopropilmagnesio (solución 2M en tetrahidrofurano, 1,7 mL, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, y se agregaron 7-fluoro-1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona (1,0 g, 3,0 mmol) y diclorometano anhidro (10 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación 19 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 8% a 66% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-(difenilmetil)-7-fluoro-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,22 g, 84%) como un sólido blancuzco: MS (ES+) *m/z* 475,0 (M - 17).

C. Síntesis de 1-(difenilmetil)-7-fluoro-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A una solución de 1-(difenilmetil)-7-fluoro-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (4,27 g, 8,8 mmol) en ácido trifluoroacético (100 mL) a 0 °C se agregó trietilsilano (2,8 mL, 18 mmol) y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 66% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-(difenilmetil)-7-fluoro-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (2,5 g, 61 %) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 465,9 (M + 1).

PREPARACIÓN 69

Síntesis de 4'-(bromoacetil)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

- 5 A una solución de 4'-acetil-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,15 g, 0,41 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) se agregó tribromuro de feniltrimetilamonio (0,16 g, 0,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. agua (30 mL) se agregó y, después de agitarse durante 5 min, la mezcla se repartió entre salmuera (30 mL) y acetato de etilo (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite amarillo pesado. El aceite se disolvió en diclorometano (4 mL) y se agregó éter dietílico (30 mL), lo que provocó que se depositara un precipitado.
- 10 El sólido se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con éter dietílico (10 mL), se secó al aire y se secó bajo alto vacío para proporcionar 4'-(bromoacetil)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,125 g, 70%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51-7,42 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,93-4,78 (m, 2H), 4,22-4,02 (m, 6H), 3,28 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 429,4 (M + 1), 431,4 (M + 1).

PREPARACIÓN 70

- 15 Síntesis de 3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)-3-oxopropanoato de etilo

- 20 A una suspensión de hidruro de sodio (60% p/p de dispersión en aceite mineral, 0,11 g, 2,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) a temperatura ambiente se agregó carbonato de dietilo (0,26 mL, 2,1 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 min. Se agregó en una porción 4'-acetil-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,50 g, 1,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua (75 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 10% de acetato de etilo en diclorometano, seguido de recristalización a partir de diclorometano/éter dietílico para proporcionar 3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)-3-oxopropanoato de etilo (0,235 g, 39%) como un sólido amarillo claro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,43 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,97-4,78 (m, 2H), 4,20-4,03 (m, 6H), 3,89 (*d*, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,65 (*d*, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 445,8 (M + 23).

30 PREPARACIÓN 71

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

A. Síntesis de 3-(2,2-difluoro-6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-hidroxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 35 A una solución de 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ol (Jacobus *et al.*, WO 2004/4048320) (1,15 g, 6,60 mmol) en tetrahidrofurano anhidro a 0 °C se agregó cloruro de isopropilmagnesio (solución 2M en tetrahidrofurano, 3,3 mL, 6,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h y se agregó 1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1H-indol-2,3-diona (1,95 g, 6,60 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 96 h. Se agregó una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna se eluyó con un gradiente de 0% a 35% de acetato de etilo en hexanos proporcionó 3-(2,2-difluoro-6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-hidroxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (2,54 g, 73%) como un sólido anaranjado pálido: MS (ES+) 451,3 (M - 17).

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

- 50 A una solución de 3-(2,2-difluoro-6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-hidroxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (2,50 g, 5,32 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) a 0 °C se agregó trietilsilano (4,2 mL, 26 mmol) y ácido trifluoroacético (12 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 72 h y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 30% de acetato de etilo en hexanos proporcionó 3-(2,2-difluoro-6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,81 g, 75%) como un sólido amorfo incoloro: MS (ES+) *m/z* 454,2 (M + 1).

PREPARACIÓN 72

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

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

- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 71A y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(metoximetil)-1H-indol-2,3-diona (Trost y Frederiksen, *Angew. Chem. Intl. Ed. Engl.* 2005, 44(2):308-310) en lugar de 1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo 3-(2,2-difluoro-6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-hidroxi-1-(metoximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (48%) como un sólido amorfo tostado: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ9.20 (br s, 1 H), 7,50-7.40 (m, 2H), 7,29-7.21 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 4,45 (br s, 1 H), 5,15-5.04 (m, 2H), 3,30 (s, 3H).

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

- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 71B y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(2,2-difluoro-6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-hidroxi-1-(metoximetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 3-(2,2-difluoro-6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-hidroxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 3-(2,2-difluoro-6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (85%) como un sólido amorfo incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.47-7.40 (m, 1H), 7,37-7.31 (m, 1 H), 7,28-7.20 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,10 (s, 1 H), 3,25 (s, 3H); MS (ES+) m/z 320,1 (M + 1).

PREPARACIÓN 73

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

20 A. Síntesis de 1-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-indol-2,3-diona

- A una solución enfriada (0 °C) de 1H-indol-2,3-diona (2.08 g, 14,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (40 mL) se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 1,18 g, 29,6 mmol) y la suspensión violeta resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. A la suspensión mencionada anteriormente se agregó, mediante una cánula durante un período de 10 min, Una solución de hidrocioruro de 2-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridina (Li, J. WO 2006/34004) (3,27 g, 14,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (20 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 2.5 h y se vertió en a se enfrió (0 °C), una mezcla bien agitada de salmuera (60 mL) y agua (60 mL). La suspensión anaranjada resultante se sometió a sonicación durante 5 min, se dejó calentar a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtrado se lavó con agua (100 mL) y hexanos (100 mL), se secó al aire y se secó bajo alto vacío para proporcionar 1-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-indol-2,3-diona (3,21 g, 74%) como un sólido anaranjado: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.59 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,49-7.42 (m, 1 H), 7,37-7.30 (m, 1 H), 7,12-7.06 (m, 1 H), 6,59 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,24 (s, 2H); MS (ES+) m/z 307,3 (M + 1).

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

- 35 Siguiendo el procedimiento descrito en PREPARACIÓN 71A y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-indol-2,3-diona en lugar de 1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo 3-(2,2-difluoro-6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-hidroxi-1-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (32%) como un sólido amorfo tostado: MS (ES+) m/z 481,2 (M + 1).

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

- 45 Siguiendo el procedimiento descrito en PREPARACIÓN 71 B y sin hacer variaciones importantes utilizando 3-(2,2-difluoro-6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-hidroxi-1-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 3-(2,2-difluoro-6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-hidroxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 3-(2,2-difluoro-6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (91%) como un sólido amorfo incoloro: MS (ES+) m/z 465,2 (M + 1).

PREPARACIÓN 74

Síntesis de 6-(difenilmetil)-8-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-ona

A. Síntesis de 6-(difenilmetil)-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7,8-diona

- 50 A una solución enfriada (0 °C) de 2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7,8-diona (Lackey Sternbach, *Synthesis* 1993:993-997) (1,73 g, 8,42 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (28 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,37 g, 9,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se agregó

5 bromodifenilmetano (2.39 g, 9.69 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 16 h, se agregó bromodifenilmetano adicional (0.42 g, 1.68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h y posteriormente se diluyó con agua (200 mL) y acetato de etilo (200 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, se eluyó con un gradiente de 35% a 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 6-(difenilmetil)-2,3-dihidro-6*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7,8-diona (0.7 g, 22%) como un sólido rojo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.28 (m, 10H), 7.16 (s, 1 H), 6.94-6.91 (m, 1H), 5.96 (s, 1 H), 4.27- 4.14 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 371.9 (M + 1).

10 B. Síntesis de 6-(difenilmetil)-8-hidroxi-8-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,3,6,8-tetrahidro-7*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona

15 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2A y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidrobenzofuran-6-ol en lugar de 3-bromofenol, y 6-(difenilmetil)-2,3-dihidro-6*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7,8-diona en lugar de 1-((5-(trifluorometil)furano-2-il)metil)indolina-2,3-diona, se obtuvo 6-(difenilmetil)-8-hidroxi-8-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,3,6,8-tetrahidro-7*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona (94%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 506.1 (M - 1).

C. Síntesis de 6-(difenilmetil)-8-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,3,6,8-tetrahidro-7*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona

20 Una mezcla de 6-(difenilmetil)-8-hidroxi-8-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,3,6,8-tetrahidro-7*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona (0.78 g, 1.5 mmol), trietilsilano (1.2 mL) y ácido trifluoroacético (1.2 mL) en diclorometano (10 mL) se agitó a 0 °C durante 1 h y posteriormente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 6-(difenilmetil)-8-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,3,6,8-tetrahidro-7*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona en bruto (100%): MS (ES+) *m/z* 492.1 (M+1).

PREPARACIÓN 75

25 Síntesis de 1-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-2-ona

A. Síntesis de 3-(4-metoxibencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolina-1,2(3*H*)-diona

30 A una solución agitada de 1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolina-1,2(3*H*)-diona (Bramson, H. N. et al. J. Med. Chem. 2001, 44 (25):4339-4358) (0.15 g, 0.76 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (10 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.04 g, 0.98 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se agregó 4-metoxibromuro de bencilo (0.16 mL, 1.1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se diluyó con agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, se eluyó con un gradiente de 50% a 65% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-(4-metoxibencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolina-1,2(3*H*)-diona (0.20 g, 82%) como un sólido rojo: MS (ES+) *m/z* 319.0 (M + 1).

C. Síntesis de 1-hidroxi-1-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-2-ona

40 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2A y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidrobenzofuran-6-ol en lugar de 3-bromofenol, y 3-(4-metoxibencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolina-1,2(3*H*)-diona en lugar de 1-((5-(trifluorometil)furano-2-il)metil)indolina-2,3-diona, se obtuvo 1-hidroxi-1-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-2-ona (58%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 455.0 (M + 1).

D. Síntesis de 1-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-2-ona

45 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 74C y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-hidroxi-1-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-2-ona en lugar de 6-(difenilmetil)-8-hidroxi-8-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,3,6,8-tetrahidro-7*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona, se obtuvo 1-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-2-ona (37%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 438.9 (M+1).

50

PREPARACIÓN 76

Síntesis de 2,4-dihidroxi-5-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzonitrilo

A. Síntesis de 2,4-dihidroxi-5-[3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzonitrilo

- 5 A una solución agitada de 2,4-dihidroxi-5-[3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzonitrilo (4,33 g, 32,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y 1,2-dicloroetano (400 mL) se agregó cloruro de isopropilmagnesio (17,7 mL, solución 2.0 M en tetrahidrofurano, 35,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h, y 1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2,3-diona (8,58 g, 32,1 mmol) se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a reflujo durante 18 h, se enfrió a 0 °C y se agregó ácido clorhídrico 5% v/v. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía
- 10 en columna y se eluyó con acetato de etilo/hexanos (1/1) para proporcionar 2,4-dihidroxi-5-[3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzonitrilo (10.30 g, 79%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.14-7.08 (m, 1 H), 6.88-6.84 (m, 4H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.79 (ABq, 2H), 3.70 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 384,8 (M - 17).

B. Síntesis de 2,4-dihidroxi-5-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzonitrilo

- 15 A una suspensión agitada de 2,4-dihidroxi-5-[3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzonitrilo (10.3 g, 25,5 mmol) y trietilsilano (12,3 mL, 77,0 mmol) en diclorometano (100 mL) se agregó ácido trifluoroacético (10,0 mL, 129 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró al vacío. El residuo se trituró en hexanos para proporcionar 2,4-dihidroxi-5-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzonitrilo (9.70 g, 98%): p.f. 162-163 °C (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.84 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.93-6.78 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 5.72 (s, 1 H), 4.92-4.73 (m, 3H), 3.69 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 386,9 (M + 1).
- 20

PREPARACIÓN 77

Síntesis de 2-fluoro-4-hidroxi-5-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzonitrilo

A. Síntesis de 2-fluoro-4-hidroxi-5-[3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzonitrilo

- 25 A una solución agitada de 2-fluoro-4-hidroxi-5-[3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzonitrilo (8,00 g, 58,3 mmol) en 1,2-dicloroetano (500 mL) y tetrahidrofurano (50 mL) se agregó cloruro de isopropilmagnesio (29,2 mL, solución 2.0 M en tetrahidrofurano, 58,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó 1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2,3-diona (15,0 g, 56,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 156 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó ácido clorhídrico 10% p/v. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo
- 30 con diclorometano (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/hexanos (1/1) para proporcionar 2-fluoro-4-hidroxi-5-[3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzonitrilo (12.30 g, 54%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.91-6.76 (m, 7H), 4.78 (ABq, 2H), 3.72 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 404,9 (M + 1).
- 35

B. Síntesis de 2-fluoro-4-hidroxi-5-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzonitrilo

- 40 A una suspensión agitada de 2-fluoro-4-hidroxi-5-[3-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzonitrilo (12,0 g, 29,7 mmol) en trietilsilano (14,2 mL, 88,9 mmol) se agregó ácido trifluoroacético (10,0 mL, 129 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 168 h y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 2-fluoro-4-hidroxi-5-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzonitrilo (10.5 g, 90%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.12 (m, 7H), 6.94 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6.85-6.79 (m, 3H), 5.07 (s, 1H), 4.88 (ABq, 2H), 3.75 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 388,9 (M + 1).

PREPARACIÓN 78

Síntesis de 3-(5-hidroxi-3-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)-1-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

45 A. Síntesis de 3-hidroxi-3-(5-hidroxi-3-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)-1-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

- 50 A una solución agitada de 3-metil-1,2-bencisoxazol-5-ol (Lindemann, et al Justus Liebigs Annalen der Chemie 1927, 456:308) (3,10 g, 20,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 mL) se agregó cloruro de isopropilmagnesio (10,4 mL, solución 2.0 M en tetrahidrofurano, 20,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y posteriormente a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó 1-(4-metoxibencil)-1*H*-indol-2,3-diona (5,3 g, 19,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 120 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó ácido clorhídrico 5% p/v. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna se eluyó con acetato de etilo/hexanos (1/1) para proporcionar 3-hidroxi-3-(5-hidroxi-3-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)-1-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

(0,87 g, 10%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.68 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,37-6,76 (m, 10H), 4,83 (ABq, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); MS (ES+) m/z 415,0 (M - 1).

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

- 5 A una suspensión agitada de 3-hidroxi-3-(5-hidroxi-3-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)-1-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (0,84 g; 2,0 mmol) en trietilsilano (3,0 mL, 18,7 mmol) se agregó ácido trifluoroacético (15,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 26 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 3-(5-hidroxi-3-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)-1-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (0,74 g, 92%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34-6,80 (m, 10H), 5,29 (s, 1 H), 4,87 (ABq, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); MS (ES+) m/z 400,9 (M + 1).

10 PREPARACIÓN 79

Síntesis de 4-bromo-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 4-bromo-1-metil-1H-indol-2,3-diona

- 15 A una solución agitada de 4-bromoisatina (90,4 g, 400 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (400 mL) se agregó carbonato de cesio (196,0 g, 600 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se agregó iodometano (37,4 mL, 600 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El sólido se eliminó por filtración, el filtrado se concentró al vacío, y el residuo se trituró en agua y se lavó con éter dietílico para proporcionar 4-bromo-1-metil-1H-indol-2,3-diona (82,0 g, 85%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,95-7,89 (m, 1 H), 7,68-7,64 (m, 1 H), 7,53-7,49 (m, 1 H), 3,50 (s, 3H).

B. Síntesis de 4-bromo-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 20 A una solución agitada de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ol (36,0 g, 230 mmol) en diclorometano (1000 mL) se agregó cloruro de isopropilmagnesio (120 mL, solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 240 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h y 4-bromo-1-metil-1H-indol-2,3-diona (48,0 g, 200 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h y se agregó ácido clorhídrico 5% p/v a 0 °C. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró en metanol y se lavó con éter dietílico para proporcionar 4-bromo-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (63,4 g, 80%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.80 (s, 1H), 7,21-7.13 (m, 2H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,17-4,10 (m, 4H), 3,08 (s, 3H); MS (ES+) m/z 373,8 (M - 17), 375,8 (M - 17).

C. Síntesis de 4-bromo-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

- 30 A una solución agitada de 4-bromo-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (61,0 g; 155 mmol) y trietilsilano (75,0 mL, 456 mmol) en diclorometano (300 mL) se agregó ácido trifluoroacético (48 mL, 623 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se concentró al vacío. El residuo se trituró en metanol y se lavó con éter dietílico para proporcionar 4-bromo-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (57,0 g, 97%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.17 (m, 3H), 6,87-6,83 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,97 (s, 1 H), 4,22-4,08 (m, 4H), 3,18 (s, 3H); MS (ES+) m/z 376,1 (M + 1), 378,1 (M + 1).

PREPARACIÓN 80

Síntesis de metil 6-metil-8-(2-nitrofenil)-7-oxo-2,3,7,8-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-8-carboxilato

A. Síntesis de 6-metil-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7,8-diona

- 40 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 79A, y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7,8-diona en lugar de 4-bromoisatin, se obtuvo 6-metil-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7,8-diona (68%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,41-4,38 (m, 2H), 4,27-4,24 (m, 2H), 3,08 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ; MS (ES+) m/z 220,2 (M + 1).

B. Síntesis de 6-metil-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-ona

- 45 A una solución de 6-metil-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7,8-diona (3,00 g, 13,7 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se agregó monohidrato de hidrazina (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 6-metil-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-ona (2,46 g, 87%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.75 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,19-4,12 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,00 (s, 3H); MS (ES+) m/z 206,2 (M + 1).

C. Síntesis de 6-metil-8-(2-nitrofenil)-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-ona

A una solución agitada de 6-metil-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-ona (1,03 g, 5,01 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se agregó hidruro de sodio (60% p/p de dispersión en aceite mineral, 0,26 g, 6,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, se agregó 1-fluoro-2-nitrobenceno (0,70 mL, 6,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, ácido clorhídrico 10% p/v (10 mL) se agregó a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/hexanos (1/2) para proporcionar 6-metil-8-(2-nitrofenil)-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-ona (0,41 g, 24%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,05-8,01 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 1 H), 7,49-7,42 (m, 1 H), 7,23-7,19 (m, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 5,28 (s, 1 H), 4,28-4,18 (m, 4H), 3,21 (s, 3H).

D. Síntesis de 6-metil-8-(2-nitrofenil)-7-oxo-2,3,7,8-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-8-carboxilato de metilo

A una solución agitada de 6-metil-8-(2-nitrofenil)-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-ona (0,40 g, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó litio bis(trimetilsilil)amida (1,0 M solución en tetrahidrofurano, 1,5 mL, 1,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, metil cianofornato (0,12 mL, 1,5 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. ácido clorhídrico 10% p/v (5 mL) se agregó a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/hexanos (1/2) para proporcionar 6-metil-8-(2-nitrofenil)-7-oxo-2,3,7,8-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-8-carboxilato de metilo (0,21 g, 44%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,92-7,89 (m, 1 H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,20-7,19 (m, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,21-4,14 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,12 (s, 3H).

PREPARACIÓN 81

Síntesis de 4-bromo-1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 4-bromo-benzhidrilindolina-2,3-diona

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 26A y sin hacer variaciones importantes utilizando 4-bromoisatina en lugar de 2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7,8-diona, y bromodifenilmetano en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 4-bromo-benzhidrilindolina-2,3-diona (78%) como un sólido rojo: MS (ES+) *m/z* 413,8 (M + 23), 415,8 (M + 23).

B. Síntesis de 4-bromo-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2A y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ol en lugar de 3-bromofenol, y 4-bromo-1-benzhidrilindolina-2,3-diona en lugar de 1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolina-2,3-diona, se obtuvo 4-bromo-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (99%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (s, 1H), 7,44-7,28 (m, 10H), 6,98-6,82 (m, 2H), 6,68 (s, 1 H), 6,33 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1 H), 4,23-4,08 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 566,1 (M + 23), 568,1 (M + 23).

C. Síntesis de 4-bromo-1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 4-bromo-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 4-bromo-1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (86%): como un sólido amarillo: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,05 (s, 1H), 7,42-7,28 (m, 10H), 6,98-6,87 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,22-4,16 (m, 4H).

PREPARACIÓN 82

Síntesis de 1-(difenilmetil)-4-fluoro-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-4-fluoro-1H-indol-2,3-diona

A una solución de 1-(difenilmetil)-3-yodo-4-fluoroindol (8,85 g, 20,7 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (25 mL) y agua (5 mL) se agregó cloruro monohidrato de rutenio (III) (0,30 g, 1,45 mmol) y periodato de sodio (13,3 g, 62,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (3 x 25 mL), cloruro de amonio acuoso saturado (3 x 25 mL) y salmuera (3 x 25 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó a partir de acetonitrilo para proporcionar 1-(difenilmetil)-4-fluoro-1H-indol-2,3-diona (1,73 g, 25%) como un sólido anaranjado: p.f. 168-171 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,49-7,41 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 10H), 6,86 (dd, *J* =

8,8, 8,8 Hz, 1H), 6,80 (s, 1 H), 6,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 178,3, 157,8, 157,7 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 261,0$ Hz), 150,6 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 6,0$ Hz), 139,7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 10,0$ Hz), 137,0, 128,5, 128,3, 127,8, 110,7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 19,5$ Hz), 108,8 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2,9$ Hz), 106,4 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 18,2$ Hz), 28,7; MS (ES+) m/z 332,2 (M + 23).

5 B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-4-fluoro-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

10 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 1A y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ol en lugar de 2-metilbenzo[*d*]tiazol-5-ol, y 1-(difenilmetil)-4-fluoro-1H-indol-2,3-diona en lugar de isatin, se obtuvo 1-(difenilmetil)-4-fluoro-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (83%) como un sólido incoloro: p.f. 209-211 °C (dec.); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.15 (s, 1 H), 7,43-7.27 (m, 11H), 7,01 (ddd, $J = 8,2, 8,2, 5,9$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,61 (dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 1H), 6,21 (s, 1 H), 6,16 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 4,25-4,14 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,2, 157,9 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 248$ Hz), 147,1, 145,0 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,7$ Hz), 142,7, 137,7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 30,9$ Hz), 135,4, 130,1 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,7$ Hz), 128,4 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 13,9$ Hz), 128,3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,4$ Hz), 127,5 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 11,9$ Hz), 119,4, 117,9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 18,9$ Hz), 116,1, 109,3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 20,3$ Hz), 107,2 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz), 103,1, 73,0, 64,2, 63,7, 57,5; MS (ES+) m/z 506,0 (M + 23).

15 C. Síntesis de 1-(difenilmetil)-4-fluoro-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

20 A una solución de 1-(difenilmetil)-4-fluoro-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,74 g, 3,60 mmol) en diclorometano (40 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,64 g, 14,4 mmol) y trietilsilano (1,68 g, 14,4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-(difenilmetil)-4-fluoro-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,54 g, 92%) como un sólido incoloro: p.f. 115-118 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (s, 1 H), 7,42-7.26 (m, 11 H), 7,01 (ddd, $J = 8,2, 8,2, 5,9$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1 H), 6,67 (dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 6,23 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 4,99 (s, 1 H), 4,20-4,14 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,2, 157,9 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 248$ Hz), 147,1, 145,0 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,7$ Hz), 142,7, 137,7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 30,9$ Hz), 135,4, 130,1 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,7$ Hz), 128,4 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 13,9$ Hz), 128,3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8,4$ Hz), 127,5 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 11,9$ Hz), 119,4, 117,9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 18,9$ Hz), 116,1, 109,3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 20,3$ Hz), 107,2 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2,1$ Hz), 103,1, 73,0, 64,2, 63,7, 57,5; MS (ES+) m/z 467,9 (M + 1)

PREPARACIÓN 83

Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

30 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 1A y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ol en lugar de 2-metilbenzo[*d*]tiazol-5-ol, y 1-(4-fluorofenil)indolina-2,3-diona (Coppola, G.M Journal of Heterocyclic Chemistry 1987, (24):1249) en lugar de isatin, se obtuvo 1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (23%) como un sólido beige: p.f. 195-200 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8 7.12 (s, 1 H), 7,47-7.41 (m, 4H), 7,26 (s, 1 H), 7,21-7.16 (m, 1 H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,14 (s, 1 H), 4,23-4,14 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,3, 160,9 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 245$ Hz), 147,1, 143,9, 142,6, 135,6, 132,0, 131,2 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2,9$ Hz), 128,6 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8$ Hz), 124,0, 122,4, 121,2, 116,4 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22,8$ Hz), 115,1, 108,2, 103,4, 74,4, 64,3, 63,7, 57,2; MS (ES+) m/z 390,0 (M + 1).

B. Síntesis de 1-(4-Fluorofenil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

40 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 82C y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-4-fluoro-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 1-(4-fluorofenil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (59%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.16 (s, 1H), 7,51-7.39 (m, 4H), 7,17 (dd, $J = 7,6$ Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,67 (s, 1 H), 6,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,19-4,12 (m, 4H); MS (ES+) m/z 378,2 (M + 1).

PREPARACIÓN 84

Síntesis de 4-(clorometil)-1-fluoro-2-metoxibenceno

50 A una solución de (4-fluoro-3-metoxifenil)metanol (Claudi, et al., J. Med. Chem. 1990, 33(9):2408) (0,90 g, 5,76 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,84 mL, 12 mmol) y *N,N*-dimetilformamida anhidro (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró al vacío para proporcionar 4-(clorometil)-1-fluoro-2-metoxibenceno (0,73 g, 72%) como un aceite marrón: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,05-6,86 (m, 3H), 4,53 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

PREPARACIÓN 85

Síntesis de hidrocloreto de 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina

5 A una solución de (3,5-difluoropiridin-2-il)metanol (Almedia *et al.*, WO 08/117050) (2.15 g, 14,8 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C se agregó *N,N*-dimetilformamida (2 gotas) y cloruro de tionilo (2,0 mL, 27 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío para proporcionar hidrocloreto de 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina (2.31 g, 78%) como un aceite marrón: $R_f = 0,71$ (EtOAc/Hexanos, 1/1).

PREPARACIÓN 86

Síntesis de hidrocloreto de 2-(clorometil)-4-fluoropiridina

10 A una solución de 4-fluoropicolinato de metilo (0,50 g, 3,20 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a -78 °C. Se agregó lentamente hidruro de litio aluminio (0,15 g, 4,00 mmol). La solución se agitó a -78 °C durante 2 h y se agregó agua (1 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (4-fluoropiridin-2-il)metanol como un aceite amarillo claro. A una solución de este aceite en diclorometano (10 mL) se agregó cloruro de tionilo (1,0 mL, 13 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentró al vacío para proporcionar hidrocloreto de 2-(clorometil)-4-fluoropiridina (0,42 g, 71%) como un sólido beige: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53-8.47 (m, 1 H), 7,04-6,90 (m, 2H), 4,74 (s, 2H).

PREPARACIÓN 87

Síntesis de 5-bromo-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 5-bromo-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2,3-diona

20 A una solución de 5-bromoisatina (10,0 g, 44,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (100 mL) a 0 °C se agregó lentamente hidruro de sodio (60% p/p de dispersión en aceite mineral, 3,90 g, 97,7 mmol). La solución se agitó durante 30 min y se agregó hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (11,2 g, 44,4 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió en agua helada (1,3 L) con agitación vigorosa, lo que provocó que se depositara un precipitado. El sólido se recogió por filtración para proporcionar 5-bromo-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2,3-diona (4,93 g, 35%) como un sólido anaranjado: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.55-8.50 (m, 1H), 7,72-7.56 (m, 1H), 7,34-7.28 (m, 1 H), 7,25-7.18 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 5,03-4,99 (m, 2H).

B. Síntesis de 5-bromo-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

30 A una solución de 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ol (2.55 g, 16,8 mmol) en diclorometano anhidro (100 mL) a 0 °C se agregó cloruro de isopropilmagnesio (solución 2M en tetrahidrofurano, 10,0 mL, 19,9 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 20 min y se agregó 5-bromo-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-indol-2,3-diona (4,85 g, 15,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se agregó cloruro de amonio acuoso saturado (25 mL) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo (250 mL) y el sólido recogió por filtración para proporcionar 5-bromo-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (7,26 g, 98%) como un sólido beige: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.20 (s, 1 H), 8,71 (d, $J = 4,9$ Hz, 1 H), 8,06 (dd, $J = 7,80$ Hz, 1 H), 7,63-7.55 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,35 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,99 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,16 (s, 2H), 5,09 (ABq, 2H), 4,20-4,10 (m, 4H).

C. Síntesis de 5-bromo-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

40 A una suspensión de 5-bromo-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (3,60 g, 8,10 mmol) en trietilsilano (10 mL) a 0 °C se agregó ácido trifluoroacético (40 mL). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h y se agitó durante 4 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró al vacío y bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo se agregaron al residuo, lo que provocó que se depositara un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se lavó secuencialmente con éter dietílico y hexanos para proporcionar 5-bromo-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (4,03 g, 100%) como un sólido amarillo claro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.59-8.55 (m, 1H), 7,90-7.80 (m, 1H), 7,44-7.37 (m, 1 H), 7,34-7.27 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,82-6,68 (m, 2H), 6,27 (s, 1 H), 5,17-4,93 (m, 2H), 4,84 (s, 1 H), 4,23-4,06 (m, 4H). MS (ES+) m/z 452,9 (M + 1), 454,9 (M + 1).

PREPARACIÓN 88

Síntesis de 5-bromo-1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

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

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 26A y sin hacer variaciones importantes utilizando 5-bromoisatina en lugar de 2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7,8-diona, y bromodifenilmetano en lugar de 2-

(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 5-bromo-1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona (76%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,74-7,67 (m, 1H), 7,46-7,20 (m, 11H), 6,96 (s, 1 H), 6,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H).

B. Síntesis de 5-bromo-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 87B y sin hacer variaciones importantes utilizando 5-bromo-1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 5-bromo-1-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona, se obtuvo 5-bromo-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (64%) como un sólido amarillo claro: MS (ES+) *m/z* 525,9 (M - 17), 527,9 (M - 17).

C. Síntesis de 5-bromo-1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

- 10 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 82C y sin hacer variaciones importantes utilizando 5-bromo-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-4-fluoro-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 5-bromo-1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (85%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 527,8 (M + 1), 529,8 (M + 1).

15 PREPARACIÓN 89

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A. Síntesis de 7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxina

- 20 Una solución de 5-fluoro-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxina (1,54 g, 10,0 mmol) y 1-bromopirrolidina-2,5-diona (1,8 g, 10 mmol) en metanol (20 mL) se calentó a reflujo durante 0.5 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se recogió en diclorometano (50 mL) y se lavó con agua (50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna se eluyó con un gradiente de 0% a 30% de acetato de etilo en hexanos proporcionó 7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxina (2.04 g, 87%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 233,6 (M + 1).

B. Síntesis de 8-fluoro-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-ol

- 25 A una solución de 7-bromo-5-fluoro-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxina (15.1 g, 64,8 mmol) en tetrahidrofurano (160 mL) a -78 °C se agregó a 1.6 M solución de *n*-butillitio en hexanos (45 mL, 73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min y borato de trimetilo (8,5 g, 82 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 48 h y se enfrió a 5 °C. 35% p/p peróxido de hidrógeno acuoso (12,6 mL, 129,6 mmol) se agregó, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna se eluyó con un gradiente de 0% a 70% de acetato de etilo en hexanos proporcionó 8-fluoro-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-ol (6,5 g, 59%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 153,0 (M - 17).

- 35 C. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

- 40 Un recipiente de fondo redondo de 100 mL se cargó con 8-fluoro-2,3-dihidrobenczo[*b*][1,4]dioxin-6-ol (6,4 g, 37 mmol) y tetrahidrofurano (60 mL). Una solución 2M de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (20,0 mL, 40,0 mmol) se agregó a 5 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y diclorometano (60 mL) se agregó, seguido de una solución de 1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona (10.9 g, 35,0 mmol) en diclorometano (60 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h adicionales. Cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL) se agregó y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La trituración del residuo en metanol (30 mL) proporcionó 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (10.8 g, 64%) como un sólido blancuzco: MS (ES+) *m/z* 506,0 (M + 23).

D. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

- 50 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 82C y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-4-fluoro-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona se obtuvo (85%) como un sólido blancuzco: MS (ES+) *m/z* 467.9(M+1).

PREPARACIÓN 90

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-7-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Un recipiente de fondo redondo de 500 mL se cargó con croman-6-ol (9.2 g, 61 mmol) y tetrahidrofurano (120 mL). Una solución 2M de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (32,5 mL, 65,0 mmol) se agregó a 5 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se concentró al vacío. Al residuo se agregó diclorometano (180 mL), seguido de una solución de 1-(difenilmetil)-1H-indol-2,3-diona (18.8 g, 60,0 mmol) en diclorometano (180 mL) a 5 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Se agregó cloruro de amonio acuoso saturado (7 mL) y la mezcla de reacción se concentró al vacío. La trituración del residuo en metanol/agua (1/100, 200 mL) proporcionó 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-7-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona. Una mezcla de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-7-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, trietilsilano (23.2 g, 200 mmol), ácido trifluoroacético (50,0 g, 438 mmol) y diclorometano (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se concentró al vacío. La trituración of el residuo en éter dietílico (150 mL) proporcionó 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-7-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (24.3 g, 90%) como un sólido blancuzco: MS (ES+) m/z 448,0 (M + 1).

15 PREPARACIÓN 91

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

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

A una solución de benzo[*b*]tiofen-5-ol (1,39 g, 9,25 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) a 5 °C se agregó una solución 2M de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (5,0 mL, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 15 min y se concentró al vacío. Al residuo se agregaron 1,2-dicloroetano (100 mL) y 1-(difenilmetil)-1H-indol-2,3-diona (2.5 g, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. Cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL) se agregó y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 20% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(5-hidroxi-1-benzotiofen-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (2.2 g, 59%) como un sólido blancuzco: MS (ES+) m/z 486,0 (M + 23).

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

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 82C y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(5-hidroxi-1-benzotiofen-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-4-fluoro-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-1-benzotiofen-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (94%) como un sólido blancuzco: MS (ES+) m/z 448,1 (M + 1).

PREPARACIÓN 92

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(5-hidroxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2A y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,1,3-benzoxadiazol-5-ol en lugar de 3-bromofenol, y 1-(difenilmetil)-1H-indol-2,3-diona en lugar de 1-((trifluorometil)furan-2-il)metilindolina-2,3-diona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(5-hidroxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (71%) como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 472,0 (M + 23).

B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

Una mezcla de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(5-hidroxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (21.8 g, 48,5 mmol), trietilsilano (50 mL) y ácido trifluoroacético (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, posteriormente se calentó hasta 45 °C durante 1.5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (10.94 g, 52%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.90-10.00 (br s, 1 H), 7.61-7.31 (m, 10H), 7.18 (s, 1 H), 7.06-6.89 (m, 4H), 6.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 5.57 (s, 1 H); MS (ES+) m/z 456,0 (M + 23).

PREPARACIÓN 93

Síntesis de 3-(7-cloro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

A. Síntesis de 7-cloro-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ol

A una solución de 6-hidroxi-1,4-benzodioxano (1,52 g, 10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se agregó *N*-clorosuccinimida (1,33 g, 10 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16

h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 15% a 30% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 7-cloro-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ol (1,79 g, 96%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 4,27-4,16 (m, 4H).

5 B. Síntesis de 3-(7-cloro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

10 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2A y sin hacer variaciones importantes utilizando 7-cloro-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ol en lugar de 3-bromofenol, y 1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolina-2,3-diona, se obtuvo 3-(7-cloro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (18%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 522,1 (M + 23), 524,1 (M + 23).

C. Síntesis de 3-(7-cloro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

15 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2B, y sin hacer variaciones importantes utilizando 3-(7-cloro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 3-(7-cloro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (74%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,27 (m, 10H), 7,08-6,78 (m, 4H), 6,49-6,42 (m, 1H), 5,76 (s, 0,5H), 5,30 (s, 0,5H), 5,27 (s, 0,5H), 5,03 (s, 0,5H), 4,39-4,25 (m, 2H), 4,06-3,90 (m, 1H), 3,75-3,50 (m, 1H); MS (ES+) *m/z* 484,3 (M + 1), 486,3 (M + 1).

20 PREPARACIÓN 94

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

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

25 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2A y sin hacer variaciones importantes utilizando 3,4-difluorofenol en lugar de 3-bromofenol, y 1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolina-2,3-diona, se obtuvo 3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (61%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (br s, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 9H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,90 (s, 1 H), 6,83 (dd, *J* = 11,2, 6,9 Hz, 1 H), 6,67 (dd, *J* = 11,2, 8,7 Hz, 1 H), 6,56-6,51 (m, 1 H), 4,13 (br s, 1 H); MS (ES+) *m/z* 426,2 (M - 17).

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

30 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2B, y sin hacer variaciones importantes utilizando 3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (56%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,27 (br s, 1H), 7,37-7,12 (m, 12H), 6,94 (s, 1 H), 6,87 (dd, *J* = 11,3, 7,1 Hz, 1 H), 6,76 (dd, *J* = 11,2, 8,9 Hz, 1 H), 6,58-6,56 (m, 1H), 5,12 (s, 1H); MS (ES+) *m/z* 428,2 (M + 1).

35 PREPARACIÓN 95

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

40 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2A y sin hacer variaciones importantes utilizando 5,6,7,8-tetrahidro-2-naphthol en lugar de 3-bromofenol, y 1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolina-2,3-diona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (76%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (s, 1 H), 7,52-7,49 (m, 1 H), 7,32-7,28 (m, 10H), 7,09 (dd, *J* = 5,6, 3,2 Hz, 2H), 6,95 (s, 1 H), 6,75 (s, 1H), 6,51-6,48 (m, 2H), 4,31 (s, 1 H), 2,70 (br s, 2H), 2,52 (br s, 2H), 1,72 (br s, 4H); MS (ES+) *m/z* 444,1 (M - 17).

45 B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

50 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2B, y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (71%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1 H), 7,33-7,29 (m, 9H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,56-6,53 (m, 1H), 5,13 (s, 1 H), 2,73 (br s, 2H), 2,60-2,56 (m, 2H), 1,74 (br s, 4H); MS (ES+) *m/z* 446,0 (M + 1).

PREPARACIÓN 96

Síntesis de 3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,5-dimetoxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A. Síntesis de 4,5-dimetoxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1*H*-indol-2,3-diona

- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 26A y sin hacer variaciones importantes utilizando 4,5-dimetoxiindolina-2,3-diona en lugar de 2,3-dihidro-6*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7,8-diona, se obtuvo 4,5-dimetoxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1*H*-indol-2,3-diona (51%) como un sólido rojo: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ7.22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,17-7.12 (m, 1 H), 6,77-6,70 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

10 B. Síntesis de 3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,5-dimetoxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2A y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ol en lugar de 3-bromofenol, y 4,5-dimetoxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolina-2,3-diona, se obtuvo 3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,5-dimetoxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (67%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.59 (s, 1 H), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71-6,65 (m, 1 H), 6,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,33-6,25 (m, 2H), 4,89-4,71 (m, 2H), 4,25-4,02 (m, 4H), 3,99 (s, 1H), 3,83 (s, 6H).

C. Síntesis de 3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,5-dimetoxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,5-dimetoxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,5-dimetoxi-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (83%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ6.86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,71-6,67 (m, 1H), 6,66-6,60 (m, 2H), 6,32-6,25 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,94-4,76 (m, 2H), 4,23-4,07 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

PREPARACIÓN 97

Síntesis de 3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,7-dimetoxi-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

30 A. Síntesis de 3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,7-dimetoxi-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

- 35 A una solución de 4,7-dimetoxi-1*H*-indol-2,3-diona (1,8 g, 8,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (20 mL) y tetrahidrofurano anhidro (120 mL) a temperatura ambiente se agregó carbonato de cesio (11.4 g, 35,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (2.35 mL, 17,4 mmol) se agregó en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se concentró al vacío a un volumen pequeño y se vertió en agua helada (300 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se filtraron a través una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La trituración del residuo en hexanos proporcionó 4,7-dimetoxi-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1*H*-indol-2,3-diona (2.2 g, 82%).

- 40 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2A y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-ol en lugar de 3-bromofenol, y 4,7-dimetoxi-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolina-2,3-diona, 3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1, se obtuvo 4-benzodioxin-6-il)-4,7-dimetoxi-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (53%): MS (ES+) *m/z* 443,9 (M - 17).

45 B. Síntesis de 3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,7-dimetoxi-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

- 50 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,7-dimetoxi-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,7-dimetoxi-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (89%) como un sólido amarillo: MS (ES+) *m/z* 446,0 (M + 1).

PREPARACIÓN 98

Síntesis de 8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-ona

A. Síntesis de 6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7,8-diona

- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 97A y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7,8-diona (Lackey Sternbach, Synthesis 1993:993-997) en lugar de 4,7-dimetoxi-1H-indol-2,3-diona, se obtuvo 6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7,8-diona (82%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.05 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.24-4.17 (m, 2H), 3.74 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H), 3.14 (s, 3H).

- 10 B. Síntesis de 8-hidroxi-8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-ona

- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2A y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol en lugar de 3-bromofenol, y 6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7,8-diona en lugar de 1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolina-2,3-diona, se obtuvo 8-hidroxi-8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-ona (19%): MS (ES+) m/z 441,9 (M-17).

C. Síntesis de 8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-ona

- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 8-hidroxi-8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3,6,8-tetrahidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-7-ona (54%) como un sólido amarillo claro: MS (ES+) m/z 443,9 (M + 1).

PREPARACIÓN 99

- 25 Síntesis de 8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(4-metoxibencil)-6,8-dihidro-7H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-ona

A. Síntesis de 6-(4-metoxibencil)-6H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7,8-diona

- 30 A una mezcla de 1,3-benzo[d]tiazol-6-amina (10,0 g, 66,6 mmol) y 4-anisaldehído (8,5 mL, 70 mmol) en 1,2-dicloroetano (350 mL) a temperatura ambiente se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (28,2 g, 133,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se agregó hidróxido de sodio 1 N acuoso. La capa orgánica se concentró al vacío a un volumen pequeño, lo que provocó que se depositara un precipitado. El sólido se recogió por filtración para proporcionar N-(4-metoxibencil)-1,3-benzo[d]tiazol-6-amina (16,5 g, 90%) como un sólido incoloro. Una mezcla de cloruro de oxalilo (6,1 g, 48 mmol) y N-(4-metoxibencil)-1,3-benzo[d]tiazol-6-amina (1,3 g, 4,8 mmol) en un tubo sellado se calentó a 140 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. En el que se depositó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con hexanos y se secó para proporcionar 6-(4-metoxibencil)-6H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7,8-diona (1,2 g, 76%) como un sólido anaranjado: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

- 40 B. Síntesis de 8-hidroxi-8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(4-metoxibencil)-6,8-dihidro-7H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-ona

- 45 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2A y sin hacer variaciones importantes utilizando 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ol en lugar de 3-bromofenol, y 6-(4-metoxibencil)-6H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7,8-diona en lugar de 1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolina-2,3-diona, se obtuvo 8-hidroxi-8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(4-metoxibencil)-6,8-dihidro-7H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-ona (39%) como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 477,1 (M + 1).

C. Síntesis de 8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(4-metoxibencil)-6,8-dihidro-7H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-ona

- 50 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 8-hidroxi-8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(4-metoxibencil)-6,8-dihidro-7H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(4-metoxibencil)-6,8-dihidro-7H-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol-7-ona (89%) como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 461,1 (M + 1).

PREPARACIÓN 100

Síntesis de 3-[4-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

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

5 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2A y sin hacer variaciones importantes utilizando 3-(benciloxi)fenol en lugar de 3-bromofenol, y 1-(difenilmetil)-1H-indol-2,3-diona en lugar de 1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolina-2,3-diona, se obtuvo 3-[4-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (75%): MS (ES+) m/z 496,0 (M - 17).

B. Síntesis de 3-[4-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

10 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y sin hacer variaciones importantes utilizando [4-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 3-[4-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (57%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 7.45-7.16 (m, 15H), 7.13-7.01 (m, 2H), 6.96 (s, 1 H), 6.85-6.76 (m, 1 H), 6.71-6.65 (m, 1 H), 6.55-6.49 (m, 1 H), 6.49-6.42 (m, 1H), 5.10 (s, 1 H), 4.99 (s, 2H).

15 PREPARACIÓN 101

Síntesis de 3-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

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

20 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2A y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(benciloxi)fenol en lugar de 3-bromofenol, y 1-(difenilmetil)-1H-indol-2,3-diona en lugar de 1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolina-2,3-diona, se obtuvo 3-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (76%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1 H), 7.46-7.40 (m, 1 H), 7.38-7.21 (m, 15H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.86 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1 H), 6.52-6.45 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.53 (s, 1H).

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

25 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 3-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 3-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (67%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (brs, 1H), 7.41-7.16 (m, 16H), 7.10-7.03 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.58-6.48 (m, 2H), 5.17 (s, 1 H), 4.92 (s, 2H).

30

PREPARACIÓN 102

Síntesis de 1-(bromometil)-2-(difluorometil)benceno

A. Síntesis de 1-(difluorometil)-2-metilbenceno

35 A una solución de o-tolualdehído (5,00 g, 41,6 mmol) en diclorometano anhidro (50 mL) se agregó una solución de trifloruro de (dietilamino)azufre (6,70 g, 41,6 mmol) en diclorometano anhidro (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 150 mL) y éter dietílico (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El líquido resultante se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con diclorometano para proporcionar 1-(difluorometil)-2-metilbenceno (2.90 g, 49%) como un líquido amarillo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 7,0, 7,0 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 14,9, 7,6 Hz, 1 H), 6.78-6.70 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).

40

B. Síntesis de 1-(bromometil)-2-(difluorometil)benceno

45 A una solución de 1-(difluorometil)-2-metilbenceno (2.90 g, 20,4 mmol) en tetracloruro de carbono (50 mL) se agregó N-bromosuccinimida (3,63 g, 20,4 mmol) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,167 g, 1,02 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Se agregó 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) adicional (0,167 g, 1,02 mmol), la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (175 mL) y se lavó con agua (2 x 175 mL) y bicarbonato de sodio saturado (150 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 10% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar 1-(bromometil)-2-(difluorometil)benceno como un sólido amarillo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.56 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 6.95 (t, J_{H-F} = 55,2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H).

50

PREPARACIÓN 103

Síntesis de hidrocloreto de [3-(difluorometil)piridin-2-il]metanol

A. Síntesis de 3-(difluorometil)-2-metilpiridina

5 A una solución de 2-metilpiridina-3-carbaldehído (3,8 g, 31,4 mmol) en diclorometano (60 mL) se agregó trifloruro de (dietilamino)azufre (4,14 mL, 31,4 mmol). Después de 16 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 mL) y se extrajo con diclorometano (200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 30% de éter dietílico en diclorometano para proporcionar 3-(difluorometil)-2-metilpiridina (2.56 g, 57%) como un líquido amarillo: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,21 (dd, *J* = 7,8, 5,2 Hz, 1 H), 6,82-6,72 (m, 1 H), 2,63 (s, 3H).

B. Síntesis de 3-(difluorometil)-2-metilpiridina-1-oxida

15 A una solución de 3-(difluorometil)-2-metilpiridina (2.56 g, 17,9 mmol) en diclorometano se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (6,01 g, 26,8 mmol) a temperatura ambiente. Luego de agitarse durante 2 h, la mezcla se diluyó con hidróxido de sodio 1M acuoso (50 mL) y se extrajo con diclorometano (4 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3-(difluorometil)-2-metilpiridina-1-oxida como un aceite amarillo (2.22g, 78%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), 2,57 (s, 3H).

C. Síntesis de hidrocloreto de [3-(difluorometil)piridin-2-il]metanol

20 Se calentaron 3-(difluorometil)-2-metilpiridina-1-oxida (2.22 g, 14,0 mmol) y anhídrido acético (10 mL, 100 mmol) a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, éter dietílico (100 mL) se agregó y la mezcla se lavó con hidróxido de sodio 1M acuoso (100 mL), agua (50 mL), y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recogió en metanol (70 mL) y se agregó carbonato de potasio (20.2 g, 14,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró al vacío y el residuo se recogió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recogió en anhídrido éter dietílico y el producto se precipitó mediante la adición de una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano para proporcionar hidrocloreto de [3-(difluorometil)piridin-2-il]metanol (0,700 g, 26%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, OMSO-*d*₆) δ 9.89 (s, 2H), 8,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,48-7.38 (m, 1 H), 4,89 (s, 2H).

PREPARACIÓN 104

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onaA. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

35 A una solución de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ol (3,60 g, 23,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 mL) a 0 °C se agregó cloruro de isopropilmagnesio (11,8 mL, solución 2M en tetrahidrofurano, 23,7 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min, se concentró al vacío, y 1,2-dicloroetano (60 mL) se agregó. La mezcla se enfrió a 0 °C y una solución de 1-benzhidrilindolina-2,3-diona (4,94 g, 15,8 mmol) en 1,2-dicloroetano (70 mL) se agregó. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 60 h, y calentó hasta 83 °C y se agitó durante 3.5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró al vacío y cloruro de amonio acuoso saturado (250 mL) se agregó. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (250 mL seguido de 2 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (150 mL) y salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y un sólido se precipitó mediante la adición de hexanos para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (5,10 g, 69%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (s, 1 H), 7,43-7.30 (m, 9H), 7,22 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 6,97-6,79 (m, 3H), 6,52 (s, 1 H), 6,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H) 6.26 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 4,22 (s, 4H).

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

50 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (82%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.11 (s, 1 H), 7,39-7.24 (m, 9H), 6,95-6,79 (m, 3H), 6,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,35-6,30 (m, 2H), 4,21 (s, 4H).

PREPARACIÓN 105

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,6-dimetoxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-4,6-dimetoxi-1*H*-indol-2,3-diona

5 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 26A y sin hacer variaciones importantes utilizando 4,6-dimetoxi-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 2,3-dihidro-6*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7,8-diona, y bromodifenilmetano en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 1-(difenilmetil)-4,6-dimetoxi-1*H*-indol-2,3-diona (90%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.49-7.19 (m, 10H), 6,72 (s, 1 H), 6,21 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 5,87 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,6-dimetoxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

10 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 2A y sin hacer variaciones importantes utilizando 4-(benciloxi)fenol en lugar de 3-bromofenol, y 1-(difenilmetil)-4,6-dimetoxi-1*H*-indol-2,3-diona en lugar de 1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolina-2,3-diona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,6-dimetoxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (50%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 7,34-7.16 (m, 10H), 6,82 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,31 (s, 1 H), 6,14 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 5,64 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 4,22-4,10 (m, 4H), 3,92 (s, 1 H), 3,77 (s, 3H), 3,49 (s, 3H).

C. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,6-dimetoxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

20 Siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 4C, y sin hacer variaciones importantes utilizando 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,6-dimetoxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 4-cloro-1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,6-dimetoxi-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (92%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.25 (m, 8H), 7,21-7.14 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,27 (s, 1 H), 6,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 5,68 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 4,24-4,10 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,47 (s, 1H).

25 PREPARACIÓN 106

Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

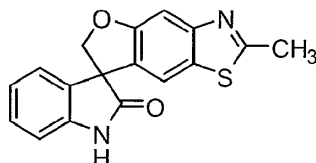
A. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

30 A una solución agitada de quinoxalin-6-ol (King et al.; J. de la Chem. Society 1949:3012.) (11.2 g, 76.66 mmol) en tetrahidrofurano (800 mL) se agregó cloruro de isopropilmagnesio (38,3 mL, 2,0 M THF solución, 76.60 mmol) a -40 °C a -30 °C. La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 2 h, seguido por la adición de 1-(difenilmetil)-1*H*-indol-2,3-diona (20.00 g, 63.84 mmol) en tetrahidrofurano (400 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, y se desactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 X 1000 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol, 100/1) para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (10,0 g, 34%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.21 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,97-7.92 (m, 2H), 7,60-7.58 (m, 2H), 7,54-7.49 (m, 4H), 7,46-7.35 (m, 6H), 7,14 (s, 1 H), 7,05-7.00 (m, 1 H), 6,89-6,87 (m, 1 H), 6,56-6,52 (m, 1 H).

B. Síntesis de 1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

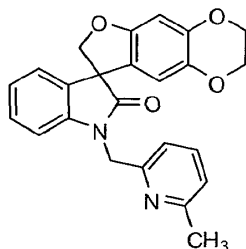
40 A cloruro de tionilo (60 mL) se agregó 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(7-hidroxi-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (3,0 g, 6,53 mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ácido acético (150 mL), seguido por la adición de zinc en polvo (4,50 g, 68.81 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol 200/1) para proporcionar 1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (2.40 g, 83%): MS (ES+) *m/z* 444 (M + 1).

EJEMPLO 1

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

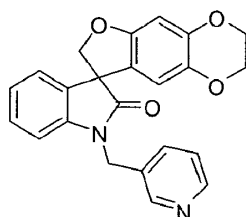
5 A una solución fría (-78 °C) de 1,3-bis(hidroximetil)-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,70 g, 4,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) se agregó tri-*n*-butilfosfina (0,80 mL, 5,7 mmol), seguido de azodicarboxilato de dietilo (1,05 mL, 6,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y una solución 28% acuosa de amoníaco (10 mL) se agregó. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y se acidificó hasta un pH de 6 mediante la adición por goteo de ácido clorhídrico 10% acuoso. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL) y la solución orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El sólido resultante se trituroó con éter dietílico (50 mL), recogió mediante filtración por aspiración, se lavó con éter dietílico (20 mL) y se secó bajo alto vacío para proporcionar 2-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,03 g, 70%): p.f. > 250 °C (acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,75 (br s, 1 H), 7,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,26-7,19 (m, 1 H), 7,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,02-6,86 (m, 3H), 4,86-4,74 (m, 2H), 2,60 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,7, 160,1, 148,9, 141,7, 138,5, 132,7, 128,6, 128,0, 123,4, 122,7, 122,1, 119,9, 109,7, 108,3, 80,9, 57,8, 20,0; MS (ES⁺) *m/z* 309,1 (M + 1).

EJEMPLO 1.1

Síntesis de 1'-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

20 A una mezcla de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,23 g, 0,79 mmol), 6-metil-2-piridinametanol (0,13 g, 1,07 mmol) y trifetilfosfina (0,30 g, 1,14 mmol) en benceno (10 mL) bajo nitrógeno se agregó lentamente una solución de azodicarboxilato de dietilo (0,22 g, 1,27 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16,5 h. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida, y el residuo se recogió en carbonato de sodio 2M (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 × 30 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna con hexanos/acetato de etilo (2:1) proporcionó 1'-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,13 g, 41%) como un sólido incoloro: p.f. 183-185 °C (hexanos/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (dd, *J* = 7,8, 7,5 Hz, 1 H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,10-7,00 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 5,23 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 4,958 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,956 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,23-4,18 (m, 2H), 4,15-4,11 (m, 2H), 2,59 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 158,2, 155,4, 154,7, 144,8, 142,2, 138,4, 138,2, 132,3, 129,0, 124,0, 123,7, 122,9, 121,2, 118,8, 111,8, 109,8, 99,6, 80,3, 64,7, 64,1, 58,3, 45,7, 24,1; MS (ES⁺) *m/z* 401,0 (M + 1).

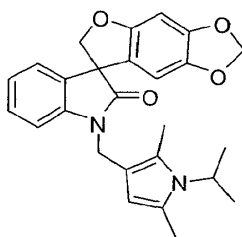
EJEMPLO 1.2

35 Síntesis de 1'-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

A una mezcla de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,30 g, 1,00 mmol), 3-piridinametanol (0,15 mL, 1,50 mmol) y trifeniilfosfina (0,36 g, 1,36 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL) bajo nitrógeno se agregó lentamente una solución de azodicarboxilato de dietilo (0,29 g, 1,67 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida, y el residuo se recogió en carbonato de sodio 2M (50 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 30 mL). La solución orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El filtrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con diclorometano/isopropanol (49:1, incrementado a 29:1) para proporcionar una mezcla del producto deseado y óxido de trifeniilfosfina. Este material se acidificó con ácido clorhídrico 1M (30 mL) y se extrajo con éter dietílico (3 x 30 mL). La solución acuosa se hizo básica con hidróxido de sodio 5M y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Una vez seca con sulfato de sodio, la solución orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1'-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,22 g, 57%) como un sólido incoloro: p.f. 142-143 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,93-8,47 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,45-7,36 (m, 1 H), 7,23 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 0,9 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,05 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,19 (s, 1 H), 5,09 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 4,924 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,919 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,22-4,17 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 155,4, 148,0, 147,5, 144,9, 141,5, 138,5, 137,0, 132,2, 129,1, 124,3, 124,0, 120,8, 111,5, 109,0, 99,6, 80,2, 64,6, 64,0, 58,1, 41,7; MS (ES+) *m/z* 386,7 (M + 1).

EJEMPLO 1.3

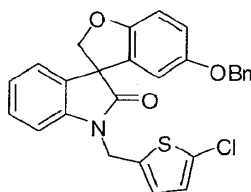
Síntesis de 1'-{[2,5-dimetil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirrol-3-il]metil}espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



A una solución agitada de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,84 g, 3,0 mmol) y (1-isopropil-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)metanol (0,50 g, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 mL) se agregó por goteo tributilfosfina (0,90 g, 1,5 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se agregó azodicarboxilato de dietilo (0,78 g, 4,5 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, posteriormente se desactivó con cloruro de amonio saturado (50 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 15% a 50%) para proporcionar 1'-{[2,5-dimetil-1-(1-metiletil)-1*H*-pirrol-3-il]metil}espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,32 g, 24%) como un sólido incoloro: p.f. 169-171 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,20 (m, 1 H), 7,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,02-6,95 (m, 2H), 6,49 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,85-5,82 (m, 2H), 5,77 (br s, 1 H), 4,77 (ABq, 2H), 4,69 (ABq, 2H), 4,37 (sep, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 194,7, 177,2, 155,9, 148,7, 142,9, 142,2, 132,5, 128,7, 127,0, 125,5, 123,6, 122,9, 119,9, 113,0, 109,6, 107,6, 103,2, 101,4, 93,5, 80,5, 58,2, 47,3, 37,0, 22,2, 14,1, 11,5; MS (ES+) *m/z* 431,20 (M + 1).

EJEMPLO 1.4

Síntesis de 5-(benciloxi)-1'-{[5-cloro-2-tienil]metil}espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

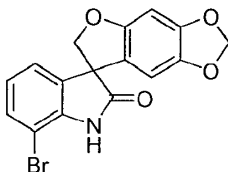


A una solución agitada de 3-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-[5-cloro-2-tienil]metil]-3-hidroximetil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (2,71 g, 5,52 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 mL) se agregó por goteo tributilfosfina (1,39 g, 6,90 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se agregó azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,59 g, 6,90 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 20 min, posteriormente se desactivó con acuoso ácido clorhídrico 10% (50 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL), salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con acetato de etilo en hexanos (20%) para proporcionar 5-(benciloxi)-1'-{[5-cloro-2-tienil]metil}espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2,36 g, 90%) como un sólido incoloro: p.f. 132-135 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,33-7,21 (m, 7H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,02 (ddd, *J* = 7,4, 7,4, 1,0 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 6,90-6,32 (m, 2H), 6,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 5,05 (ABq, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,72 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,6, 155,0, 153,6,

141,9, 138,6, 137,4, 132,0 130,3, 129,4, 128,8, 128,2, 128,1, 127,9, 127,1, 124,3, 123,8, 116,6, 110,8, 110,0, 109,9, 79,4, 70,4, 58,1, 38,9; MS (ES+) m/z 476,3 (M + 1), 474,3 (M + 1).

EJEMPLO 1.5

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



5

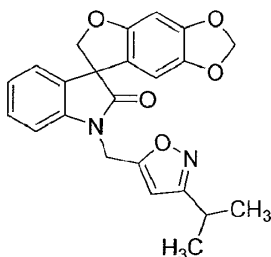
A una mezcla en suspensión de 7-bromo-3-(6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-3-(hidroximetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (4,70 g, 12,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (120 mL) se agregó tributilfosfina (3,8 mL, 15,5 mmol), seguido de adicional de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (3,58 g, 15,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 10% a 30%) para proporcionar 7'-bromoespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2,4 g, 53%) como un sólido incoloro: p.f. 240 °C (dec.); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,88 (s, 1 H), 7,34 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,93 (dd, *J* = 8,1, 7,5 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,93 (dd, *J* = 2,9, 0,8 Hz, 2H), 4,77 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4,65 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,1, 155,3, 148,2, 141,6, 141,1, 134,2, 131,4, 123,8, 122,8, 119,4, 103,1, 102,0, 101,3, 93,1, 79,9, 58,8; MS (ES+) m/z 360,2 (M + 1), 362,2 (M + 1); MS (ES-) m/z 358,2 (M - 1), 360,2 (M - 1).

10

15

EJEMPLO 1.6

20 Síntesis de 1'-[(3-isopropilisoxazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



25

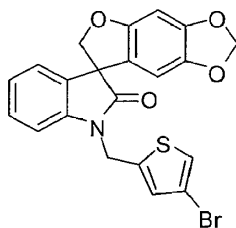
30

35

A una suspensión en agitación enfriada con hielo de (3-isopropilisoxazol-5-il)metanol (0,338 g, 2,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se agregó una solución de cloruro de *N*-(clorometileno)-*N*-metilmetanaminio (0,36 g, 2,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y posteriormente se transfirió a una mezcla en suspensión de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,56 g, 2,0 mmol), carbonato de cesio (1,95 g, 6,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se filtró. El sólido se lavó con acetona (100 mL). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 10% a 30%) para proporcionar 1'-[(3-isopropilisoxazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,50 g, 60%) como un sólido incoloro: p.f. 132-136 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,34 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,08 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 0,8 Hz, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 5,93 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,82 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4,72 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 3,03 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,4, 168,9, 166,3, 155,2, 148,3, 141,6, 141,5, 131,4, 128,8, 123,6, 123,2, 119,5, 109,1, 102,8, 101,3, 101,1, 93,2, 79,5, 57,2, 35,6, 25,8, 21,2; MS (ES+) m/z 405,3 (M + 1).

EJEMPLO 1.7

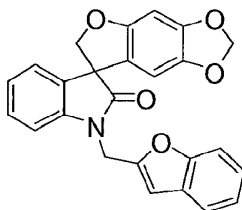
Síntesis de 1'-[(4-bromo-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1.6 y realizando variaciones sin gran importancia
 utilizando (4-bromotiofen-2-il)metanol en lugar de (3-isopropilisoxazol-5-il)metanol, se obtuvo 1'-[(4-bromo-2-
 tienil)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (47%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz,
 DMSO-*d*₆) δ 7,59 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,35-7,18 (m, 4H), 7,06 (ddd, *J* = 7,4, 7,4, 0,7 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,12 (s,
 1H), 5,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 5,11 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,81 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H); ¹³C NMR
 10 (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,5, 155,4, 148,4, 141,7, 141,4, 140,9, 131,6, 129,2, 128,9, 123,8, 123,7, 123,3, 119,6,
 109,4, 108,0, 102,7, 101,5, 93,4, 79,7, 57,4, 38,1; MS (ES+) *m/z* 478,1 (M + 23), 480,1 (M + 23).

EJEMPLO 1.8

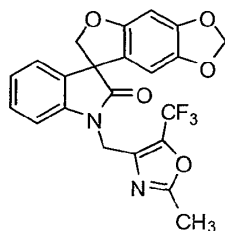
Síntesis de 1'-(1-benzofuran-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1.6 y realizando variaciones sin gran importancia
 utilizando benzofuran-2-ilmetanol en lugar de (3-isopropilisoxazol-5-il)metanol, se obtuvo 1'-(1-benzofuran-2-
 ilmetil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (44%) como un sólido incoloro: p.f. 167-168 °C (éter
 dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,60 (dd, *J* = 7,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,33-7,19 (m, 5H),
 7,05 (ddd, *J* = 7,4, 7,4, 0,9 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,94 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 5,15 (d, *J* =
 6,0 Hz, 2H), 4,84 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4,73 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,5, 155,3, 154,3,
 20 152,2, 148,4, 141,8, 141,7, 131,6, 128,8, 127,8, 124,4, 123,6, 123,2, 123,0, 121,1, 119,7, 110,9, 109,5, 105,2, 102,9,
 101,5, 93,3, 79,7, 57,5, 37,2; MS (ES+) *m/z* 412,3 (M + 1).

EJEMPLO 1.9

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

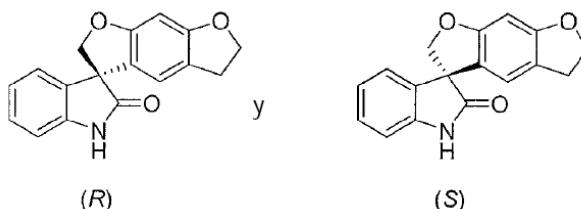


25 A una mezcla de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,281 g, 1,0 mmol) y (2-metil-5-
 (trifluorometil)oxazol-4-il)metanol (0,18 g, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (8 mL) se agregó tributilfosfina (0,30
 g, 1,5 mmol) a 0 °C, seguido de adicional de *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (0,26 g, 1,5 mmol). La mezcla de
 reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se
 30 inactivó con acuoso cloruro de amonio (25%, 50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 40 mL). La solución
 orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío a
 sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de
 10% a 30%) para proporcionar 1'-[[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-
 7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,30 g, 68%) como un sólido incoloro: p.f. 136-137 °C (éter dietílico/hexano); ¹H NMR (300
 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,32 (ddd, *J* = 7,7, 1,2, 1,2 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,70 (s, 1H),
 6,29 (s, 1 H), 5,93 (dd, *J* = 5,0, 0,7 Hz, 2H), 4,98 (q, *J* = 16,4 Hz, 2H), 4,75 (dd, *J* = 20,8, 9,4 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H);
 35 ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,5, 163,6, 155,1, 148,2, 141,9, 141,5, 137,6 (d, ³*J*_{CF} = 2,1 Hz), 133,5 (q, ²*J*_{CF} =

42,7 Hz), 131,6, 128,7, 123,5, 123,0, 119,8, 119,2 (q, $^1J_{CF} = 266,9$ Hz), 109,0, 103,0, 101,3, 93,1, 79,3, 57,2, 34,9, 13,4; MS (ES+) m/z 445,3 (M + 1).

EJEMPLO 1.10

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



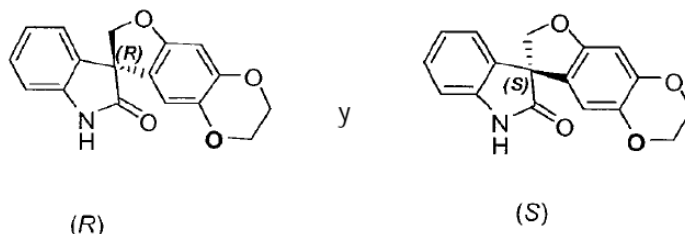
10 Se disolvió 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,04 g) con calentamiento y sonicación en dimetilsulfoxida (0,3 mL). Se agregaron acetonitrilo (0,3 mL) y éter metil terc-butílico (2,0 mL) y la mezcla se sub-micron filtró. La mezcla se inyectó en un sistema de autopurificación Waters LC/MS (Waters Inc., Milford, MA) equipado con a CHIRALPAK-IA (Chiral Technologies, Inc., West Chéster, PA) columna HPLC (21 mm i.d. × 250 mm de largo, 20 μm diámetro de partícula) y se eluyó durante un tiempo de ejecución de 20 min con éter metil terc-butílico/acetonitrilo (9/1) a una tasa de flujo of 15 mL/min con detección UV a 254 nm. Se llevaron a cabo 35 inyecciones réplica bajo estas condiciones, lo que corresponde a una total of 1.40 g del racemato. Después de la resolución, las fracciones apropiadas se concentraron a sequedad al vacío y el sólido resultante se trituró con metanol (15 mL), recogió mediante filtración al vacío y se secó bajo alto vacío.

15 El primer enantiómero que se eluyó fue (3S)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, que se obtuvo como un sólido incoloro con un 67% de recuperación (0,472 g): p.f. 255-256 °C (metanol); 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (brs, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,09 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,52-4,43 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 178,7, 131,0, 160,6, 141,8, 133,0, 128,6, 123,8, 122,3, 120,8, 119,7, 119,0, 109,7, 92,4, 79,9, 72,1, 57,3, 28,4; MS (ES+) m/z 278,0(M+1).

25 El segundo enantiómero que se eluyó fue (3R)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, que se obtuvo como un sólido incoloro con un 60% de recuperación (0,423 g): p.f. 256-257 °C (metanol); 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 (brs, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,09 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,52-4,43 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 178,7, 131,0, 160,6, 141,8, 133,0, 128,6, 123,8, 122,3, 120,8, 119,7, 119,0, 109,7, 92,4, 79,9, 72,1, 57,3, 28,4; MS (ES+) m/z 278,0 (M + 1).

EJEMPLO 1.11

Preparación de (R)-3,7-dihidro-2H-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona y (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



30 Se disolvió 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,14 g) en dimetilsulfoxida caliente (0,4 mL). Se agregaron acetonitrilo (0,4 mL) y éter metil terc-butílico (2,2 mL) y la mezcla se sub-micron filtró. La mezcla se inyectó en un sistema de autopurificación Waters LC/MS (Waters Inc., Milford, MA) equipado con a CHIRALPAK-IA (Chiral Technologies, Inc., West Chéster, PA) columna HPLC (30 mm i.d. × 250 mm largo, 20 μm diámetro de partícula) y se eluyó durante un tiempo de ejecución de 60 min con éter metil terc-butílico/acetonitrilo (98/2) a una tasa de flujo of 30 mL/min con detección UV a 254 nm. Después de la resolución, las fracciones apropiadas se concentraron a sequedad al vacío y el sólido resultante se trituró con agua (30 mL), recogió mediante filtración al vacío y se secó bajo alto vacío.

40 El primer enantiómero que se eluyó fue (R)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, que se obtuvo como un sólido incoloro; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,57 (s, 1H), 7,24 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,73

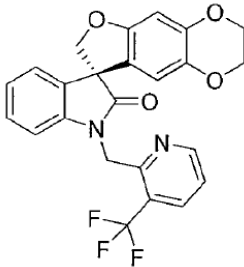
(d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,20-4,15 (m, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H); MS (ES+) m/z 296,0 ($M + 1$); $[\alpha]_D -36.61$ (c 1,0, DMSO).

El segundo enantiómero que se eluyó fue (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona; que se obtuvo como un sólido incoloro; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1 H), 7,24 (ddd, $J = 7,7$, 7,7, 1,0 Hz, 1 H), 7,09 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 6,96 (dd, $J = 7,5$, 7,5 Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 4,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,20-4,15 (m, 2H), 4,12-4,07 (m, 2H); MS (ES+) m/z 296,0 ($M + 1$); $[\alpha]_D +36.65$ (c 1,0, DMSO).

EJEMPLO 1.12

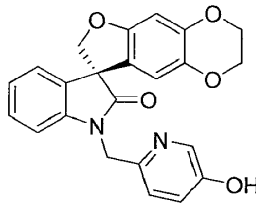
Síntesis de (8S)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

A una mezcla de hidrocloreuro de (3-(trifluoroetil)piridin-2-il)metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (5,0 g, 23.14 mmol) y cloruro de tionilo (5,0 g, 23.14 mmol) se agregó *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida. A la solución anterior se agregaron (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (5,45 g, 15.98 mmol), carbonato de cesio (16.3 g, 16.3 mmol) y yoduro de potasio (1,0 g, 6,6 mmol) y la reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó bajo presión reducida durante 2.5 h. La mezcla de reacción se trató con agua (50 mL), se secó bajo presión reducida y el residuo se trató con agua (50 mL), se secó bajo presión reducida y se filtró. El residuo se filtró y se lavó con agua (50 mL), se secó bajo presión reducida y se filtró. El residuo se filtró para proporcionar (8S)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (5,45 g, 75%) como un sólido incoloro: p.f. 164-165 °C (metanol); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 8,20 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,51 (dd, $J = 7,7$, 5,0 Hz, 1 H), 7,23-6,82 (m, 4H), 6,47 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,21 (ABq, 2H), 4,73 (ABq, 2H), 4,18-4,04 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 177,5, 155,0, 152,9, 152,8, 144,5, 143,3, 138,2, 135,5, 135,4, 132,4, 129,1, 126,1, 124,1, 123,9, 123,7, 123,4, 123,3, 122,8, 122,5, 122,0, 112,2, 109,4, 99,0, 79,6, 64,6, 64,0, 57,7, 42,4, 42,3; MS (ES+) m/z 454.9.



EJEMPLO 1.13

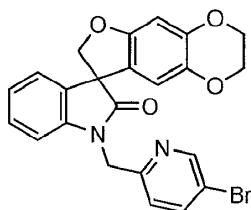
Síntesis de (8S)-1'-[[5-(5-hidroxipiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una mezcla de (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,3 g, 4,4 mmol), (5-(benciloxi)piridin-2-il)metanol (1,23 g, 5,72 mmol) y tributilfosfina (1,26 g, 6,23 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL) a 0 °C se agregó azodicarboxilato de dietilo (1,15 g, 6,62 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (150 mL), se lavó con ácido clorhídrico 1M en agua (3 x 30 mL), se secó con hidróxido de sodio 1M en agua (3 x 30 mL), sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se sometió a sonicación con metanol (30 mL), y el sólido producto se filtró para proporcionar (8S)-1'-[[5-(benciloxi)piridina-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,54 g, 87%). A una mezcla de (8S)-1'-[[5-(benciloxi)piridina-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,54 g, 3,12 mmol) y formato de amonio (1,0 g, 15,86 mmol) en metanol (50 mL) se agregó paladio 10% sobre carbono (0,5 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna con diclorometano-metanol (20:1 - 10:1) para proporcionar (8S)-1'-[[5-(5-hidroxipiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,93 g, 50%) como un sólido incoloro: p.f. 256-258 °C (cloroformo - hexano); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1 H), 7,96 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,23-6,85 (m, 6H), 6,45 (s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 4,97 (ABq, 2H), 4,79 (ABq, 2H), 4,08-3,91 (m, 2H), 3,78-3,56 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ 178,4, 155,3, 152,9, 145,7, 144,6, 142,2, 138,3, 137,3, 132,1, 128,8, 124,3, 124,0, 123,7, 122,5, 120,5, 111,7, 109,5, 99,4, 79,7, 64,4, 63,4, 58,2, 44,9; MS (ES+) m/z 402,8 ($M + 1$).

EJEMPLO 1.14

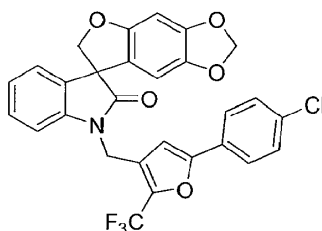
Síntesis de 1'-[(5-bromopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g] [1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona:



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1.2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (5-bromopiridin-2-il)metanol en lugar de 3-piridinametanol, se obtuvo 1'-[(5-bromopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g] [1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (32%) como un sólido incoloro: p.f. 201-202 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,24-7.16 (m, 3H), 7,04 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 5,15 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,91 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 4,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,22-4,11 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 155,3, 154,1, 150,6, 144,7, 141,9, 139,7, 138,3, 132,2, 128,9, 123,9, 123,6, 123,1, 121,0, 119,9, 111,6, 109,4, 99,4, 80,1, 64,5, 63,9, 58,1, 45,5; MS (ES+) *m/z* 465,1 (M + 1), 467,1 (M + 1).

EJEMPLO 1.15

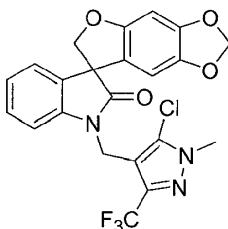
Síntesis de 1'-[[5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)furan-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1.6 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)furan-3-il)metanol en lugar de (3-isopropilisoxazol-5-il)metanol, se obtuvo 1'-[[5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)furan-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (35%) como un sólido incoloro: p.f. 114-116 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,28 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,06 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,87 (s, 2H), 4,96 (ABq, 2H), 4,82, (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 156,0, 155,2, 149,1, 142,4, 141,4, 137,7, 135,1, 131,9, 129,2, 129,1, 127,8, 127,1, 125,9, 124,7, 124,2, 123,9, 121,6, 119,2, 113,9, 108,6, 106,6, 102,8, 101,6, 93,8, 80,3, 58,2, 34,4; MS (ES+) *m/z* 540,3 (M + 1), 542,3 (M + 1).

EJEMPLO 1.16

- 25 Síntesis de 1'-[[5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

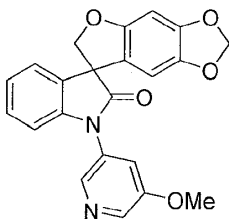


- 30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1.6 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metanol (Nakatani et al., EP 2002/743670) en lugar de (3-isopropilisoxazol-5-il)metanol, se obtuvo 1'-[[5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (70%) como un sólido incoloro: p.f. 180-182 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7.12 (m, 2H), 7,03 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,84 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,75 (ABq, 2H), 3,86 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 156,2, 148,9, 142,4, 141,6, 139,6 (q, *J* = 37,9 Hz), 132,0, 128,9, 128,7, 124,1, 123,6, 122,7, 119,0, 110,6, 108,9, 103,4, 101,5, 93,6, 80,9, 58,2, 37,2, 33,5; MS (ES+) *m/z* 478,3 (M + 1), 480,3 (M+1).

35

EJEMPLO 1.17

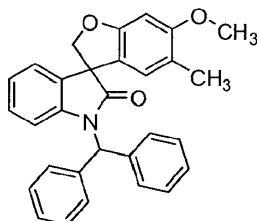
Síntesis de 1'-(5-metoxipiridin-3-il)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Un tubo de presión de 10 mL se cargó con espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,28 g, 1,0 mmol), 3-bromo-5-metoxipiridina (0,26 g, 1,4 mmol), acetato de palladio (II) (0,038 g, 0,2 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xantena (0,14 g, 0,24 mmol), carbonato de cesio (0,46 g, 1,4 mmol) y 1,4-dioxano (1,2 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 25 min bajo irradiación de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL) y se filtró a través una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna se eluyó con un gradiente de 0% a 15% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-(5-metoxipiridin-3-il)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,097 g, 25%) como un sólido marrón: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 7,39-7,34 (m, 1 H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,18-7,09 (m, 1 H), 6,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 5,88 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,89 (ABq, 2H), 3,90 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,0, 156,3, 156,0, 149,1, 142,5, 141,9, 138,9, 137,3, 131,9, 129,1, 129,0, 128,2, 124,5, 119,2, 118,5, 109,6, 103,0, 101,6, 93,7, 80,7, 58,5, 56,0; MS (ES⁺) *m/z* 389,3 (M + 1).

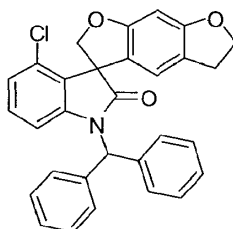
EJEMPLO 2

Síntesis de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 A una mezcla de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (10,6 g, 24,4 mmol) y carbonato de cesio (23,8 g, 73,1 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se agregó cloroyodometano (6,35 g, 36,6 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, posteriormente se filtró a través una almohadilla de sílice y se lavó con tetrahidrofurano (500 mL). El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se recrystalizó a partir de éter dietílico (20 mL) para proporcionar 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (7,9 g, 72 %) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,27 (m, 10H), 7,15 (dd, *J* = 7,1, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,05-6,92 (m, 2H), 6,55-6,49 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,86 (ABq, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 160,2, 159,2, 141,8, 137,8, 137,4, 132,9, 128,70, 128,66, 128,48, 128,46, 128,2, 128,0, 127,9, 124,2, 123,8, 123,1, 119,6, 112,2, 93,8, 80,4, 58,7, 57,7, 55,6, 16,1; MS (ES⁺) *m/z* 448,3 (M + 1).

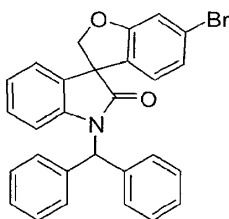
EJEMPLO 2.1

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

35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4'-cloro-1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 4'-cloro-1'-(difenilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (49%) como un sólido incoloro: MS (ES⁺) *m/z* 479,9 (M + 1).

EJEMPLO 2.2

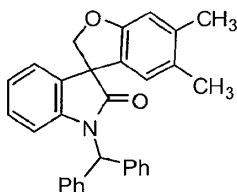
Síntesis de 6-bromo-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 A una solución agitada de 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (10.1 g, 22,6 mmol) y carbonato de cesio (22.1 g, 67,8 mmol) en tetrahidrofurano (100,0 mL) se agregó cloroyodometano (5,88 g, 33,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, posteriormente se filtró a través una almohadilla de gel de sílice seguido de lavados de tetrahidrofurano (500,0 mL). El filtrado se concentró al vacío a sequedad, y se recristalizó a partir de éter dietílico (20,0 mL) en un baño de agua Branson ultrasónico de banco superior para proporcionar 6-bromo-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (7,3 g, 67%) como un sólido incoloro:
- 10 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,25 (m, 10H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,07-6,90 (m, 4H), 6,56-6,49 (m, 2H), 5,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 9,1 Hz, 1H); MS (ES+) m/z 482,1 (M + 1), 484,0 (M + 1).

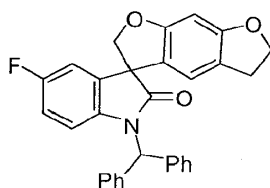
EJEMPLO 2.3

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



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-hidroxi-3-(2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-5,6-dimetilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (54%) como un sólido incoloro: p.f. 193-195 °C (acetato de etilo/hexanos); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,32 (m, 10H), 7,14-6,92 (m, 4H), 6,75-6,78 (m, 1H), 6,55-6,50 (m, 1H), 6,37-6,31 (m, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 177,9, 159,0, 141,7, 138,4, 137,7, 137,4, 132,8, 129,4, 128,6, 128,4, 128,1, 127,9, 127,8, 126,3, 123,8, 123,0, 112,2, 111,4, 79,7, 58,7, 57,8, 20,3, 19,3; MS (ES+) m/z 432,3 (M + 1).
- 20

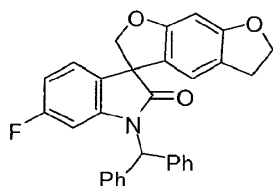
EJEMPLO 2.4

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

- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-5-fluoro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-5'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (71%) como un sólido incoloro: p.f. 228-229 °C (acetato de etilo/hexanos); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,25 (m, 10H), 7,06 (s, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,72-6,65 (m, 1H), 6,42-6,38 (m, 3H), 4,83 (ABq, 2H), 4,53 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,02-2,97 (m, 2H); MS (ES+) m/z 464,1 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 2.5

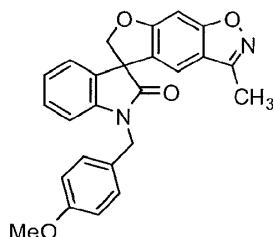
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-6'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-6-fluoro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-6'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (87%) como un sólido incoloro: p.f. 194-196 °C (metanol); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,25 (m, 10H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,67-6,61 (m, 1H), 6,40-6,39 (m, 2H), 6,23-6,19 (m, 1H), 4,81 (ABq, 2H), 4,53 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 2,99 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 463,8 (M + 1).

10 EJEMPLO 2.6

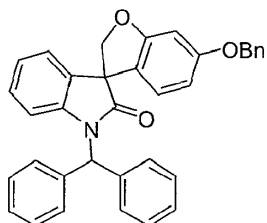
Síntesis de 1'-(4-metoxibencil)-3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(6-hidroxi-3-metil-1,2-bencisoxazol-5-il)-1-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo (95%) como un sólido incoloro: p.f. 138-139 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,21-7,18 (m, 1 H), 7,11-7,09 (m, 1 H), 6,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 5,16-4,79 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 2,45 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 412,9 (M + 1).

20 EJEMPLO 2.7

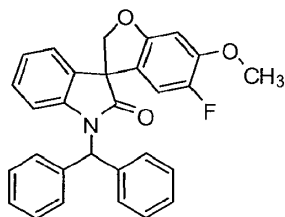
Síntesis de 1'-benzhidril-6-(benciloxi)-2*H*-espiro[benzofuran-3,3'-indolin]-2'-ona



- 25 A una solución agitada de 3-[4-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (7,4 g, 14,8 mmol), cloroyodometano (2,7 mL, 37,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 mL) se agregó carbonato de cesio (15,4 g, 47,4 mmol) bajo argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, posteriormente se filtró a través una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos, 1/5) seguido de tratamiento con éter dietílico/hexanos para proporcionar 1'-benzhidril-6-(benciloxi)-2*H*-espiro[benzofuran-3,3'-indolin]-2'-ona (4,1 g, 55%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,25 (m, 15H), 7,16-7,09 (m, 1H), 7,07-6,90 (m, 3H), 6,62-6,38 (m, 4H), 5,03-4,90 (m, 3H), 4,73 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); MS (ES+) *m/z* 510,1 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 2.8

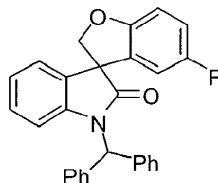
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-2-hidroxi-4-metoxifenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (73%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 43-7.22 (m, 10H), 7,16-7.09 (m, 1H), 7,06-6,92 (m, 3H), 6,60 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 6,54-6,48 (m, 1 H), 6,37 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 4,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 3,85 (s, 3H); MS (ES+) m/z 452,1 (M + 1).

10 EJEMPLO 2.9

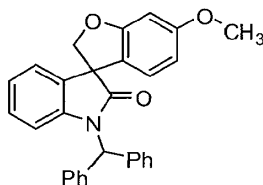
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5-fluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-5-fluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (56%) como un sólido incoloro: p.f. 182-184 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7.25 (m, 10H), 7,17-7.10 (m, 1H), 7,07-6,84 (m, 5H), 6,56-6,49 (m, 1 H), 6,39-6,32 (m, 1 H), 5,01 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,74 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 177,0, 159,3, 156,8, 156,1, 141,7, 137,5, 137,2, 131,9, 130,3, 130,2, 128,8, 128,7, 128,6, 128,4, 128,3, 128,1, 127,9, 123,8, 123,3, 116,5, 116,1, 112,4, 110,9, 110,8, 110,6, 110,2, 80,3, 58,8,58,0; MS (ES+) m/z 444,0 (M + 23).

20 EJEMPLO 2.10

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

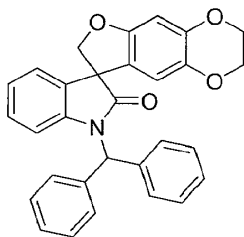


25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (74%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7.27 (m, 10 H), 7,16-6,92 (m, 4H), 6,59-6,49 (m, 3H), 6,37 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1 H), 5,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,75 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 3,77 (s, 3H); MS (ES+) m/z 434,3 (M + 1), 456,3 (M + 23).

30

EJEMPLO 2.11

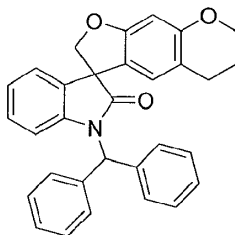
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (68%) como un sólido incoloro: p.f. 183-185 °C (metanol); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,28 (m, 10H), 7,15 (dd, *J* = 6,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,04-6,93 (m, 2H), 6,52-6,48 (m, 2H), 6,21 (s, 1 H), 4,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,69 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,22-4,17 (m, 2H), 4,15-4,10 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 155,3, 144,7, 141,8, 138,4, 137,7, 137,5, 132,6, 128,83, 128,75, 128,5, 128,44, 128,36, 128,02, 127,98, 123,9, 123,2, 121,5, 112,3, 111,6, 99,5, 80,4, 64,6, 64,0, 58,8, 57,9; MS (ES+) *m/z* 462,3 (M + 1).

EJEMPLO 2.12

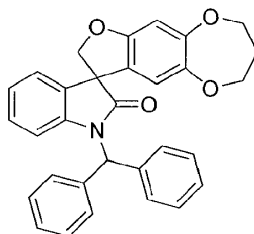
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-6,7-dihidro-5*H*-espiro[furo[3,2-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-6,7-dihidro-5*H*-espiro[furo[3,2-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (70%) como un sólido blancuzco: p.f. 208-211 °C (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,29 (m, 10H), 7,16 (dd, *J* = 6,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 7,05-6,94 (m, 2H), 6,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,41 (s, 1H), 6,28 (s, 1 H), 4,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,11 (dd, *J* = 5,1, 5,1 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 160,1, 156,3, 141,8, 137,9, 137,5, 132,9, 128,75, 128,73, 128,53, 128,52, 128,2, 128,00, 127,96, 132,9, 132,8, 123,2, 121,3, 115,2, 112,3, 98,9, 80,3, 66,6, 58,8, 57,5, 24,8, 22,3; MS (ES+) *m/z* 460,1 (M + 1).

EJEMPLO 2.13

- 25 Síntesis de 1'-(difenilmetil)-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-h][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona

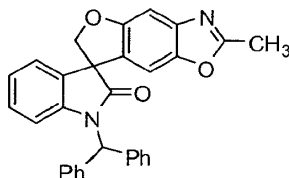


- 30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(8-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzo-dioxepin-7-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-h][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona (75%) como un sólido rosado pálido: p.f. 165-168 °C (acetato de etilo/metanol); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,28 (m, 10H), 7,15 (dd, *J* = 7,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,04-6,94 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,50 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 4,16-4,03 (m, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 2,24-2,01 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7,

156,9, 153,1, 146,4, 141,8, 137,7, 137,6, 132,5, 128,9, 128,8, 128,6, 128,44, 128,41, 128,0, 124,0, 123,4, 123,2, 116,1, 112,3, 103,6, 80,7, 70,92, 70,88, 58,8, 57,8, 32,3; MS (ES+) m/z 476,1 (M + 1).

EJEMPLO 2.14

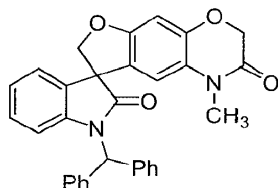
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-2-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2-metil-1,3-benzoxazol-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-2-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (68%) como un sólido incoloro: p.f. 240-242 °C (diclorometano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,45-7,29 (m, 9H), 7,11-6,97 (m, 4H), 6,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 5,41 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 2,47 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175,1, 164,5, 151,3, 146,2, 143,7, 138,6, 138,0, 137,3, 129,9, 129,8, 129,0, 128,9, 128,8, 128,3, 128,0, 127,7, 124,6, 122,8, 114,0, 112,7, 111,8, 110,7, 88,7, 75,8, 58,6, 14,8; MS (ES+) m/z 497,1 (M + 39).

EJEMPLO 2.15

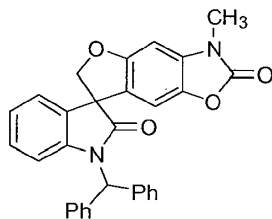
15 Síntesis de 1'-(difenilmetil)-1-metil-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-7-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-1-metil-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona (32%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,47-7,23 (m, 11H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,72 (s, 1 H), 6,64 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 4,93 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4,82 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4,57 (s, 2H), 3,01 (s, 3H); MS (ES+) m/z 489,0 (M + 1).

EJEMPLO 2.16

25 Síntesis de 1'-(difenilmetil)-3-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona

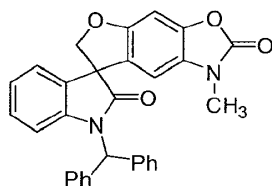


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-5-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-3-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona (40%) como un sólido incoloro: p.f. 228-229 °C (acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,28 (m, 10H), 7,15-6,96 (m, 4H), 6,60 (s, 1 H), 6,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,44 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 157,7, 155,3, 142,0, 137,7, 137,4, 137,2, 133,2, 132,1, 129,0, 128,9, 128,6, 128,5, 128,3, 128,2, 124,0, 123,5, 122,6, 112,6, 105,4, 92,0, 80,6, 59,1, 58,0, 28,5; MS (ES+) m/z 475,1 (M + 1).

35

EJEMPLO 2.17

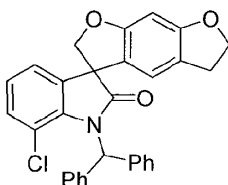
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-1-metilespiro[furo[3,2-f][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1*H*,1'*H*)-diona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-6-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-1-metilespiro[furo[3,2-f][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1*H*,1'*H*)-diona (65%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,47-7,28 (m, 11H), 7,18-7,11 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,89 (s, 1 H), 6,64 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 4,92 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 475,0 (M + 1).

10 EJEMPLO 2.18

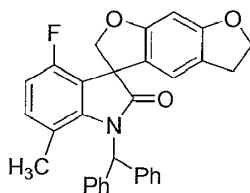
Síntesis de 7'-cloro-1'-(difenilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 7-cloro-1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 7'-cloro-1'-(difenilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (80%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,45-7,06 (m, 14H), 6,38-6,32 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,48 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,94 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H).

EJEMPLO 2.19

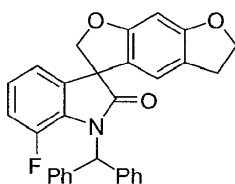
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-4'-fluoro-7'-metil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-7-fluoro-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-4'-fluoro-7'-metil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (89%) como un sólido incoloro: p.f. 81-82 °C (hexanos/acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,44-7,23 (m, 10H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,94 (br s, 1 H), 6,85-6,78 (m, 1H), 6,45 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 4,83 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 4,69 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 4,52-4,50 (m, 2H), 3,08-2,86 (m, 2H), 2,33 (br s, 3H); *m/z* 477,9 (M + 1).

EJEMPLO 2.20

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

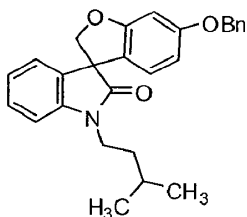


30

5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 7-fluoro-1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-7'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (70%) como un sólido incoloro: p.f. 183-184 °C (hexanos/acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.45-7.22 (m, 10H), 7,13-7.05 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,44-6,43 (m, 2H), 4,91 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 4,80 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 4,51 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 2,97 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 463,9 (M + 1).

EJEMPLO 2.21

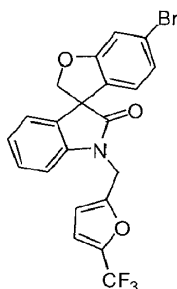
Síntesis de 6-(benciloxi)-1'-(3-metilbutil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-[4-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(3-metilbutil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 6-(benciloxi)-1'-(3-metilbutil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (67%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.28 (m, 7H), 7,14-7.12 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,59-6,55 (m, 1H), 6,44-6,30 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,79 (ABq, 2H), 3,87-3,64 (m, 2H), 1,71-1,56 (m, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H); MS (ES+) *m/z* 414,3 (M + 1).

EJEMPLO 2.22

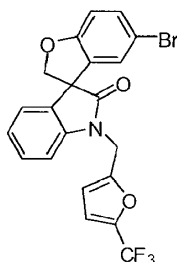
Síntesis de 6-bromo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2*H*-espiro[benzofuran-3,3'-indolin]-2'-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(4-bromo-2-hidroxifenil)-1-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolin-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 6-bromo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2*H*-espiro[benzofuran-3,3'-indolin]-2'-ona (78%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (ddd, *J* = 7,9, 7,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,16-7.03 (m, 3H), 6,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,93 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 6,77-6,71 (m, 1 H), 6,53 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,42-6,37 (m, 1 H), 5,06 (d, *J* = 16,1 Hz, 1 H), 4,97 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4,86 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,5, 161,5, 151,8, 141,4, 131,6, 129,3, 128,0, 124,5 (d), 124,0, 114,2, 112,6 (d), 109,2 (d), 80,1, 57,5, 36,9; MS (ES+) *m/z* 463,9 (M + 1), 465,9 (M + 1).

EJEMPLO 2.23

Síntesis de 5-bromo-1'-(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2*H*-espiro[benzofuran-3,3'-indolin]-2'-ona

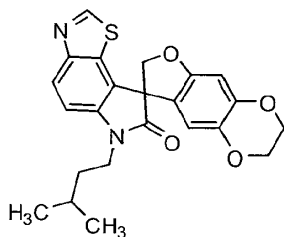


30

5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(5-bromo-2-hidroxifenil)-1-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)indolin-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 5-bromo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2*H*-espiro[benzofuran-3,3'-indolin]-2'-ona (78%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,27 (m, 2H), 7,17-6,98 (m, 3H), 6,8 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,78-6,72 (m, 2H), 6,39 (d, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 5,07-5,87 (m, 3H), 4,69 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H); MS (ES+) *m/z* 463,9 (M + 1), 465,9 (M + 1).

EJEMPLO 2.24

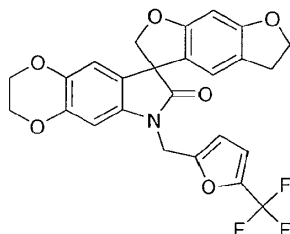
Síntesis de 6'-isopentil-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,8'-tiazolo[5,4-*e*]indol]-7'(6'*H*)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 8-(7-hidroxi-2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-6-isopentil-6*H*-tiazolo[5,4-*e*]indol-7(8*H*)-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 6'-isopentil-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,8'-tiazolo[5,4-*e*]indol]-7'(6'*H*)-ona (17%) como un sólido incoloro: p.f. 169-171 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,84 (ABq, 2H), 4,30-4,17 (m, 2H), 4,17-4,08 (m, 2H), 4,03-3,89 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 1H), 1,91-1,51 (m, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H); MS (ES+) *m/z* 423,1 (M + 1).

EJEMPLO 2.25

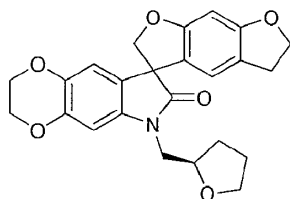
Síntesis de 6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2,3,5',6'-tetrahidro-2*H*-espiro[[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-8,3'-benzofuro[6,5-*b*]furan]-7(6*H*)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 8-(6-hidroxi-2,3-dihidrobencofuran-5-il)-6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6,8-dihidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7(3*H*)-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2,3,5',6'-tetrahidro-2*H*-espiro[[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-8,3'-benzofuro[6,5-*b*]furan]-7(6*H*)-ona (42%) como un sólido incoloro: p.f. 189-191 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,77-6,73 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,52-6,45 (m, 2H), 6,43-6,36 (m, 2H), 4,91 (ABq, 2H), 4,77 (ABq, 2H), 4,53 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,27-4,14 (m, 4H), 3,10-2,90 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 161,8, 161,0, 151,9, 143,9, 140,1, 135,2, 124,9, 120,2, 120,0, 118,8, 113,6, 112,6 (d, *J* = 2,8 Hz, 1C), 109,2, 98,8, 93,1, 80,4, 72,4, 64,6, 64,0, 57,5, 37,0, 28,9; MS (ES+) *m/z* 485,9 (M + 1).

EJEMPLO 2.26

Síntesis de 6-(((*R*)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-2,3,5',6'-tetrahidro-2*H*-espiro[[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-8,3'-benzofuro[6,5-*b*]furan]-7(6*H*)-ona

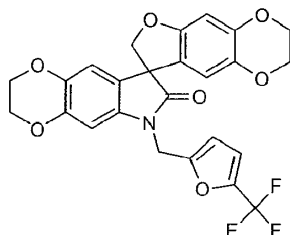


35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 8-(6-hidroxi-2,3-dihidrobencofuran-5-il)-6-(((*R*)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-6,8-dihidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-

7(3*H*)-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 6-(((*R*)-tetrahydrofurano-2-il)metil)-2,3,5',6'-tetrahidro-2'*H*-espiro[[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-8,3'-benzofuro[6,5-*b*]furan]-7(6*H*)-ona (39%) como un sólido incoloro: p.f. 220-225 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.65 (s, 1H), 6.64-6.60 (m, 1H), 6.51-6.46 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.72 (dd, *J* = 84,4, 8,9 Hz, 2H), 4.51 (dd, *J* = 8,6, 8,6 Hz, 2H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.19-4.13 (m, 2H), 3.94-3.82 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 1H), 2.98 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 1H); MS (ES+) *m/z* 421,9 (M + 1).

EJEMPLO 2.27

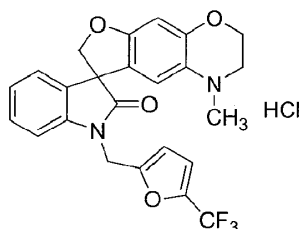
Síntesis de 6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2,3,3',7'-tetrahidro-2'*H*-espiro[[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-8,8'-benzofuro[5,6-*b*]1,4]dioxin]-7(6*H*)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 8-(7-hidroxi-2,3-dihidrobenczo[*b*]1,4]dioxin-6-il)-6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-6,8-dihidro-2*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7(3*H*)-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2,3,3',7'-tetrahidro-2'*H*-espiro[[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-8,8'-benzofuro[5,6-*b*]1,4]dioxin]-7(6*H*)-ona (76%) como un sólido incoloro: p.f. 176-178 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.75-6.67 (m, 2H), 6.49-6.43 (m, 2H), 6.37-6.31 (m, 1H), 6.22-6.16 (m, 1H), 4.87 (ABq, 2H), 4.69 (ABq, 2H), 4.26-4.04 (m, 8H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 155,0, 152,0, 151,9, 144,6, 144,0, 140,1, 138,3, 135,2, 124,3, 120,9, 113,7, 112,6, 112,6, 111,5, 109,1, 99,3, 98,9, 80,0, 64,6, 64,5, 64,0, 63,9, 57,8, 37,0; MS (ES+) *m/z* 501,9 (M + 1).

EJEMPLO 2.28

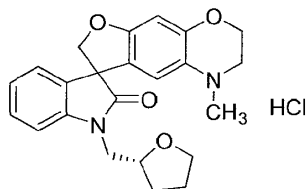
20 Síntesis de hidrocloreto de 1-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidro-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*]1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando sal de 3-(7-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona trifluoro acetato en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidro-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*]1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona. A una suspensión de 1-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidro-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*]1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,59 g, 1,3 mmol) en metanol (8,5 mL) se agregó ácido clorhídrico 4M en 1,4-dioxano (1,5 mL, 6,0 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 35 min. El solvente se eliminó y el residuo se secó bajo presión reducida. El residuo se precipitó mediante la adición de hexanos, se sometió a sonicación y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Este proceso se repitió varias veces, hasta que todo el sólido formó una suspensión fina en hexanos. El material se recogió por filtración y se secó al aire para proporcionar hidrocloreto de 1-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidro-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*]1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,60 g, 94%) como un polvo gris pálido: p.f. 105 °C (dec.) (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.33 (ddd, *J* = 7,8, 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7.22-7.17 (m, 3H), 7.07 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.25-6.19 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4.33-4.22 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.68 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,4, 157,2, 153,2, 147,9, 141,9, 139,6 (q, *J* = 42,0 Hz), 131,3, 129,0, 123,9, 123,4, 121,5, 119,0 (q, *J* = 267 Hz), 114,2 (q, *J* = 2,8 Hz), 112,4, 109,9, 109,3, 98,8, 79,9, 62,7, 57,1, 48,8, 48,6, 41,5, 36,6; MS (ES+) *m/z* 457,1 (M + 1); Anal. calculada para C₂₄H₁₉FN₂O₄·HCl: C, 58,49; H, 4,09; N, 5,68; Encontrados: C, 58,85; H, 3,74; N, 5,37.

EJEMPLO 2.29

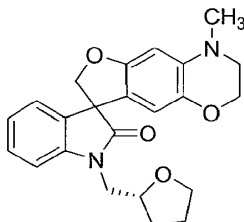
Síntesis de hidrocloruro de 1-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidro-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando trifluoroacetato de 3-(7-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-il)-1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidro-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (72%) como un sólido incoloro. Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.28 y realizando variaciones
- 10 sin gran importancia utilizando 1-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidro-1*H*-espiro[furo-[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 1-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidro-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo hidrocloruro de 1-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidro-1*H*-espiro[furo-[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (83%) como un sólido incoloro: p.f. >135 °C (dec.) (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) (diastereómeros) δ 7,83 (br s, 1 H), 7,36-7,29 (m, 1 H), 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,07-7,00 (m, 1 H), 6,51 (br s, 1 H), 6,44, 6,40 (br s, 1 H), 4,82-4,59 (m, 2H), 4,38-4,26 (m, 2H), 4,25-4,14 (m, 1 H), 3,87-3,69 (m, 3H), 3,66-3,59 (m, 1 H), 3,36-3,24 (m, 2H), 2,78, 2,75 (br s, 3H), 2,02-1,72 (m, 3H), 1,68-1,55 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (diastereómeros) δ 176,8, 158,2, 157,8, 148,3, 143,1, 142,9, 131,5, 131,2, 128,9, 128,8, 123,6, 123,5, 122,9, 122,3, 114,0, 113,3, 109,9, 109,8, 98,9, 79,9, 79,8, 75,7, 75,6, 67,3, 62,3, 57,0, 48,9, 43,9, 43,7, 42,3, 42,1, 28,7, 28,5, 25,2, 25,1; MS (ES+) *m/z* 393,1 (M + 1).

20 EJEMPLO 2.30

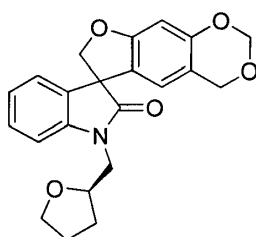
Síntesis de 4-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando trifluoroacetato de 3-(6-hidroxi-4-metil-3,4-dihidro-2*H*-1,4-benzoxazin-7-il)-1-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 4-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (62%) como un sólido amarillo claro: p.f. 138-140 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 7,26 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,16-6,99 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 6,122, 6,117 (s, 1H), 4,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,31-4,21 (m, 1 H), 4,13 (dd, *J* = 4,5, 4,5 Hz, 2H), 3,99-3,66 (m, 4H), 3,23 (dd, *J* = 4,5, 4,2 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,07-1,83 (m, 3H), 1,81-1,67 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 178,5, 178,3, 156,1, 143,1, 142,9, 139,0, 137,8, 132,7, 132,6, 128,7, 128,6, 123,84, 123,76, 123,2, 116,41, 116,35, 110,26, 110,22, 109,7, 109,4, 94,4, 80,2, 80,1, 77,3, 76,8, 68,38, 68,35, 64,5, 58,3, 49,2, 44,64, 44,58, 39,0, 29,4, 29,0, 25,9, 25,7; MS (ES+) *m/z* 393,0 (M+1).

35 EJEMPLO 2.31

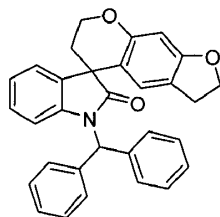
Síntesis de 1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-4*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,3]benzodioxina-6,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(7-hidroxi-4*H*-1,3-benzodioxin-6-il)-1-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-4*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,3]benzodioxina-6,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (3%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-6,99 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 6,30 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 5,15 (ABq, 2H), 4,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,71-4,61 (m, 3H), 4,30-4,20 (m, 1 H), 3,96-3,64 (m, 4H), 2,10-1,60 (m, 4H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 177,8, 177,8, 160,5, 160,5, 153,9, 142,8, 142,7, 132,3, 132,2, 128,8 (2C), 123,6, 123,3, 122,4, 122,3, 119,6 (2C), 113,9, 109,6, 109,5, 99,2, 91,2, 80,3, 76,9, 68,2, 68,1, 66,2, 57,5 (2C), 44,7, 44,6, 29,2, 29,0, 25,6, 25,5; MS (ES+) *m/z* 379,9 (M + 1), 401,8 (M + 23).

10 REFERENCIA EJEMPLO 2.32

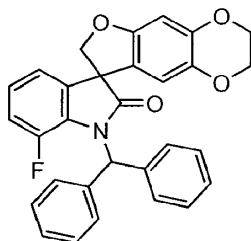
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-2,3,6,7-tetrahydroespiro[furo[3,2-*g*]cromeno-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Una suspensión de 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (5,1 g, 11,8 mmol), 1,2-dibromoetano (4,7 g, 25,0 mmol) y carbonato de cesio (24,4 g, 75,0 mmol) en tetrahydrofurano (200 mL) se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 16 h y a 50 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna con diclorometano/metanol (100 /1-20/1) para proporcionar 1'-(difenilmetil)-2,3,6,7-tetrahydroespiro[furo[3,2-*g*]cromeno-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2.11 g, 39%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 459,8 (M + 1).

EJEMPLO 2.33

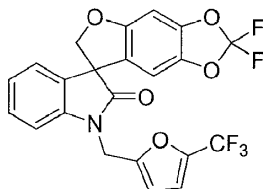
20 Síntesis de 1'-(difenilmetil)-7'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-7-fluoro-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-7'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (55%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 479,9 (M + 1).

EJEMPLO 2.34

Síntesis de 2,2-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



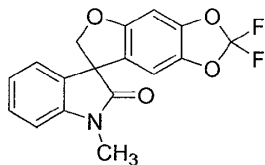
30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(2,2-difluoro-6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 2,2-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (55%) como un sólido blancuzco: p.f. 59-60 °C (recristalización a partir del derretido); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.30 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,79-6,74 (m, 1 H), 6,72 (s, 1H), 6,44-6,40 (m, 1H), 6,36 (s, 1 H), 5,12-4,83 (m, 3H), 4,73 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,7, 157,0, 151,8, 144,7, 142,2,

35

141,7, 141,5, 138,5, 135,4, 132,0, 131,4, 129,6, 128,6, 124,2, 122,4, 120,7, 117,1, 112,8, 109,6, 109,3, 104,6, 94,4, 80,6, 58,0, 37,1; MS (ES+) m/z 465,7 (M + 1).

EJEMPLO 2.35

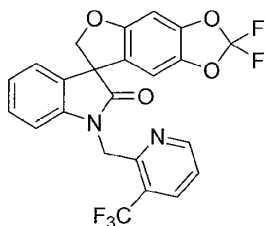
Síntesis de 2,2-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(2,2-difluoro-6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-metil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 2,2-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (10%) como un sólido amarillo claro: p.f. 176-178 °C (hexanos/acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,32 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,40 (s, 1 H), 4,96 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 3,29 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,0, 157,1, 144,7, 143,1, 138,4, 132,0, 131,7, 129,5, 124,0, 123-8, 122,5, 108,7, 104,8, 94,4, 80,8, 58,2, 26,9; MS (ES+) m/z 331,9 (M + 1).

EJEMPLO 2.36

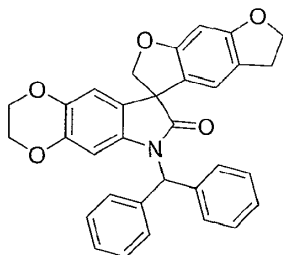
15 Síntesis de 2,2-difluoro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(2,2-difluoro-6-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 2,2-difluoro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (23%) como un sólido incoloro: p.f. 200-201 °C (éter/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, acetona-*d*₆) δ 8,75 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,62-7,55 (m, 1 H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,10-6,84 (m, 4H), 5,42 (d, *J* = 17,4 Hz, 1 H), 5,22 (d, *J* = 17,4 Hz, 1 H), 5,01 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,91 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, acetona-*d*₆) δ 177,6, 158,1, 153,5, 153,4, 144,9, 144,0, 138,6, 135,7, 132,8, 129,9, 126,9, 125,3, 124,9, 124,6, 124,0, 123,7, 123,3, 109,9, 106,6, 98,4, 81,3, 58,7, 42,9; MS (ES+) m/z 477,0 (M + 1).

EJEMPLO 2.37

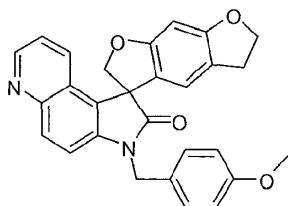
Síntesis de 6'-(difenilmetil)-2',3',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,8'-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol]-7'(6'*H*)-ona



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-(difenilmetil)-8-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,3,6,8-tetrahidro-7*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 6'-(difenilmetil)-2',3',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,8'-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol]-7'(6'*H*)-ona (67%) como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 504,0 (M + 1).

EJEMPLO 2.38

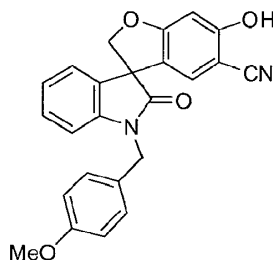
Síntesis de 3'-(4-metoxibencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,1'-pirrolo[3,2-*f*]quinolin]-2'(3'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-3-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[3,2-*f*]quinolin-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 3'-(4-metoxibencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,1'-pirrolo[3,2-*f*]quinolin]-2'(3'*H*)-ona (9%) como un sólido amarillo: p.f. 169-170 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1 H), 8,10 (m, 1H), 7,92 (m, 1 H), 7,43-7.28 (m, 4H), 6,92-6,86 (m, 2H), 6,51 (s, 1 H), 6,44 (s, 1H), 5,17-5.06 (m, 2H), 4,97-4,88 (m, 2H), 4,58-4,49 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,09-2,82 (m, 2H);
- 10 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179,1, 162,2, 161,0, 159,3, 148,0, 144,6, 140,2, 130,9, 128,8, 127,8, 127,6, 124,8, 122,4, 120,4, 119,8, 118,9, 114,4, 113,9, 93,4, 79,6, 72,4, 58,5, 55,3, 43,9, 29,0; MS (ES+) *m/z* 451,0 (M + 1).

EJEMPLO 2.39

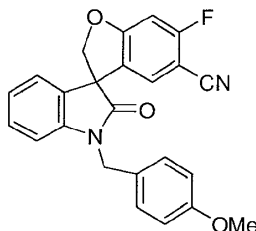
Síntesis de 6-hidroxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo



- 15 A una solución agitada de 2,4-dihidroxi-5-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzocarbonitrilo (9.40 g, 24,3 mmol) y cloroyodometano (4,40 mL, 60,4 mmol) en tetrahidrofurano (250 mL) se agregó carbonato de cesio (23.8 g, 73,0 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se agregó ácido clorhídrico 5% p/v. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo para proporcionar 6-hidroxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (2.57 g, 26%): p.f. 112-114 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.32 (s, 1H), 7,29-7.16 (m, 4H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 4,93-4,77 (m, 4H), 3,68 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 398,8 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 2.40

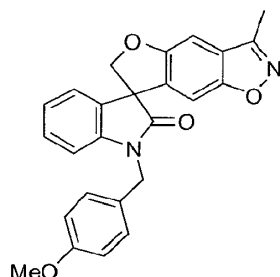
- 25 Síntesis de 6-fluoro-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo



- 30 A una solución agitada de 2-fluoro-4-hidroxi-5-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzocarbonitrilo (10.50 g, 27.03 mmol) y cloroyodometano (5,00 mL, 68,7 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) y *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se agregó carbonato de cesio (26.40 g, 81.02 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se filtró a través una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/hexanos (1/3) para proporcionar 6-fluoro-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (5,27 g, 48%): p.f. 142-143 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7.23 (m, 3H), 7,11-7.02 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 4H), 6,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,12-4,75 (m, 4H), 3,78 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 400,7 (M + 1).

EJEMPLO 2.41

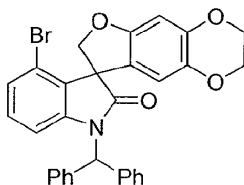
Síntesis de 1'-(4-metoxibencil)-3-metilespiro[furo[2,3-f][1,2]bencisoxazol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(5-hidroxi-3-metil-1,2-bencisoxazol-6-il)-1-(4-metoxibencil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(4-metoxibencil)-3-metilespiro[furo[2,3-f][1,2]bencisoxazol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (17%): p.f. 183-184 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,21 (m, 3H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 5,07-5,00 (m, 2H), 4,79-4,74 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 412.8(M+1).

10 EJEMPLO 2.42

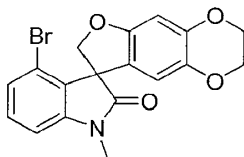
Síntesis de 4'-bromo-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-bromo-1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 4'-bromo-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (66%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,47-7,16 (m, 12H), 6,85 (s, 1 H), 6,82-6,76 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,92 (s, 1 H), 5,66 (ABq, 2H), 4,22-4,14 (m, 4H).

EJEMPLO 2.43

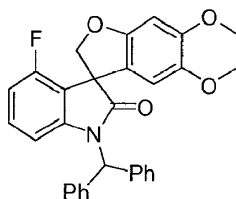
- 20 Síntesis de 4'-bromo-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.40 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-bromo-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-metil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 2-fluoro-4-hidroxi-5-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]benzonitrilo, se obtuvo 4'-bromo-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (95%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,14 (m, 2H), 6,87-6,79 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,16 (s, 1 H), 4,93 (ABq, 2H), 4,22-4,07 (m, 4H), 3,24 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 387,9 (M + 1), 389,9 (M + 1).

EJEMPLO 2.44

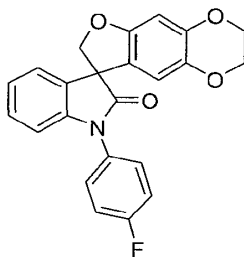
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-4'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-4'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (83%) como un sólido incoloro: p.f. 196-198 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,46-7,26 (m, 10H), 7,19 (ddd, *J* = 8,2, 8,2, 6,1 Hz, 1H), 6,89 (s, 1 H), 6,83 (dd, *J* = 8,9, 8,9 Hz, 1H), 6,50 (s, 1 H), 6,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 4,83 (q, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,14 (dd, *J* = 5,3, 3,2 Hz, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,3, 157,9 (d, ¹*J*_{C-F} = 247 Hz), 144,3, 143,8 (d, ³*J*_{C-F} = 8,4 Hz), 137,2 (d, ³*J*_{C-F} = 13,6 Hz), 130,5 (d, ³*J*_{C-F} = 8,6 Hz), 128,1, 127,8 (d, ³*J*_{C-F} = 9,0 Hz), 119,2, 117,3 (d, ²*J*_{C-F} = 19,0 Hz), 110,4, 110,0 (d, ²*J*_{C-F} = 19,7 Hz), 107,8 (d, ⁴*J*_{C-F} = 2,8 Hz), 98,7, 77,5, 64,1, 63,5, 58,6, 55,8 (d, ⁴*J*_{C-F} = 2,8 Hz); MS (ES+) *m/z* 480,0 (M + 1).

EJEMPLO 2.45

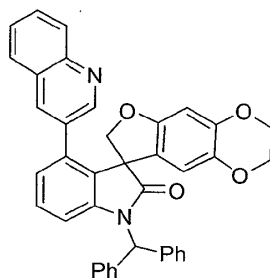
15 Síntesis de 1'-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(4-fluorofenil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (71%) como un sólido incoloro: p.f. 210-212 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,63-7,59 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,80 (q, *J* = 9,4 Hz, 2H), 4,21-4,09 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,1, 161,2 (d, ¹*J*_{C-F} = 245 Hz), 154,6, 144,1, 143,0, 137,7, 131,6, 130,4 (d, ⁴*J*_{C-F} = 2,9 Hz), 129,4 (d, ³*J*_{C-F} = 8,9 Hz), 128,6, 123,7, 123,3, 121,1, 116,4 (d, ²*J*_{C-F} = 22,8 Hz), 111,5, 109,0, 98,6, 79,6, 64,1, 63,5, 57,2; MS (ES+) *m/z* 390,0 (M + 1).

EJEMPLO 2.46

Síntesis de 1'-(difenilmetil)-4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

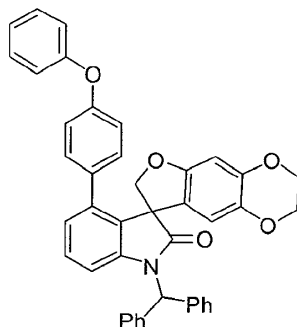


30 Un recipiente de reacción para microondas de 10 mL se cargó con 4'-bromo-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,38 g, 1,40 mmol), *tetrakis*(trifenilfosfina)palladio (0,080 g, 0,14 mmol), ácido quinolin-3-ilborónico (0,20 g, 2,3 mmol), carbonato de sodio 2M acuoso (1,8 mL) y *N,N*-dimetilformamida (3 mL). La mezcla de reacción se irradió a 150 °C durante 15 min en un reactor de microondas. La reacción se repitió y ambas mezclas de reacción se combinaron, se vertió en agua destilada (75 mL) y se extrajo con acetato de etilo (150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 50 mL) y salmuera (100

mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 20% a 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-(difenilmetil)-4'-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,29 g, 35%) como un sólido amarillo claro: MS (ES+) *m/z* 589,0 (M + 1).

5 EJEMPLO 2.47

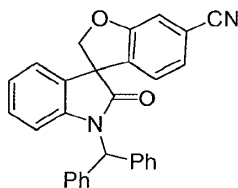
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-4'-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.46 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-fenoxifenilborónico ácido en lugar de ácido quinolin-3-ilborónico, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-4'-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (99%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 630,0 (M+1).

EJEMPLO 2.48

Síntesis de 1'-(difenilmetil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo

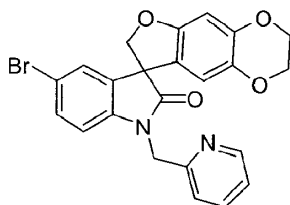


15 Un recipiente de reacción para microondas de 10 mL se cargó con 6-bromo-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,51 g, 1,1 mmol), níquel cloruro hexahidrato (0,25 g, 1,1 mmol), cianuro de sodio (0,10 g, 2,1 mmol) y 1-metil-2-pirolidiona (1 mL). La solución se irradiaron a 200 °C durante 20 min en un reactor de microondas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y se filtró. El residuo se lavó con salmuera (3 x 15 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío.

20 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 15% a 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-(difenilmetil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo (0,50 g, 100%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.22 (m, 10H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.14-6.93 (m, 5H), 6.72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6.55 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 5.07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4.80 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H).

EJEMPLO 2.49

25 Síntesis de 5'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

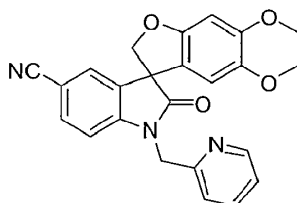


30 A una solución de 5-bromo-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (2.00 g, 4,40 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (25 mL) se agregó carbonato de cesio (4,30 g, 13,2 mmol) y cloroyodometano (0,85 g, 4,9 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió en agua (100 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con salmuera (2 x 35 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró en diclorometano/éter dietílico (2/5, 14 mL) para proporcionar 5'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,44 g, 72%) como un sólido beige: p.f. > 250 °C

(diclorometano/éter dietílico); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57-8.52 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.26-7.16 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4.22-4.08 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176,9, 155,2, 155,1, 149,6, 144,9, 141,1, 138,4, 137,2, 134,2, 131,7, 127,0, 122,9, 121,7, 120,4, 116,1, 111,7, 111,1, 99,5, 80,0, 64,5, 63,9, 58,2, 46,1; MS (ES+) m/z 465,0 (M + 1), 467,0 (M + 1).

EJEMPLO 2.50

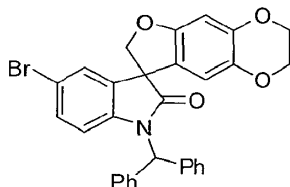
Síntesis de 2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-5'-carbonitrilo



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.48 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 6-bromo-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-5'-carbonitrilo (83%) como un sólido incoloro: p.f. 198-199 °C (acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56-8.52 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 8,2$, 1,4 Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.20 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4.23-4.09 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,1, 155,2, 154,4, 149,7, 146,0, 145,1, 138,6, 137,2, 133,9, 133,4, 127,2, 123,1, 122,0, 119,8, 118,7, 111,6, 110,2, 106,7, 99,7, 79,8, 64,5, 63,9, 57,8, 46,1; MS (ES+) m/z 412,0 (M + 1).

EJEMPLO 2.51

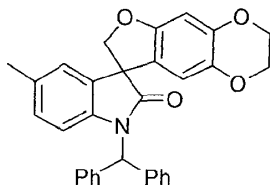
Síntesis de 5'-bromo-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-bromo-1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 5'-bromo-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (76%) como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 539,9 (M + 1), 541,1 (M + 1).

EJEMPLO 2.52

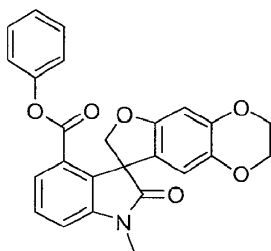
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



30 A un recipiente de reacción de 10 mL se agregó tri-*o*-tolilfosfina (0,022 g, 0,075 mmol), acetato de trimer paladio (0,013 g, 0,020 mmol), trietilamina (0,13 g, 1,30 mmol), *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL), tetrametiltilin (0,20 g, 1,1 mmol) y 1'-(difenilmetil)-5'-bromo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,50 g, 0,93 mmol). Se cerró el recipiente de reacción, calentada a 110 °C durante 16 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con 15% de acetato de etilo en hexanos seguido de recristalización a partir de éter dietílico para proporcionar 1'-(difenilmetil)-5'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,38 g, 86%) como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 476,0 (M + 1).

EJEMPLO 2.53

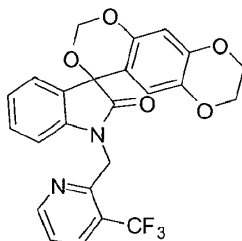
Síntesis de fenilo 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxilato



A un recipiente de reacción a alta presión se agregaron 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (10 g, 26 mmol), acetato de paladio (0,35 g, 1,55 mmol), 1,3-bis(diciclohexilfosfonio)propano bis(tetrafluoroborate) (0,64 g, 1,0 mmol), fenol (2,92 g, 31,0 mmol), carbonato de potasio (5,34 g, 39,8 mmol), tamices 4Å molecular activados (4,00 g) y *N,N*-dimetilformamida (30,0 mL). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min, se cerró, se presurizó con monóxido de carbono a 150 psi y se agitó a 120 °C durante 82 h. La mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 15% a 75% de acetato de etilo en hexanos seguido de recristalización de diclorometano/éter dietílico para proporcionar 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxilato de fenilo (3,30 g, 30%) como un sólido incoloro: p.f. 184-186 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ. 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,35-7,11 (m, 4H), 6,84-6,78 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 4,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 4,18-4,05 (m, 4H), 3,29 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 451,92 (M + 23).

EJEMPLO 2.54

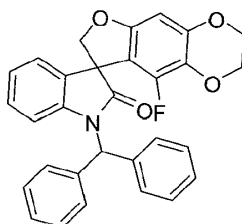
Síntesis de 1'-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-7,8-dihirdospiro[1,4-dioxino[2,3-g][1,3]benzodioxina-4,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Un recipiente de 100 mL se cargó bajo argón con 3-hidroxi-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-[3-(trifluorometil)piridina-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (0,46 g, 1,0 mmol), cloroyodometano (0,36 g, 2,0 mmol), carbonato de cesio (1,3 g, 4,0 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (50 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con a gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar 1'-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-7,8-dihirdospiro[1,4-dioxino[2,3-g][1,3]benzodioxina-4,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,16 g, 34%) como un sólido blancuzco: p.f. > 250 °C (metanol); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,35-7,14 (m, 3H), 6,95-7,03 (m, 1H), 6,68 (s, 1 H), 6,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 5,70 (ABq, 2H), 5,21 (ABq, 2H), 4,25-4,01 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,3, 152,3, 152,2, 147,8, 144,1, 143,3, 138,9, 134,3, 134,2, 134,2, 134,1, 130,7, 130,2, 129,2, 125,6, 125,2, 124,8, 124,4, 124,0, 123,5, 122,2, 122,0, 114,9, 114,2, 108,7, 105,3, 88,3, 77,2, 64,5, 64,0, 41,8, 41,7.

EJEMPLO 2.55

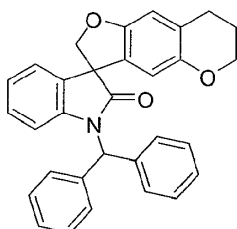
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-9-fluoro-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(5-fluoro-7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, 1'-(difenilmetil)-9-fluoro-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona se obtuvo (95%) como un sólido blancuzco: MS (ES+) *m/z* 479,8 (M + 1).

EJEMPLO 2.56

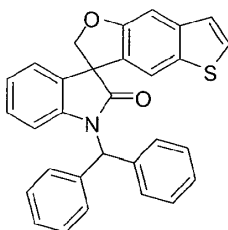
Síntesis de 1-(difenilmetil)-7,8-dihidro-6*H*-espiro[furo[2,3-*g*]cromeno-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-7-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-7,8-dihidro-6*H*-espiro[furo[2,3-*g*]cromeno-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (93%) como un sólido blancuzco: MS (ES+) *m/z* 460,0 (M + 1).

EJEMPLO 2.57

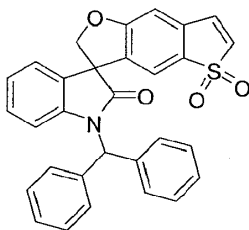
Síntesis de 1-(difenilmetil)espiro[indol-3,3'-thieno[2,3-*f*][1]benzofuran]-2(1*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-1-benzotiofen-6-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)espiro[indol-3,3'-thieno[2,3-*f*][1]benzofuran]-2(1*H*)-ona (54%) como un sólido blancuzco: MS (ES+) *m/z* 460.2(M+1).

EJEMPLO 2.58

Síntesis de 1-(difenilmetil)espiro[indol-3,3'-thieno[2,3-*f*][1]benzofuran]-2(1*H*)-ona 5,5'-dioxida

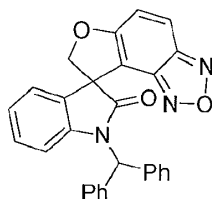


25 A una solución de 1-(difenilmetil)espiro[indol-3,3'-thieno[2,3-*f*][1]benzofuran]-2(1*H*)-ona (1,12 g, 2,44 mmol) en diclorometano (50 mL) a temperatura ambiente se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (77% p/p, 0,65 g, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mL), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 x 150 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 20% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar 1-(difenilmetil)espiro[indol-3,3'-thieno[2,3-*f*][1]benzofuran]-2(1*H*)-ona 5,5'-dioxida (0,98 g, 82%) como un sólido blancuzco: MS (ES+) *m/z* 492,0 (M + 1).

30

EJEMPLO 2.59

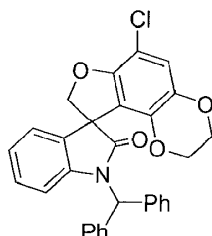
Síntesis de 1'-(difenilmetil)espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (50%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,58-6,92 (m, 15H), 6,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 5,25 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,99 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H); MS (ES+) *m/z* 446 (M + 1).

10 EJEMPLO 2.60

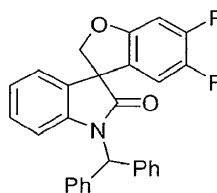
Síntesis de 6-cloro-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.40 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(7-cloro-6-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 2-fluoro-4-hidroxi-5-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]benzocitrilo, se obtuvo 6-cloro-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona (65%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,26 (m, 10H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,11 (s, 1 H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,78 (s, 1 H), 6,50-6,45 (m, 1 H), 5,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 4,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 4,12-3,84 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 496,2 (M + 1).

EJEMPLO 2.61

20 Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5,6-difluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

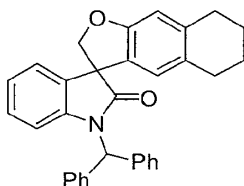


25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(4,5-difluoro-2-hidroxifenil)-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-5,6-difluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (70%) como un sólido incoloro: p.f. 213-216 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,26 (m, 10H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 3H), 6,78 (dd, *J* = 10,5, 6,3 Hz, 1 H), 6,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,44 (dd, *J* = 9,0, 7,8 Hz, 1 H), 5,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,77 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,8, 156,6 (d, *J* = 11,0 Hz), 151,2 (dd, *J*_{C-F} = 248,2, 14,5 Hz), 145,6 (dd, *J*_{C-F} = 241,5, 13,9 Hz), 141,7, 137,4, 137,1, 131,5, 128,8, 128,8, 128,7, 128,3, 128,3, 128,1, 128,0, 124,2 (dd, *J* = 6,4, 3,3 Hz), 123,8, 123,3, 112,4, 111,5 (dd, *J* = 20,4, 1,6 Hz), 100,1 (d, *J* = 22,4), 80,8, 58,9, 57,5; MS (ES+) *m/z* 440,2 (M + 1).

30

EJEMPLO 2.62

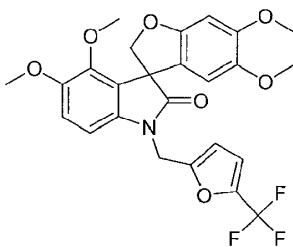
Síntesis de 1-(difenilmetil)-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-naphtho[2,3-*b*]furan]-2(1*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 1-(difenilmetil)-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-naphtho[2,3-*b*]furan]-2(1*H*)-ona (81%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,32 (m, 10H), 7,17-7,14 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,05-6,94 (m, 2H), 6,67 (s, 1 H), 6,52 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 4,96 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 4,69 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 2,73 (br s, 2H), 2,54 (br s, 1 H), 1,72-1,70 (m, 4H); MS (ES+) m/z 457,9 (M + 1).

EJEMPLO 2.63

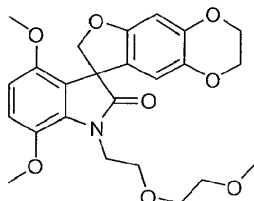
Síntesis de 4',5'-dimetoxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,5-dimetoxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 4',5'-dimetoxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (77%): p.f. 62-65 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,74-6,69 (m, 1 H), 6,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,38-6,32 (m, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 4,90 (ABq, 2H), 4,85-4,81 (m, 2H), 4,18-4,05 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,40 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 177,0, 155,6, 152,3, 152,2, 149,9, 146,6, 144,6, 137,9, 135,1, 125,0, 120,3, 112,7, 111,1, 109,2, 103,7, 99,1, 78,2, 64,5, 63,9, 60,4, 57,7, 56,3, 37,1; MS (ES+) m/z 503,9 (M + 1).

EJEMPLO 2.64

25 Síntesis de 4',7'-dimetoxi-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona

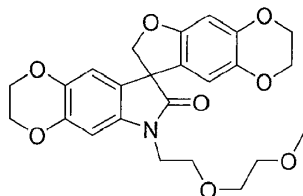


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,7-dimetoxi-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 4',7'-dimetoxi-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (24%): p.f. 109-110 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,80 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,76 (ABq, 2H), 4,26-4,03 (m, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,31 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 178,4, 155,6, 150,4, 144,1, 139,7, 137,6, 131,0, 120,2, 119,5, 113,4, 111,1, 106,1, 98,7, 71,9, 69,8, 68,8, 64,5, 63,8, 59,0, 57,5, 56,4, 56,0, 41,2; MS (ES+) m/z 457,9 (M + 1).

35

EJEMPLO 2.65

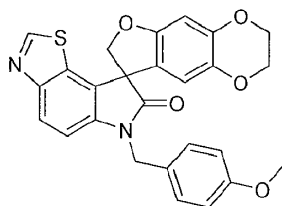
Síntesis de 6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,2',3,3'-tetrahidroespiro[1,4-dioxino[2,3-*f*]indol-8,8'-furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxin]-7(6*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3,6,8-tetrahidro-7*H*-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol-7-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,2',3,3'-tetrahidroespiro[1,4-dioxino[2,3-*f*]indol-8,8'-furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxin]-7(6*H*)-ona (74%): p.f. 146-148 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.64 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 6.22 (s, 1 H), 4.67 (ABq, 2H), 4.27-4.03 (m, 8H), 3.98-3.65 (m, 4H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.34 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 155,0, 144,4, 143,8, 139,6, 138,2, 136,4, 124,7, 121,4, 113,3, 111,5, 99,3, 99,2, 80,1, 71,9, 70,4, 68,1, 64,6, 64,5, 64,1, 63,9, 59,0, 57,8, 40,3; MS (ES+) *m/z* 455,9 (M + 1).
- 10

EJEMPLO 2.66

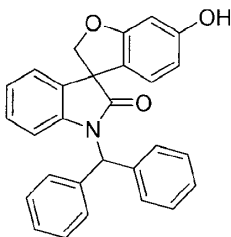
Síntesis de 6'-(4-metoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-*e*]indol]-7'(6'*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 8-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-6-(4-metoxibencil)-6,8-dihidro-7*H*-[1,3]tiazolo[5,4-*e*]indol-7-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 6'-(4-metoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-*e*]indol]-7'(6'*H*)-ona (80%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6.58 (s, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 4.99 (ABq, 2H), 4.86 (ABq, 2H), 4.25-4.04 (m, 4H), 3.79 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 473,1 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 2.67

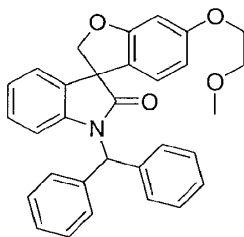
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-6-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 25 A una solución agitada de 6-(benciloxi)-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,22 g, 0,44 mmol) en diclorometano (3 mL) a temperatura ambiente se agregó iodotrimetilsilano (0,12 g, 0,61 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1'-(difenilmetil)-6-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2.25 g, 67%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.25 (m, 10H), 7.17-7.09 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 1H), 7.02-6.91 (m, 2H), 6.57-6.37 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.24-6.12 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.85 (ABq, 2H).
- 30

EJEMPLO 2.68

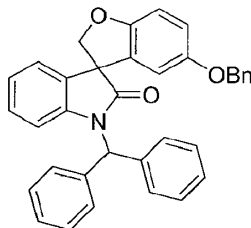
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-6-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 A una solución de 1'-(difenilmetil)-6-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (2.9 g, 6.9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (30 mL) se agregó a temperatura ambiente carbonato de potasio (2.9 g, 21 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y 2-bromoetil metil éter (1.9 g, 14 mmol) se agregó. La mezcla se agitó a 40 °C durante 7 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua (300 mL), lo que provocó que se depositara un precipitado. El sólido se recogió por filtración para proporcionar 1'-(difenilmetil)-6-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (2.84 g, 85%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,22 (m, 10H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,03-6,92 (m, 2H), 6,89-6,74 (m, 2H), 6,57-6,45 (m, 1H), 6,30-6,23 (m, 1H), 4,85 (ABq, 2H), 3,92-3,87 (m, 2H), 3,72-3,55 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).
- 10

EJEMPLO 2.69

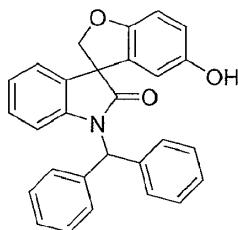
Síntesis de 5-(benciloxi)-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-[5-(benciloxi)-2-hidroxifenil]-1-(difenilmetil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroximetoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona, se obtuvo 5-(benciloxi)-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (88%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,26 (m, 15H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,05-6,91 (m, 2H), 6,90-6,76 (m, 2H), 6,55-6,46 (m, 1H), 6,30-6,23 (m, 1H), 4,85 (ABq, 2H), 4,79 (s, 2H).
- 20

EJEMPLO 2.70

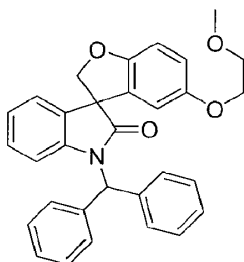
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.68 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(benciloxi)-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 6-(benciloxi)-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-5-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (78%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (br s, 1H), 7,30-7,08 (m, 10H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,85-6,75 (m, 2H), 6,65-6,49 (m, 2H), 6,38-6,26 (m, 1H), 6,13-6,02 (m, 1H), 4,65 (ABq, 2H).

EJEMPLO 2.71

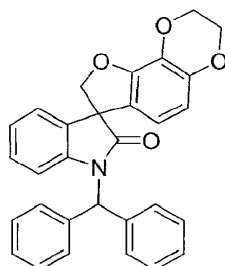
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-5-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.68 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-5-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-5-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (90%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,25 (m, 10H), 7,15-7,07 (m, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,58-6,44 (m, 3H), 6,41-6,33 (m, 1H), 4,86 (ABq, 2H), 4,15-3,98 (m, 2H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,41 (s, 3H).

10 EJEMPLO 2.72

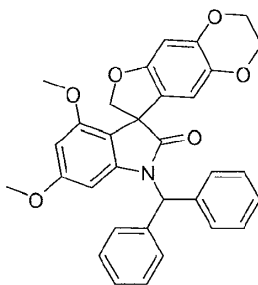
Síntesis de 1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (85%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,47-7,22 (m, 12H), 7,10 (ddd, $J = 7,8, 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 4,93 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 4,81 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,27 (s, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 176,8, 148,8, 144,7, 142,0, 137,6, 137,5, 131,6, 129,3, 128,7, 128,5, 128,3, 128,1, 127,9, 127,7, 127,6, 123,9, 122,9, 122,4, 113,8, 111,0, 109,9, 80,1, 64,1, 63,9, 58,1, 57,1; MS (ES+) m/z 461,9(M+1).

EJEMPLO 2.73

Síntesis de 1'-(difenilmetil)-4',6'-dimetoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

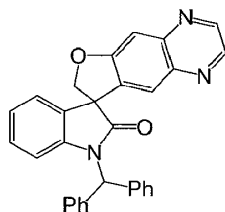


- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4,6-dimetoxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-3-(2-hidroxi-4-metoxi-5-metilfenil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-4',6'-dimetoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (96%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,24 (m, 10H), 6,97 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,19 (s, 1 H), 6,04 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 5,69 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,81 (ABq, 2H), 4,21-4,06 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,47 (s, 3H); MS (ES+) m/z 522,1 (M + 1).

30

EJEMPLO 2.74

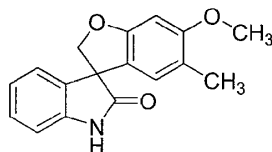
Síntesis de 1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-g]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.40 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-3-(7-hidroxi-quinoxalin-6-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona en lugar de 2-fluoro-4-hidroxi-5-[1-(4-metoxibencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]benzonitrilo, se obtuvo 1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-g]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (34%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,46 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,07-8.04 (m, 1 H), 7,63-6,86 (m, 15H), 6,55-6,52 (m, 1H), 5,10 (ABq, 2H).

EJEMPLO 3

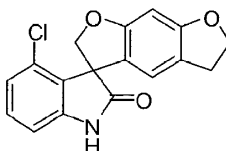
- 10 Síntesis de 6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 A una solución agitada de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (7,2 g, 16,1 mmol), trietilsilano (15 mL) y ácido trifluoroacético (50 mL) se sometió a reflujo durante 14 h. La solución se concentró al vacío y precipitó a partir de hexanos para proporcionar 6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (3,9 g, 86%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1 H), 7,23-7.14 (m, 1 H), 7,03 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 6,95-6,86 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,68 (ABq, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,91 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 179,2, 160,4, 158,9, 142,2, 133_4, 129,1, 124,4, 124,2, 122,7, 120,3, 118,5, 110,2, 94,3, 80,1, 58,0, 56,0, 16,0; MS (ES+) m/z 282,2 (M + 1).

EJEMPLO 3.1

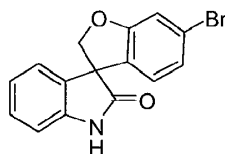
- 20 Síntesis de 4'-cloro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-4'-cloro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 4'-cloro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (70%) como un sólido incoloro: p.f. > 200 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.80 (s, 1 H), 7,23 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,84 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,68 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,46 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 182,8, 166,0, 165,8, 148,3, 134,9, 134,3, 133,8, 127,1, 123,9, 123,2, 122,4, 113,4, 96,5, 81,8, 76,6, 62,4, 32,9; MS (ES+) m/z 313,9 (M + 1), 315,9(M+1).

- 30 EJEMPLO 3.2

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

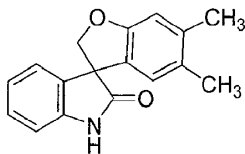


Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-bromo-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-

metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona, se obtuvo 6-bromoespиро[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona (89%) como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 316,1 (M + 1), 318,1 (M + 1).

EJEMPLO 3.3

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



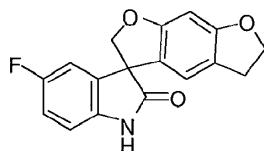
5

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-5,6-dimetilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona, se obtuvo 5,6-dimetilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona (88%) como un sólido incoloro: p.f. 206-207 °C (acetato de etilo /hexanos); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,5 (s, 1 H), 7,23-7,18 (m, 1 H), 7,03-7,01 (m, 1 H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,73 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 4,68 (ABq, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 178,9, 159,1, 142,2, 138,0, 133,3, 129,1, 127,0, 124,2, 124,1, 122,7, 111,2, 110,2, 79,5, 58,2, 20,2, 19,1; MS (ES+) m/z 266,3 (M + 1).

10

EJEMPLO 3.4

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



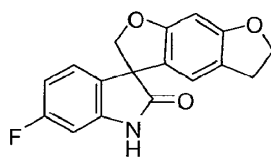
15

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-5'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona, se obtuvo 5'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona (91%) como un sólido incoloro: p.f. 257-259 °C (éter dietílico); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,35 (s, 1H), 6,86-6,73 (m, 3H), 6,43 (s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 4,64 (ABq, 2H), 4,43 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H); MS (ES+) m/z 298,0 (M + 1).

20

EJEMPLO 3.5

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



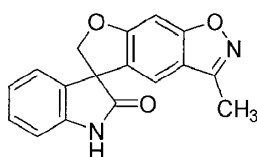
25

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-6'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona, se obtuvo 6'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona (71%) como un sólido incoloro: p.f. 249-251 °C (éter dietílico); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,74 (s, 1H), 7,18-7,13 (m, 1 H), 6,79-6,42 (m, 2H), 6,55 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,74 (ABq, 2H), 4,52 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,99 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 298,0 (M + 1).

30

EJEMPLO 3.6

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



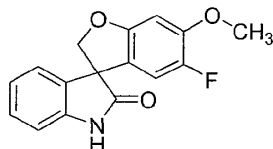
35

A una solución agitada de 1'-(4-metoxibencil)-3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1H)-ona (3,00 g, 7,76 mmol) en diclorometano (20 mL) y ácido trifluoroacético (20 mL) se agregó ácido trifluorometanosulfónico (6,8

mL, 76,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h, y se concentró al vacío. El residuo se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 30% a 80%) para proporcionar 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,72 g, 76%): p.f. 226-227 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 1 H), 7,11-7.04 (m, 2 H), 6,97-6,90 (m, 2H), 4,89 (AB, 2H), 2,40 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 292,9 (M + 1).

EJEMPLO 3.7

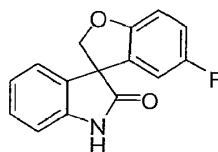
Síntesis de 5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (82%) como un sólido incoloro: p.f. 222-225 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 7,29-7.21 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,03 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 0,9 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 10,1 Hz, 1 H), 4,96 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,68 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179,9, 157,2, 149,3, 149,1 (d, *J* = 12,4 Hz), 146,1, 140,2, 132,2, 129,1, 123,8 (d, *J* = 42,8 Hz), 118,6 (d, *J* = 7,1 Hz), 110,7, 110,4, 96,3, 80,5, 58,6, 56,4; MS (ES+) *m/z* 286,2 (M + 1).

EJEMPLO 3.8

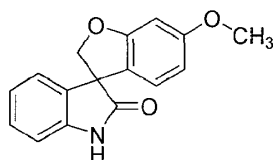
Síntesis de 5-fluoro-espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-5-fluoro-espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 5-fluoro-espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (87%): p.f. 224-226 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.65 (s, 1 H), 7,23 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 0,9 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,06-6,87 (m, 4H), 6,58 (dd, *J* = 8,0, 2,7 Hz, 1 H), 4,80 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,67 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,2, 158,9, 157,1, 142,3, 132,4, 131,3, 131,1, 129,5, 124,3, 122,8, 116,5, 116,2, 111,0, 110,9, 110,7, 110,4, 80,2, 58,4; MS (ES+) *m/z* 260,0 (M + 1).

EJEMPLO 3.9

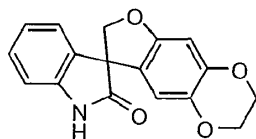
Síntesis de 6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (98%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23-8.11 (br, 1 H), 7,30-6,90 (m, 4 H), 6,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,39 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1 H), 4,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 268,3 (M + 1).

EJEMPLO 3.10

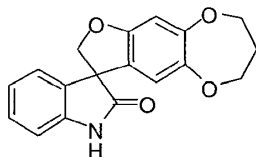
Síntesis de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (89%) como un sólido incoloro: p.f. >250 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,57 (s, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,73 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,20-4,15 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,3, 154,6, 144,0, 141,7, 137,7, 132,5, 128,7, 123,7, 122,2, 121,4, 111,1, 109,8, 98,6, 79,4, 64,2, 63,6, 57,6; MS (ES+) *m/z* 296,3 (M + 1).

EJEMPLO 3.11

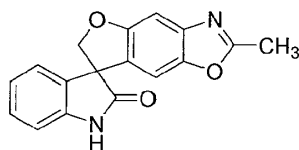
Síntesis de 3,4-dihidro-2H-espiro[furo[2,3-h][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-3,4-dihidro-2H-espiro[furo[2,3-h][1,5]benzo-dioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 3,4-dihidro-2H-espiro[furo[2,3-h][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona (70%) como un sólido incoloro: p.f. 235-236 °C (metanol); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,60 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 7,8, 7,2 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,8, 7,5 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,78 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,14-4,01 (m, 2H), 3,98-3,87 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,2, 156,3, 152,5, 145,8, 141,8, 132,4, 128,8, 123,8, 123,7, 122,3, 115,6, 109,8, 103,0, 79,8, 70,7, 57,6, 31,9; MS (ES+) *m/z* 310,0 (M + 1).

EJEMPLO 3.12

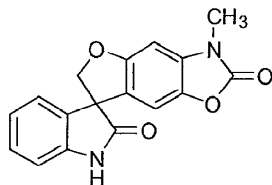
Síntesis de 2-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-2-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 2-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (62%) como un sólido incoloro: p.f. 242-244 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (br s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,42 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,2, 165,2, 151,4, 146,1, 142,0, 138,2, 130,6, 130,1, 125,0, 123,1, 114,3, 111,5, 110,9, 88,4, 76,3, 14,6; MS (ES+) *m/z* 331,1 (M + 39).

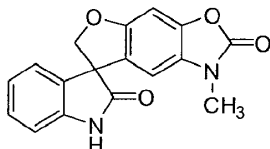
EJEMPLO 3.13

35 Síntesis de 3-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'H,3H)-diona



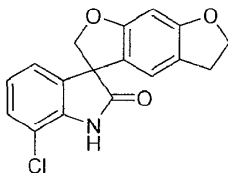
5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-3-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1*H*,3*H*)-diona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona, se obtuvo 3-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1*H*,3*H*)-diona (88%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (br s, 1 H), 7.30-7.22 (m, 1 H), 7.09 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7.01-6.90 (m, 3H), 6.75 (s, 1 H), 4.82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,2, 157,0, 154,5, 141,8, 136,2, 132,8, 132,4, 128,9, 123,8, 122,3, 122,0, 109,9, 104,9, 92,3, 79,8, 57,8, 28,2; MS (ES+) *m/z* 309,1 (M + 1).

EJEMPLO 3.14

Síntesis de 1-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1*H*,1'*H*)-diona

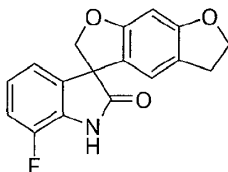
10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-1-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1*H*,1'*H*)-diona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona, se obtuvo 1'-(difenilmetil)-1-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1*H*,1'*H*)-diona (53%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C (metanol); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.69 (br s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1 H), 7.14-7.08 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 2H), 6.69 (s, 1 H), 4.82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 3.20 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,2, 156,1, 154,2, 142,5, 141,9, 132,4, 128,9, 126,0, 124,0, 122,4, 109,9, 104,0, 93,9, 79,8, 57,8, 28,1; MS (ES+) *m/z* 308,9 (M + 1).

EJEMPLO 3.15

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

20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 7'-cloro-1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona, se obtuvo 7'-cloro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (78%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.40 (s 1 H), 4.80 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4.68 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4.49 (m, 2H), 2.95 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,5, 161,0, 160,5, 139,4, 134,7, 128,4, 123,4, 122,3, 120,1, 119,8, 118,9, 113,8, 92,3, 79,8, 72,0, 58,0, 28,2; MS (ES+) *m/z* 313,7 (M + 1), 315,7 (M + 1).

EJEMPLO 3.16

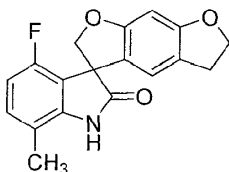
30 Síntesis de 7'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona

35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 7'-fluoro-1-(difenilmetil)-3-(6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona, se obtuvo 7'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (97%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1 H), 7.30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7.70 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7.00-6.94 (m, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.40 (s 1 H), 4.80 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4.68 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4.49 (m, 2H), 2.95 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,5, 161,0, 160,5, 139,4, 134,7, 128,4, 123,4, 122,3, 120,1, 119,8, 118,9, 113,8, 92,3, 79,8, 72,0, 58,0, 28,2; MS (ES+) *m/z* 298,0 (M + 1).

40

EJEMPLO 3.17

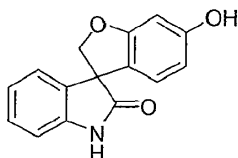
Síntesis de 4'-fluoro-7'-metil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-4'-fluoro-7'-metil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona, se obtuvo 4'-fluoro-7'-metil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona (76%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C (dietiléter); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 7,12-7.07 (m, 1H), 6,72-6,65 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,78-4,73 (m, 2H), 4,50 (t, *J*=8,7 Hz, 2H), 2,97 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 311,9 (M + 1).

10 EJEMPLO 3.18

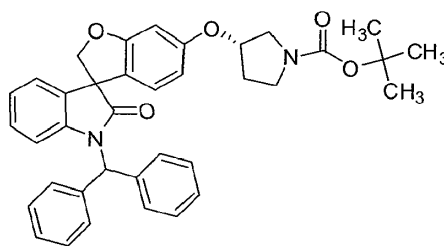
Síntesis de 6-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona



- 15 Una suspensión de 6-(benciloxi)-1'-(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona (0,60 g, 1,2 mmol) en metanol (20 mL) se desgasificó mediante insuflación a través de nitrógeno durante 1 h antes de agregar hidróxido paladio en carbono (20%, 0,08 g, 0,12 mmol). La mezcla se agitó bajo 120 psi de hidrógeno a 60 °C durante 16 h. La mezcla se filtró a través una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo que se obtuvo se recristalizó a partir de acetato de etilo y hexanos para proporcionar 6-hidroxi-2'*H*-espiro[benzofuran-3,3'-indol]-2'-ona (0,25 g, 83%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.86-9.35 (br, 2H), 7,19 (td, *J*= 7,6, 1,2 Hz, 1 H), 7,03 (d, *J*= 7,3 Hz, 1 H), 6,96-6,84 (m, 2H), 6,42 (d, *J*= 8,2 Hz, 1 H), 6,29 (d, *J*= 2,1 Hz, 1 H), 6,17 (dd, *J*= 8,2, 2,1 Hz, 1 H), 4,72 (d, *J*= 9,2 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*= 9,2 Hz, 1 H); MS (ES+) *m/z* 254,1 (M + 1).

EJEMPLO 3.19

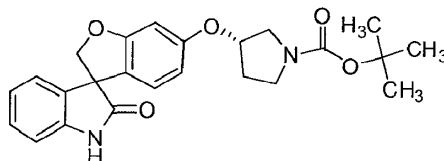
Síntesis de (3*S*)-3-[[1'-(difenilmetil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il]oxi]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 25 A una solución de 1'-(difenilmetil)-6-hidroxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona (0,45 g, 1,07 mol), de terc-butilo (3*R*)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (0,60 g, 3,22 mmol) y trifenilfosfina (0,70 g, 2,68 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó azodicarboxilato de dietilo (0,42 mL, 2,68 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, posteriormente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos - 1:2) para proporcionar de (3*S*)-3-[[1'-(difenilmetil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il]oxi]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite (0,52 g, 83%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7.25 (m, 10H), 7,16-7.06 (m, 1H), 7,07-6,91 (m, 3H), 6,58-6,43 (m, 3H), 6,38-6,25 (m, 1 H), 5,00 (d, *J*= 9,0 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,73 (d, *J*= 9,0 Hz, 1 H), 3,65-3,36 (m, 4H), 2,22-1,95 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 611,3 (M + 23).

EJEMPLO 3.20

Síntesis de (3S)-3-[(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il)oxi]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

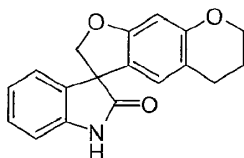


5 Una suspensión de (3S)-3-[[1'-(difenilmetil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il]oxi]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,50 g, 0,85 mmol) en metanol (20 mL) se desgasificó mediante insuflación a través de nitrógeno durante un hora antes de agregar hidróxido paladio sobre carbono (20%, 0,084 g). La mezcla se agitó bajo 120 psi de hidrógeno a 60 °C durante 48 h. La mezcla se filtró a través una almohadilla de celite, el filtrado se concentró al vacío. El residuo que se obtuvo se recristalizó a partir de acetato de etilo y hexanos para proporcionar

10 (3S)-3-[(2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il)oxi]pirrolidina-1-carboxilato (0,25 g, 70%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (brs, 1H), 7,29-7,09 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 7,02 (dd, $J = 7,5, 0,8$ Hz, 1 H), 6,92 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 6,33 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz, 1 H), 4,96 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,81 (s, 1 H), 4,69 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 3,64-3,37 (m, 4H), 2,22-1,96 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); MS (ES+) m/z 445,0 (M + 23).

EJEMPLO 3.21

15 Síntesis de 6,7-dihidro-5H-espiro[furo[3,2-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1H)-ona



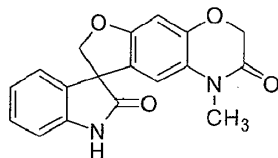
Una solución de 1'-(difenilmetil)-6,7-dihidro-5H-espiro[furo[3,2-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1H)-ona (0,61 g, 1,32 mmol) y trietilsilano (0,67 mL, 4,2 mmol) en ácido trifluoroacético (4,5 mL) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 2.5 h. Una vez que se enfrió, la reacción se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 10% éter dietílico en diclorometano (5 mL) y, después de reposar a temperatura ambiente, para proporcionar a precipitado incoloro. Este material se recogió por filtración y se lavó con hexanos. El secado al aire proporcionó 6,7-dihidro-5H-espiro[furo[3,2-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1H)-ona (0,25 g, 63%) como un sólido incoloro. Una porción adicional (0,14 g, 37%) del producto también se recuperó mediante la concentración del filtrado y la trituration del residuo sólido con hexanos: p.f. 216-220 °C (hexanos); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,58 (s, 1H), 7,23 (ddd, $J = 7,8, 7,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,36 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 4,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,61 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 5,1, 4,8$ Hz, 2H), 2,61-2,45 (m, 2H), 1,84-1,77 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 178,6, 159,5, 155,4, 141,8, 132,9, 128,6, 123,8, 123,6, 122,3, 121,4, 114,8, 109,7, 97,9, 79,5, 66,0, 57,3, 23,9, 21,7; MS (ES+) m/z 294,1 (M + 1).

20

25

EJEMPLO 3.22

Síntesis de 1-metil-1H-espiro[furo[3,2-g][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1H,3H)-diona

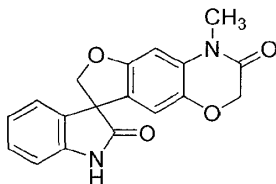


Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-1-metil-1H-espiro[furo[3,2-g][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1H,3H)-diona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona, se obtuvo 1-metil-1H-espiro[furo[3,2-g][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1H,3H)-diona (73%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C (acetato de etilo); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,62 (br s, 1 H), 7,29-7,22 (m, 1 H), 7,11 (d, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 7,02-6,90 (m, 2H), 6,70 (s, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 4,80 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,66 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2H), 3,07 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 178,1, 163,3, 156,7, 146,2, 141,9, 132,3, 128,9, 124,0, 123,9, 122,9, 122,3, 109,9, 99,1, 80,3, 67,1, 57,7, 28,0; MS (ES+) m/z 322,9 (M + 1).

35

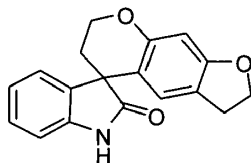
40

EJEMPLO 323

Síntesis de 4-metil-4,7-dihidroespiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]oxazina-8,3'-indolina]-2',3(2*H*)-diona

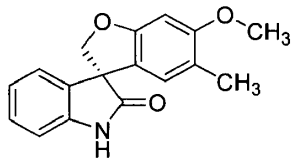
Una solución de 7-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-6-hidroxi-4-metil-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-ona (3,4 g, 7,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) se desoxigenó durante 1 h con argón seco. Se agregaron carbonato de cesio (8,1 g, 25 mmol) y cloroyodometano (1,5 mL, 21 mmol) y la mezcla de reacción heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (50 mL). El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 10% a 70%) para proporcionar 6-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-5-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona. A una solución que contenía 6-[1-(difenilmetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-5-hidroxi-3-metil-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-ona (1,0 g, 20 mmol), en ácido trifluoroacético (10 mL) se agregó trietilsilano (1,6 mL, 10 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 10% a 60%) para proporcionar 4-metil-4,7-dihidroespiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]oxazina-8,3'-indolina]-2',3(2*H*)-diona (0,52 g, 78%) como un sólido blancuzco: p.f. > 250°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,26 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,0, 164,4, 156,0, 141,7, 139,2, 132,2, 130,7, 128,8, 123,7, 123,0, 122,2, 110,8, 109,8, 97,8, 79,7, 67,0, 57,6, 28,1; MS (ES-) *m/z* 321,2 (M - 1).

20 REFERENCIA EJEMPLO 3.24

Síntesis de 2,3,6,7-tetrahidroespiro[furo[3,2-*g*]cromeno-5,3'-indol]-2'(1*H*)-ona

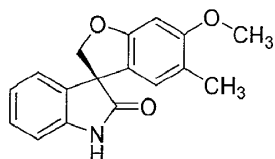
Si siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-2,3,6,7-tetrahidroespiro[furo[3,2-*g*]cromeno-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 2,3,6,7-tetrahidroespiro[furo[3,2-*g*]cromeno-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (63%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,33 (s, 1H), 7,32-6,90 (m, 4H), 6,38 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,80-4,71 (m, 1H), 4,46 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,37-4,29 (m, 1H), 2,93 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,30-2,13 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 182,7, 160,6, 155,5, 140,5, 135,9, 128,3, 124,0, 123,8, 123,0, 120,3, 112,1, 110,1, 98,5, 71,9, 62,0, 48,5, 32,4, 28,9; MS (ES+) *m/z* 293,8 (M + 1)

30 EJEMPLO 3.25

Síntesis de (3*S*)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona

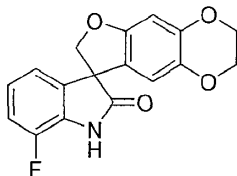
Se resolvió 6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2,16 g, 0,10 g per run) en una columna quiral IA semi-preparativa con acetonitrilo 10% en metiléter de terc-butilo. (3*S*)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona se aisló como un sólido incoloro cristalino (0,96 g, 89% de recuperación): ee > 99% (chiralpak IA analítica, 1:1 acetonitrilo/ de metiléter de terc-butilo); p.f. >250 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,57 (s, 1H), 7,23 (ddd, *J* = 7,6, 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,99-6,89 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,81-4,74 (m, 1H), 4,64 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 1H), 1,95 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,2, 160,4, 158,9, 142,2, 133,4, 129,1, 124,4, 124,2, 122,7, 120,3, 118,4, 110,2, 94,3, 80,1, 58,0, 56,0, 16,0; MS (ES+) *m/z* 282,0 (M + 1).

EJEMPLO 3.26

Síntesis de (3*R*)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

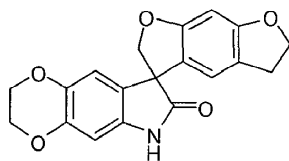
5 Se resolvió 6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2.16 g, 0,10 g per run) en una columna chiral IA semi-preparativa con acetonitrilo 10% en metiléter de terc-butilo. Se aisló (*R*)-6-metoxi-5-metil-2*H*-espiro[benzofuran-3,3'-indolin]-2'-ona como un sólido incoloro cristalino (0,81 g, 75% de recuperación): ee > 99 % (chiralpak IA analítica, 1:1 acetonitrilo/ de metiléter de terc-butilo); p.f. >250 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,57 (s, 1H), 7,23 (ddd, *J* = 7,6, 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,99-6,89 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,45 (s, 1 H), 4,81-4,74 (m, 1 H), 4,64 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 3,77 (s, 1 H), 1,95 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,2, 160,4, 158,9, 142,2, 133,4, 129,1, 124,4, 124,2, 122,7, 120,3, 118,4, 110,2, 94,3, 80,1, 58,0, 56,0, 16,0; MS (ES+) *m/z* 282,1 (M + 1).

EJEMPLO 3.27

Síntesis de 7'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

15 A una solución de 1'-(difenilmetil)-7'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,59 g, 1,2 mmol) en ácido trifluoroacético (25 mL) se agregó trietilsilano (0,6 mL, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo en hexanos, seguido de trituración secuencial en acetonitrilo y acetato de etilo, para proporcionar 7'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,101 g, 26%) como un sólido blancuzco: MS (ES+) *m/z* 314,2 (M + 1).

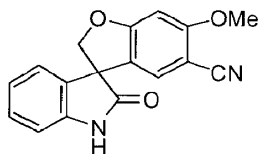
EJEMPLO 3.28

Síntesis de 2',3',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,8'-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol]-7'(6'*H*)-ona

25 A una solución de 6'-(difenilmetil)-2',3',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,8'-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol]-7'(6'*H*)-ona (0,5 g, 1,0 mmol) en ácido trifluoroacético (7 mL) se agregó trietilsilano (0,47 mL, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3.5 h y se concentró al vacío. El residuo se trituró en metanol para proporcionar 2',3',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,8'-[1,4]dioxino[2,3-*f*]indol]-7'(6'*H*)-ona (0,076 g, 23%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,40 (s, 1H), 6,36 (s, 1 H), 4,66 (ABq, *J* = 36,8, 9,2 Hz, 2H), 4,54-4,44 (m, 2H), 4,24-4,11 (m, 4H), 3,02-2,92 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,8, 160,8, 160,4, 143,3, 138,7, 135,4, 125,1, 120,9, 119,5, 118,9, 113,0, 99,0, 92,2, 79,7, 72,0, 64,2, 63,7, 57,1, 28,3; MS (ES+) *m/z* 337,9 (M + 1).

EJEMPLO 3.29

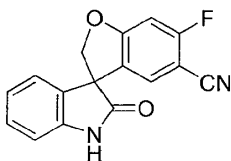
Síntesis de 6-metoxi-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo



A una solución agitada de 6-metoxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (0,50 g, 1,2 mmol) en diclorometano (5 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL) se agregó ácido trifluorometanosulfónico (1,0 mL, 11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró al vacío. El residuo se basificó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 6-metoxi-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (0,34 g, 96%): p.f. 185-186 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (s, 1 H), 7,30-7,25 (m, 1 H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,97-6,94 (m, 2H), 6,56 (s, 1 H), 4,91 (ABq, 2H), 3,90 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 292,9 (M + 1).

10 EJEMPLO 3.30

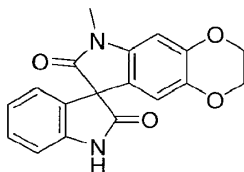
Síntesis de 6-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3.29 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-fluoro-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo en lugar de 6-metoxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo, se obtuvo 6-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (85%): p.f. 222-224 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,70 (s, 1H), 7,40-7,38 (m, 1 H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 1 H), 6,99-6,90 (m, 2H), 4,91 (ABq, 2H); MS (ES+) *m/z* 280,9 (M + 1).

EJEMPLO 3.31

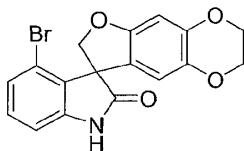
20 Síntesis de 6-metil-2,3-dihidroespiro[1,4-dioxino[2,3-f]indol-8,3'-indol]-2',7'(1'H,6H)-diona



25 Una suspensión de 6-metil-8-(2-nitrofenil)-7-oxo-2,3,7,8-tetrahidro-6H-[1,4]dioxino[2,3-f]indol-8-carboxilato de metilo (0,21 g, 0,54 mmol) y paladio 10% p/p sobre carbono (0,1 g) en metanol (20 mL) se hidrogenizó a 1 atm y a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se filtró a través una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna para proporcionar 6-metil-2,3-dihidroespiro[1,4-dioxino[2,3-f]indol-8,3'-indol]-2',7'(1'H,6H)-diona (0,07 g, 40%): MS (ES+) *m/z* 323,0 (M + 1).

EJEMPLO 3.32

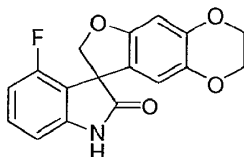
Síntesis de 4'-bromo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



30 Una mezcla de 4'-bromo-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (5,38 g, 9,96 mmol), trietilsilano (7,93 mL, 49,8 mmol) y ácido trifluoroacético (25,9 mL, 348 mmol) se calentó a 75 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró al vacío. El residuo se trituró en éter dietílico, se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 25% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar 4'-bromo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,79 g, 48%) como un sólido incoloro: p.f. > 250°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,89 (s, 1 H), 7,27 (dd, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,53 (s, 1H), 5,98 (s, 1 H), 5,63 (ABq, 2H), 4,20-4,12 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,3, 148,7, 145,1, 144,3, 139,1, 133,0, 128,7, 126,8, 120,0, 112,6, 112,2, 110,2, 105,4, 87,7, 77,6, 64,7, 64,3; MS (ES+) *m/z* 359,6 (M+1), 361,6 (M+1).

EJEMPLO 3.33

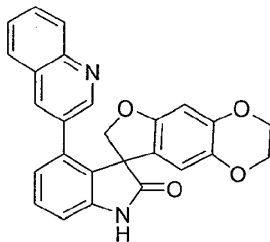
Síntesis de 4'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Una solución de 1'-(difenilmetil)-4'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,18 g, 2,45 mmol) y trietilsilano (1,21 g, 9,84 mmol) en ácido trifluoroacético (20 mL) se calentó a 65 °C durante 16 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó a partir de *N,N'*-dimetilformamida/agua para proporcionar 4'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,65 g, 84%) como un sólido incoloro: p.f. 282-285 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,83 (s, 1H), 7,30 (ddd, *J* = 8,2, 8,2, 5,9 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,27 (s, 1H), 4,71 (dd, *J* = 9,4 Hz, 2H), 4,14 (dd, *J* = 5,3, 3,2 Hz, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,3, 160,9 (d, ¹*J*_{C-F} = 244 Hz), 147,0, 143,3 (d, ²*J*_{C-F} = 96,3 Hz), 135,5, 131,9, 131,2 (d, ⁴*J*_{C-F} = 2,9 Hz), 128,6, 128,5, 123,2 (d, ²*J*_{C-F} = 120 Hz), 116,4 (d, ³*J*_{C-F} = 22,8 Hz), 115,1, 108,2, 103,3, 74,3, 64,2, 63,7; MS (ES+) *m/z* 313,1 (M + 1).

EJEMPLO 3.34

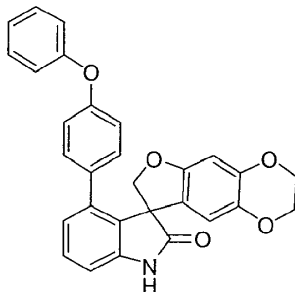
Síntesis de 4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (99%) como un sólido amarillo claro: p.f. 221-224 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,79 (s, 1 H), 8,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,75-7,68 (m, 1 H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 1 H), 6,93-6,88 (m, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,84 (s, 1 H), 4,42 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 4,25 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 4,25-4,05 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,0, 155,1, 150,5, 146,9, 144,6, 142,6, 138,3, 136,4, 135,5, 131,8, 130,1, 129,5, 129,1, 128,6, 127,3, 127,0, 124,8, 123,0, 111,2, 110,4, 98,9, 78,27, 64,7, 64,2, 58,4; MS (ES+) *m/z* 422,8 (M + 1).

EJEMPLO 3.35

Síntesis de 4'-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

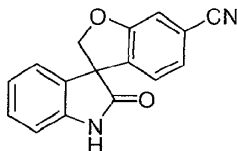


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-4'-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 4'-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (74%) como un sólido blancuzco: p.f. 243-246 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,63-8,53 (m, 2H), 8,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,74-7,64 (m, 2H), 7,57-7,39 (m, 2H), 7,36-7,19 (m, 3H), 7,02-6,93 (m, 2H), 6,50 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,28 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 4,98 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 4,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,32-4,08 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8,

155,4, 150,3, 149,6, 147,2, 144,8, 142,7, 138,2, 137,2, 136,3, 135,7, 131,2, 130,4, 129,7, 129,2, 128,0, 126,9, 128,0, 126,9, 125,6, 122,9, 122,7, 121,8, 111,3, 109,5, 99,6, 64,6, 64,1, 58,4, 46,3; MS (ES+) m/z 463,9 (M + 1).

EJEMPLO 3.36

Síntesis de 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo



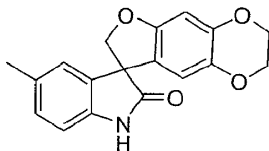
5

A una suspensión de 1'-(difenilmetil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo (1,9 g, 4,4 mmol) en trietilsilano (5,0 mL) se agregó ácido trifluoroacético (10,0 mL). La solución se calentó a reflujo durante 6 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío para obtener 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo (0,86 g, 74%) como un sólido incoloro que se utilizó más adelante sin purificación MS (ES+) m/z 263,0 (M + 1).

10

EJEMPLO 3.37

Síntesis de 5'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona

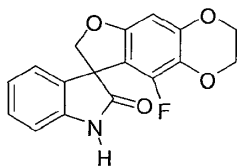


15

A una suspensión de 1'-(difenilmetil)-5'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona (0,33 g, 0,70 mmol) en trietilsilano (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar 5'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona (0,21 g, 60%): MS (ES+) m/z 309,9 (M + 1).

EJEMPLO 3.38

Síntesis de 9-fluoro-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona



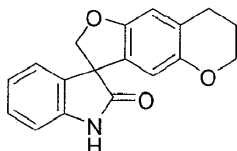
20

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-9-fluoro-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona, se obtuvo 9-fluoro-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona (72%) como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 313,8 (M + 1).

25

EJEMPLO 3.39

Síntesis de 7,8-dihidro-6H-espiro[furo[2,3-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1H)-ona

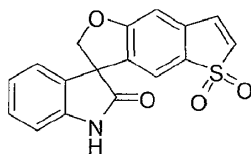


30

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-7,8-dihidro-6H-espiro[furo[2,3-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona, se obtuvo 7,8-dihidro-6H-espiro[furo[2,3-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1H)-ona (68%) como un sólido blancuzco: MS (ES+) m/z 293,8 (M + 1).

EJEMPLO 3.40

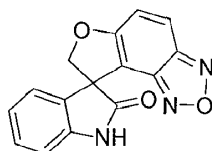
Síntesis de espiro[indol-3,3'-thieno[2,3-*f*][1]benzofuran]-2(1*H*)-ona 5,5'-dioxida



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)espiro[indol-3,3'-thieno[2,3-*f*][1]benzofuran]-2(1*H*)-ona 5,5'-dioxida en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona, se obtuvo espiro[indol-3,3'-thieno[2,3-*f*][1]benzofuran]-2(1*H*)-ona 5,5'-dioxida (43%) como un sólido blanco: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 11.01-10.88 (m, 1H), 7.86-7.67 (m, 1H), 7.40-6.96 (m, 6H), 6.40-6.30 (m, 1H), 5.07-4.80 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 177,7, 165,5, 141,8, 135,1, 131,6, 130,1, 128,9, 128,1, 127,2, 126,5, 124,8, 124,0, 123,3, 111,3, 110,9, 80,9, 56,7; MS (ES+) m/z 325,8 (M + 1).

EJEMPLO 3.41

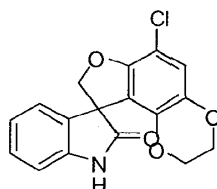
Síntesis de espiro[furo[3,2-*e*][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)espiro[furo[3,2-*e*][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona, se obtuvo espiro[furo[3,2-*e*][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (88%) como un sólido incoloro: p.f. >220 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.69 (s, 1H), 8,96-8.89 (m, 1H), 8,47-8.40 (m, 1H), 8,16-7.70 (m, 4H), 5,93 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); MS (ES+) m/z 280,0 (M + 1).

EJEMPLO 3.42

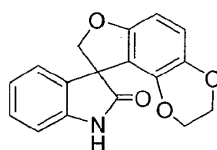
20 Síntesis de 6-cloro-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1*H*)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-cloro-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1*H*)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona, se obtuvo 6-cloro-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (81%) como un sólido incoloro: p.f. 255-257 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.66 (s, 1H), 7,23 (dd, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 4,72 (ABq, 2H), 4,14-3,92 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 176,7, 151,0, 141,6, 138,9, 138,1, 131,0, 128,7, 123,5, 122,2, 117,3, 117,1, 109,6, 104,8, 81,1, 64,4, 63,6, 57,3; MS (ES+) m/z 330,1 (M + 1), 332,1 (M + 1).

EJEMPLO 3.43

Síntesis de 2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1*H*)-ona

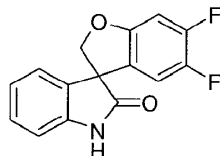


35 Se suspendió 6-cloro-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (2.1 g, 4,24 mmol) en metanol (20 mL) y acetato de etilo (80 mL) en una bomba de acero y paladio sobre carbono (20% p/p, 0,45 g) se agregó. La bomba se presurizó con hidrógeno gaseoso (120 psi) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La

mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró con acetato de etilo para proporcionar 2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (0,522 g, 42%) como un sólido incoloro: p.f. 259-261 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,27-7,18 (m, 1H), 7,09-6,88 (m, 3H), 6,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 6,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 4,75 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,12-3,90 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 181,0, 157,5, 142,4, 141,3, 139,6, 133,9, 129,8, 124,5, 124,0, 119,0, 117,1, 111,0, 102,9, 82,4, 66,0, 65,2, 59,1; MS (ES+) *m/z* 296,2 (M + 1).

EJEMPLO 3.44

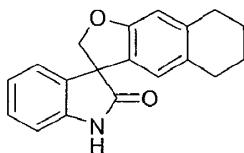
Síntesis de 5,6-difluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona



A una solución de 1'-(difenilmetil)-5,6-difluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (6,06 g, 13,8 mmol) en metanol (100 mL), acetato de etilo (25 mL) y ácido acético (1 mL) en una bomba de acero se agregó paladio sobre carbono (20% p/p, 2,0 g). La bomba se presurizó con hidrógeno (50 psi) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla se lavó con acetato de etilo (15 mL) y metanol (50 mL). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró en metanol para proporcionar 5,6-difluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (3,63 g, 96%) como un sólido incoloro. p.f. > 200 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 10,3, 6,3 Hz, 1 H), 6,62 (dd, *J* = 9,0, 8,0 Hz, 1 H), 5,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,73 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179,7, 156,70 (d, *J*_{C-F} = 10,9 Hz), 151,3 (dd, *J*_{C-F} = 248,7, 14,3 Hz), 145,7 (dd, *J*_{C-F} = 241,6, 13,8 Hz), 140,3, 131,6, 129,4, 124,0, 123,7, 123,4 (dd, *J*_{C-F} = 6,3, 3,1 Hz), 111,9 (d, *J*_{C-F} = 20,4 Hz), 110,7, 100,1 (d, *J*_{C-F} = 22,4 Hz), 80,7, 58,4; MS (ES+) *m/z* 274,2 (M + 1).

EJEMPLO 3.45

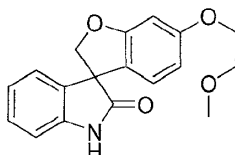
Síntesis de 5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-naphtho[2,3-*b*]furan]-2(1*H*)-ona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-naphtho[2,3-*b*]furan]-2(1*H*)-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona, 5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-naphtho[2,3-*b*]furan]-2(1*H*)-ona se obtuvo (80%) como un sólido incoloro: p.f. > 230 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1 H), 7,33-7,19 (m, 1 H), 7,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,04 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,58-2,56 (m, 2H), 1,71 (t, *J* = 3,2 Hz, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 180,5, 158,7, 140,4, 139,0, 132,9, 130,2, 128,8, 126,0, 124,1, 123,6, 123,3, 110,3, 110,2, 79,6, 58,6, 30,0, 29,0, 23,2, 23,0; MS (ES+) *m/z* 292,0 (M + 1).

EJEMPLO 3.46

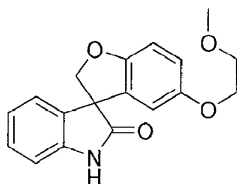
Síntesis de 6-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(difenilmetil)-6-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona en lugar de 1-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona, se obtuvo 6-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (69%): p.f. 172-174 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 7,23-7,18 (m, 1 H), 7,15-7,06 (m, 1 H), 7,06-6,97 (m, 1 H), 6,97-6,89 (m, 1 H), 6,89-6,82 (m, 1 H), 6,82-6,74 (m, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,80 (ABq, 2H), 4,03-3,80 (m, 2H), 3,67-3,54 (m, 2H), 3,35 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 312,0 (M + 1).

EJEMPLO 3.47

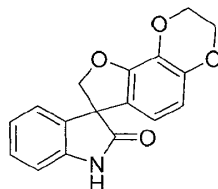
Síntesis de 5-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-5-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 5-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (30%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.70-6.61 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.43-6.35 (m, 1H), 4.82 (ABq, 2H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.42 (s, 1H).

10 EJEMPLO 3.48

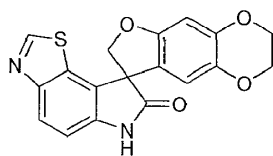
Síntesis de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (30%) como un sólido incoloro: p.f. > 250°C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.56 (s, 1H), 7.23 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 0,5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.21 (ABq, 2H), 4.76 (ABq, 2H), 4.26 (s, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 178,3, 148,7, 144,5, 141,8, 132,3, 129,2, 128,6, 123,8, 122,5, 122,2, 114,1, 109,7, 80,2, 64,1, 63,9, 57,7; MS (ES+) m/z 295,9 (M + 1).

20 EJEMPLO 3.49

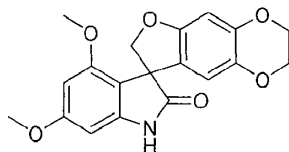
Síntesis de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona



25 A una solución de 6'-(4-metoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona (1,9 g, 4,0 mmol) en diclorometano (40 mL) y ácido trifluoroacético (40 mL) se agregó a temperatura ambiente ácido trifluorometanosulfónico (1,8 mL, 20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró al vacío. Se agregó agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona (0,65 g, 44%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.86 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.19-4.01 (m, 4H); MS (ES+) m/z 353,1 (M + 1).

EJEMPLO 3.50

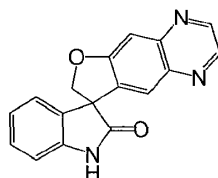
Síntesis de 4',6'-dimetoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)-4',6'-dimetoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona, se obtuvo 4',6'-dimetoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona (55%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10,42 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,15 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,58 (ABq, 2H), 4,17-4,03 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (s, 3H); MS (ES+) m/z 356,1 (M + 1).

10 EJEMPLO 3.51

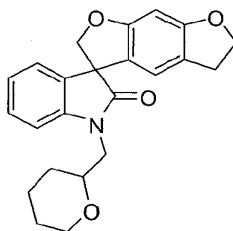
Síntesis de espiro[furo[2,3-g]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-g]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona en lugar de 1'-(difenilmetil)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona, se obtuvo espiro[furo[2,3-g]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona (22%): p.f. 206-207 °C (acetato de etilo /hexanos); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,78 (s, 1H), 8,68-8,61 (m, 2H), 8,06 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H), 7,03-6,86 (m, 3H), 6,96 (ABq, 2H); MS (ES+) m/z 289,8 (M+1).

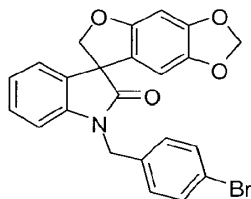
EJEMPLO 4

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



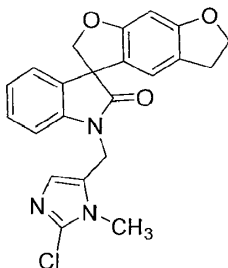
- 25 Una mezcla de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona (0,28 g, 1,0 mmol), 2-(bromometil)tetrahydro-2H-piran (0,36 g, 2,0 mmol) y carbonato de cesio (1,00 g, 3,0 mmol) se agitó en butanona a 80 °C durante 3 h. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo-hexanos (1:5 - 1:1) para proporcionar 1'-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona (0,31 g, 82%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,38 - 6,94 (m, 4H), 6,47 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,79 (ABq, 2H), 4,50 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,01 - 3,61 (m, 4H), 3,37 (t, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,97 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 1,97-1,27 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 178,1 (2C), 161,7 (2C), 161,3, 161,2, 143,2, 143,1, 132,8, 132,7, 128,6 (2C), 123,5, 123,1, 123,1, 120,6, 120,5, 119,8 (2C), 119,0, 118,9, 109,7, 93,2, 93,1, 80,6, 75,7, 75,5, 72,3, 68,4 (2C), 57,7, 57,6, 45,8, 45,7, 29,6, 29,5, 29,1, 25,8, 23,0; MS (ES+) m/z 378,3 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 4.1

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

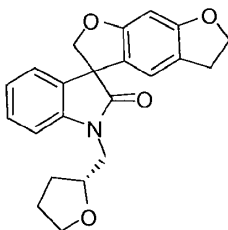
5 Una mezcla de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,05 g, 3,73 mmol), 4-bromobromuro de bencilo (1,21 g, 4,84 mmol) y carbonato de cesio (1,84 g, 5,65 mmol) en 2-butanona (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con hexanos/acetato de etilo (9:1, incrementado a 1:1) para proporcionar 1'-(4-bromobencil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,42 g, 84%) como un sólido incoloro: p.f. 148-150 °C (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,25-7,17 (m, 4H), 7,05 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,02 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 156,1, 149,1, 142,5, 141,9, 134,9, 132,3, 132,2, 129,3, 129,1, 124,2, 123,8, 122,0, 119,4, 109,3, 103,1, 101,7, 93,8, 80,6, 58,4, 43,7; MS (ES⁺) *m/z* 452,0 (M + 1), 450,0 (M + 1).

15 EJEMPLO 4.2

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

20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-cloro-5-(clorometil)-1-metil-1*H*-imidazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-[(2-cloro-1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (42%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,01 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,03 (ABq, 2H), 4,77 (ABq, 2H), 4,52 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,97 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 162,0, 161,4, 141,7, 141,7, 132,0, 129,1, 124,2, 124,0, 123,8, 120,1, 119,8, 119,6, 118,8, 110,5, 93,3, 80,6, 72,4, 57,7, 37,8, 31,0, 29,0; MS (ES⁺) *m/z* 408,0 (M + 1), 410,0 (M + 1).

25 EJEMPLO 4.3

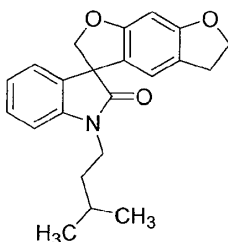
Síntesis de 1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahidrofurano-2-il)metilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (30%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31-6,98 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,78 (ABq, 2H), 4,52 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,91-3,69 (m, 4H), 2,97 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,09-1,64 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,3, 161,7, 161,3, 142,8, 132,8, 128,7, 123,6, 123,2, 120,5, 119,8, 118,9, 109,6, 93,2, 80,7, 76,8, 72,4, 68,2, 57,7, 44,6, 29,1, 29,0, 25,7; MS (ES⁺) *m/z* 364,1 (M + 1).

35

EJEMPLO 4.4

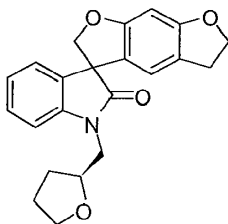
Síntesis de 1'-(3-metilbutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-bromo-3-metilbutano en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-(3-metilbutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (58%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-6,84 (m, 4H), 6,44 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 4,77 (ABq, 2H), 4,51 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,88-3,64 (m, 2H), 3,04-2,90 (m, 2H), 1,75-1,54 (m, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 161,7, 161,3, 142,4, 133,1, 128,7, 123,9, 123,1, 120,4, 119,8, 118,8, 108,5, 93,2, 80,6, 72,4, 57,7, 38,8, 36,2, 29,1, 26,1, 22,6, 22,5; MS (ES⁺) *m/z* 350,1 (M + 1).
- 10

EJEMPLO 4.5

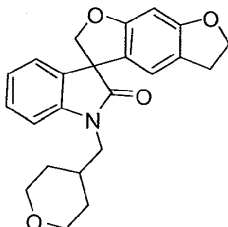
Síntesis de 1'-[(2*S*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (S)-(tetrahidrofurano-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-[(2*S*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (56%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-6,96 (m, 4H), 6,48 (d, *J* = 1,51 Hz, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,77 (ABq, 2H), 4,50 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,32-4,21 (m, 1 H), 3,98-3,64 (m, 4H), 2,96 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,09-1,63 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,3, 178,2, 161,7, 161,3, 142,9, 142,8, 142,8, 132,8, 132,7, 128,7, 128,7, 128,7, 123,7, 123,6, 123,2, 119,0, 118,9, 109,6, 109,5, 93,1, 80,7, 80,7, 76,9, 76,8, 72,4, 68,3, 68,2, 57,7, 57,7, 44,7, 44,6, 29,3, 29,1 (2C), 25,7, 25,6; MS (ES⁺) *m/z* 364,3 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 4.6

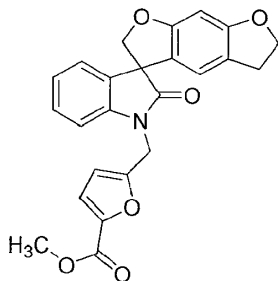
Síntesis de 1'-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (69%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37-6,85 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 6,39 (s, 1 H), 4,76 (ABq, 2H), 4,51 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,97 (ABq, 2H), 3,77-3,52 (m, 2H), 3,40-3,28 (m, 2H), 3,03-2,91 (m, 2H), 2,19-2,02 (m, 1 H), 1,65-1,38 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 161,8, 161,4, 142,8, 132,8, 128,8, 124,1, 123,3, 120,2, 119,9, 118,8, 108,6, 93,3, 80,8, 72,4, 67,5, 57,7, 46,1, 33,9, 30,8, 29,1; MS (ES⁺) *m/z* 378,3 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 4.7

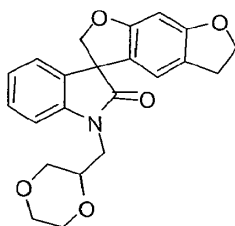
Síntesis de 5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxilato de metilo



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(clorometil)furan-2-carboxilato de metilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxilato de metilo (70%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28-6,23 (m, 5H), 6,49 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,37 (d, *J* = 3,49 Hz, 1H), 4,99 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H), 4,51 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,05-2,92 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 161,9, 161,3, 158,8, 153,5, 144,2, 141,4, 132,6, 128,9, 124,0, 123,8, 120,1, 120,0, 119,0, 110,2, 109,0, 93,2, 80,5, 72,4, 57,7, 52,0, 37,4, 29,1; MS (ES+) *m/z* 418,1 (M + 1).

EJEMPLO 4.8

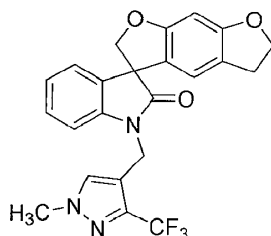
Síntesis de 1'-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(iodometil)-1,4-dioxano en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, 1'-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona se obtuvo (48%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-6,96 (m, 4H), 6,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,89 (ABq, 2H), 4,65 (ABq, 2H), 4,51 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,99-3,33 (m, 9H), 3,05-2,85 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,2, 178,1, 161,8, 161,8, 161,3, 161,2, 142,6, 132,7, 132,6, 128,8, 128,7, 123,8, 123,7, 123,4, 120,3, 120,2, 120,0, 119,9, 118,9, 118,8, 109,5, 109,3, 93,2, 80,6, 80,5, 73,2, 72,4, 69,3, 69,2, 66,7, 66,6, 66,4, 57,6, 41,7 (2C), 29,1; MS (ES+) *m/z* 380,1 (M + 1).

EJEMPLO 4.9

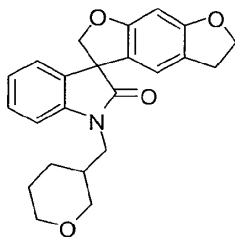
Síntesis de 1'-[[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(clorometil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-[[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (32%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (s, 1H), 7,29-6,84 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,79 (ABq, 2H), 4,51 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,97 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 161,9, 161,4, 141,6, 139,9, 139,4, 138,9, 138,4, 132,5, 131,9, 128,9, 124,1, 123,7, 123,4, 120,0, 119,9, 119,8, 118,8, 115,4, 108,8, 93,3, 80,6, 72,4, 57,6, 39,7, 34,0, 29,0; MS (ES+) *m/z* 442,0 (M + 1).

EJEMPLO 4.10

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

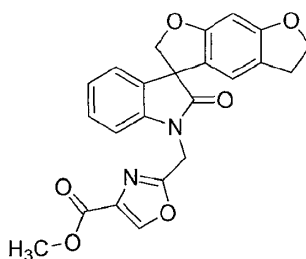


5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-(tetrahidro-2*H*-piran-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (45%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-6,83 (m, 4H), 6,44 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1 H), 4,63 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,51 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,89-3,24 (m, 6H), 3,08-2,86 (m, 2H), 2,26-2,09 (m, 1 H), 1,91-1,29 (m, 5H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 178,0, 161,8, 161,4, 161,3, 142,5, 142,4, 132,8, 132,8, 128,8, 124,0 (2C), 123,4, 120,2, 120,1, 120,0, 119,9, 118,8 (2C), 108,6, 93,2, 93,2, 80,8, 72,4 (2C), 71,2, 71,0, 68,5, 68,4, 57,7 (2C), 42,5, 42,4, 34,8, 29,1, 27,5, 27,4, 25,1, 24,8; MS (ES+) *m/z* 378,1 (M + 1).

10

EJEMPLO 4.11

Síntesis de 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

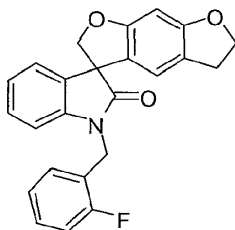


15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(bromometil)oxazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (61%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1 H), 7,27-6,91 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,12 (ABq, 2H), 4,81 (ABq 2H), 4,51 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,04-2,91 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 161,9, 161,2 (2C), 159,2, 145,0, 141,0, 133,6, 132,5, 129,0, 124,1, 120,1, 119,9, 199,1, 108,8, 93,2, 80,5, 72,4, 57,7, 52,3, 37,2, 29,0.

20

EJEMPLO 4.12

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

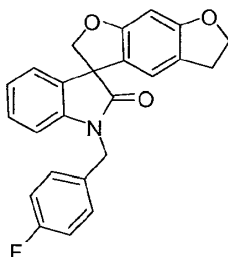


25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(bromometil)-2-fluorobenceno en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-(2-fluorobencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (81%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-6,81 (m, 8H), 6,47 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,02 (ABq, 2H), 4,83 (ABq, 2H), 4,52 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,08-2,89 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 162,3, 161,9, 161,4, 159,0, 141,9, 132,7, 129,7, 129,7 (2C), 129,6, 128,9, 124,7, 124,6, 123,9, 123,5, 122,9, 122,7, 120,2, 120,0, 119,0, 115,8, 115,5, 109,1, 109,0, 93,3, 80,7, 72,4, 57,8, 37,6, 37,5, 29,1; MS (ES+) *m/z* 387,9 (M + 1).

30

EJEMPLO 4.13

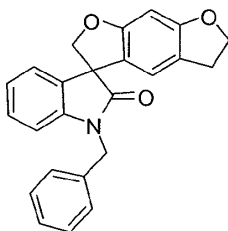
Síntesis de 1'-(4-fluorobencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(bromometil)-4-fluorobenceno en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-(4-fluorobencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (80%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-6,94 (m, 7H), 6,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,41 (s, 1 H), 4,91 (ABq, 2H), 4,83 (ABq, 2H), 4,53 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,08-2,89 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 164,0, 161,9, 161,4, 160,7, 141,9, 132,8, 131,7, 131,6, 129,3, 129,2, 128,7, 124,0, 123,5, 120,2, 120,0, 118,8, 116,0, 115,7, 109,1, 93,3, 80,6, 72,4, 57,7, 43,5, 29,1; MS (ES+) *m/z* 387,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.14

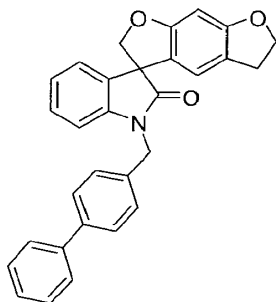
Síntesis de 1'-bencil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando bromuro de bencilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-bencil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (89%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43-6,96 (m, 8H), 6,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,96 (ABq, 2H), 4,84 (ABq, 2H), 4,53 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,05-2,92 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 161,8, 161,4, 142,2, 135,8, 132,8, 128,9, 128,7, 127,8, 127,4, 123,9, 123,4, 120,3, 120,0, 118,9, 109,3, 93,3, 80,7, 72,4, 57,8, 44,2, 29,1; MS (ES+) *m/z* 369,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.15

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

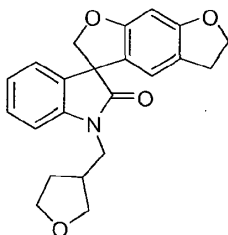


25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(clorometil)bifenil en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-(bifenil-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (39%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67-6,81 (m, 13H), 6,50 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,00 (ABq, 2H), 4,86 (ABq, 2H), 4,54 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,09-2,90 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 161,9, 161,4, 142,1, 140,8, 140,5, 134,8, 132,8, 128,8, 127,9, 127,6, 127,5, 127,1, 123,9, 123,5, 120,3, 120,0, 118,9, 109,3, 93,3, 80,7, 72,4, 57,8, 43,9, 29,1; MS (ES+) *m/z* 445,9 (M + 1).

30

EJEMPLO 4.16

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

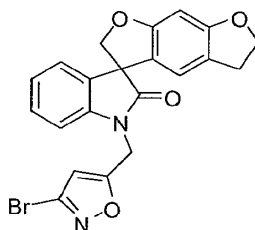


5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(bromometil)tetrahydrofurano en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (83%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-6,89 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,77 (ABq, 2H), 4,51 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,01-3,54 (m, 6H), 3,04-2,91 (m, 2H), 2,89-2,75 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 178,0, 161,8, 161,3, 142,4 (2C), 132,8 (2C), 128,8, 124,0 (2C), 123,4, 120,2, 120,1, 119,9 (2C), 118,7, 118,6, 108,4, 108,3, 93,2 (2C), 80,6, 72,3, 71,1, 70,9, 67,6, 67,5, 57,6, 42,8, 42,7, 38,0 (2C), 29,8 (2C), 29,1; MS (ES⁺) *m/z* 364,0 (M + 1).

10

EJEMPLO 4.17

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

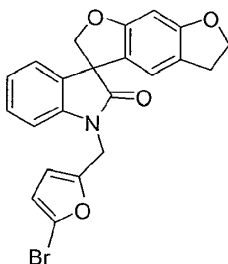


15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-bromo-5-(bromometil)isoxazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-[(3-bromoisoxazol-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (58%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-6,88 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,05 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H), 4,53 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,07-2,89 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 161,7, 161,2, 142,8, 132,6, 128,6, 123,6, 123,2, 120,3, 119,8, 118,8, 109,4, 93,1, 80,6, 76,9, 72,3, 68,2, 57,6, 44,6, 29,2, 29,0, 25,5; MS (ES⁺) *m/z* 438,7 (M + 1), 440 (M + 1).

20

EJEMPLO 4.18

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

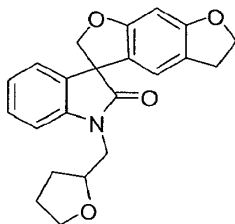


25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-bromo-5-(bromometil)furan en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-[(5-bromofuran-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (94%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-6,96 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,28 (dd, *J* = 23,3, 3,3 Hz, 2H), 4,89 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H), 4,52 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,07-2,88 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 161,8, 161,2, 151,0, 141,5, 132,7, 128,7, 123,8, 123,6, 121,6, 120,1, 119,9, 118,9, 112,3, 111,4, 109,0, 93,2, 80,4, 72,4, 57,6, 37,0, 29,0; MS (ES⁺) *m/z* : 437,7 (M + 1), 439,7 (M + 1).

30

EJEMPLO 4.19

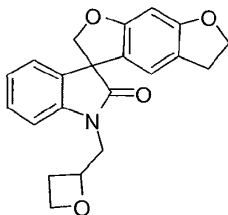
Síntesis de 1'-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(bromometil)tetrahydrofurano en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (64%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37-6,95 (m, 4H), 6,48 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,78 (ABq, 2H), 4,50 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,31-4,21 (m, 1H), 3,98-3,65 (m, 4H), 2,96 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,09-1,64 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,3, 178,2, 161,7, 161,2, 142,8 (2C), 132,7, 132,6, 128,7, 123,6, 123,2, 120,4 (2C), 119,8, 118,9 (2C), 109,5, 109,4, 93,1, 80,7, 80,6, 76,9, 76,8, 72,3, 68,2, 68,1, 57,6 (2C), 44,6, 44,5, 29,2, 29,0, 25,6, 25,5; MS (ES+) *m/z* 363,8 (M + 1).

EJEMPLO 4.20

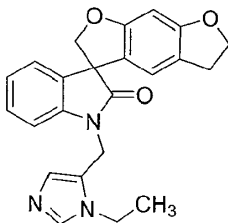
Síntesis de 1'-(oxetan-2-yimetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando oxetan-2-ilmetil 4-metilbencenosulfonato en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-(oxetan-2-yimetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (28%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-6,95 (m, 4H), 6,41 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,04-4,90 (m, 1 H), 4,80-4,62 (m, 2H), 4,52-4,30 (m, 4H), 4,08-3,76 (m, 2H), 2,91 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,70-2,56 (m, 1H), 2,44-2,33 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 177,8, 161,5, 161,0 (2C), 143,5, 143,4, 132,5, 132,4, 129,0, 128,9, 123,8, 123,7, 123,3, 121,0 (2C), 120,3, 119,3, 119,2, 110,3, 110,2, 92,9 (2C), 80,3 (2C), 79,8, 79,6, 72,5, 68,0, 57,3 (2C), 45,8 (2C), 28,8, 28,7, 25,0, 24,7; MS (ES+) *m/z* 349,8 (M + 1).

EJEMPLO 4.21

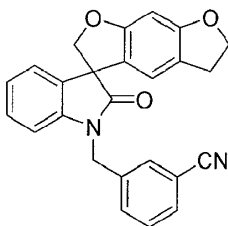
Síntesis de 1'-[(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(clorometil)-1-etil-1*H*-imidazol-3-ium cloruro en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-[(1-etil-1*H*-imidazol-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (57%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-6,95 (m, 4H), 6,41 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,04-4,90 (m, 1 H), 4,80-4,62 (m, 2H), 4,52-4,30 (m, 4H), 4,08-3,76 (m, 2H), 2,91 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,70-2,56 (m, 1 H), 2,44-2,33 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 177,8, 161,5, 161,0 (2C), 143,5, 143,4, 132,5, 132,4, 129,0, 128,9, 123,8, 123,7, 123,3, 121,0 (2C), 120,3, 119,3, 119,2, 110,3, 110,2, 92,9 (2C), 80,3 (2C), 79,8, 79,6, 72,5, 68,0, 57,3 (2C), 45,8 (2C), 28,8, 28,7, 25,0, 24,7; MS (ES+) *m/z* 349,8.

EJEMPLO 4.22

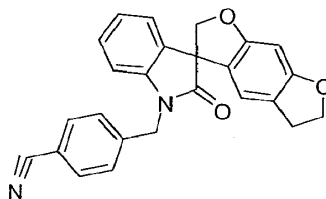
Síntesis de 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzonitrilo



5 A una solución de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,97 g, 3,46 mmol) en 2-butanona (25 mL) se agregaron carbonato de cesio (3,39 g, 10,39 mmol) y α -bromo-*m*-tolunitrilo (0,85 g, 4,33 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El sólido se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo-hexanos (1:5 - 1:1), seguido de recristalización a partir de acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzonitrilo (1,26 g, 92%) como un sólido incoloro: p.f. 187-193 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.58 (m, 3H), 7.47-7.44 (m, 1 H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1 H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.43-6.41 (m, 2H), 5.11-4.70 (m, 4H), 4.53 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3.09-2,91 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 162,0, 161,4, 141,5, 137,5, 132,6, 131,9, 131,6, 130,7, 129,9, 128,9, 124,3, 123,9, 120,2, 119,9, 118,7, 118,4, 113,1, 108,8, 93,4, 80,5, 72,5, 57,7, 43,4, 29,0; MS (ES⁺) *m/z* 394,8 (M + 1).

15 EJEMPLO 4.23

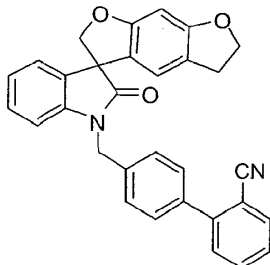
Síntesis de 4-[(2'-oxo-5,6-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[6,5-*b*]furan-3,3'-indolina]-1'-il)metil]benzonitrilo



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4.22 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(bromometil)benzonitrilo en lugar de α -bromo-*m*-tolunitrilo, se obtuvo 4-[(2'-oxo-5,6-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[6,5-*b*]furan-3,3'-indolina]-1'-il)metil]benzonitrilo (88%) como un sólido incoloro: p.f. 69-71 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.56 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 1 H), 6.75-6.66 (m, 1 H), 6.47-6.38 (m, 2H), 4.99 (ABq, 2H), 4.83 (ABq, 2H), 4.54 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3.06-2,92 (m, 2H); MS (ES⁺) *m/z* 395,0 (M + 1).

EJEMPLO 4.24

25 Síntesis de 4'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo

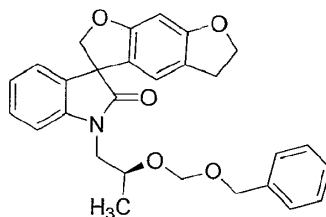


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-bromometil-2-cianobifenil en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 4'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo (81%) como un sólido incoloro: p.f. 192-194 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 7,6, 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7.58-7.39 (m, 6H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 5.12 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H), 5.00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4.91 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H), 4.72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4.53 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3.09-2,90 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 161,9, 161,4, 144,8, 142,1, 137,7, 133,9, 133,0, 132,8, 130,1, 129,3, 128,9, 127,8, 124,0, 123,6, 120,2, 120,0, 119,0, 118,7, 111,1, 109,3, 93,3, 80,7, 72,4, 57,8, 43,9, 29,1; MS (ES⁺) *m/z* 471,0 (M + 1).

35

EJEMPLO 4.25

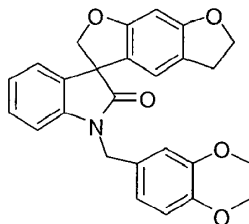
Síntesis de 1'-{(2*S*)-2-[(benciloxi)metoxi]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (S)-2-(benciloximetoxi)propil 4-metilbencenosulfonato en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-{(2*S*)-2-[(benciloxi)metoxi]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (61%) como un sólido incoloro: p.f. 49-52 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)(diastereómeros) δ7.36-7.22 (m, 4H), 7.20-6.99 (m, 5H), 6.44 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.89-4.61 (m, 4H), 4.56-4.33 (m, 4H), 4.28-4.13 (m, 1H), 3.96-3.70 (m, 2H), 3.03-2.70 (m, 2H), 1.29 (dd, *J* =6,1, 3,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ178,1, 161,6 (2), 143,0 (2), 137,6 (2), 132,7 (2), 128,7 (2), 128,5, 127,8 (2), 127,6 (2), 123,8 (2), 123,2 (2), 120,3 (2), 119,9 (2), 119,0, 109,6 (2), 93,2 (2), 93,0 (2), 80,7 (2), 72,4 (2), 71,5 (2), 69,5 (2), 57,6 (2), 46,2 (2), 29,0 (2), 18,3 (2); MS (ES+) *m/z* 479,9 (M + 23).

EJEMPLO 4.26

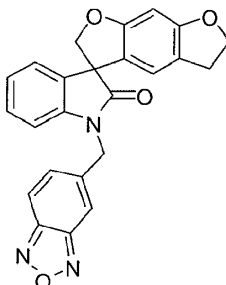
Síntesis de 1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (86%) como un sólido incoloro: p.f. 173-175 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,02 (dd, *J* = 7,5, 7,02 Hz, 1 H), 6,86-6,80 (m, 4H), 6,49 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 4,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J* = 15,2 Hz, 1 H), 4,75 (d, *J* = 15,2 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,54 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,09-2,92 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ177,9, 161,9, 161,4, 143,8, 143,3, 142,3, 132,9, 129,1, 128,8, 123,9, 123,4, 120,6, 120,4, 120,0, 119,1, 117,7, 116,5, 109,5, 93,3, 80,8, 72,5, 64.45, 64.41, 57,8, 43,7, 29,2; MS (ES+) *m/z* 428.0(M+1).

EJEMPLO 4.27

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

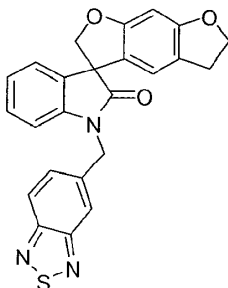


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(bromometil)-2,1,3-benzoxadiazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (74%) como un sólido incoloro: p.f. 169-171 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ8.06 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1 H), 7,49 (dd, *J* = 9,3, 1,3 Hz, 1 H), 7,28-7.14 (m, 2H), 7,12-6,98 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,40 (s, 1 H), 5,14-4,97 (m, 2H), 4,89 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 4,57-4,35 (m, 2H), 3,04-2,82 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ177,9, 161,7, 161,2,

149,3, 148,9, 142,4, 141,8, 133,2, 132,7, 129,2, 124,2, 123,8, 120,9, 120,4, 119,4, 117,3, 113,5, 109,8, 93,0, 80,4, 72,6, 65,4, 57,4, 43,7, 28,8; MS (ES+) m/z 411,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.28

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



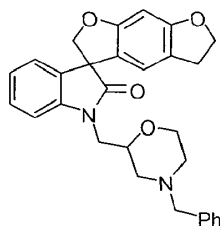
5

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(bromometil)-2,1,3-benzotiadiazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (74%) como un sólido incoloro: p.f. 162-164 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12-8.04 (m, 2H), 7,63 (dd, *J* = 9,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,27-7.14 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,00 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 5,23-5.05 (m, 2H), 4,88 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 4,73 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,55-4,38 (m, 2H), 3,04-2,82 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,8, 161,7, 161,2, 154,7, 154,2, 142,5, 139,0, 132,6, 130,2, 129,2, 124,2, 123,7, 122,3, 120,9, 120,4, 119,6, 119,3, 109,9, 93,0, 80,3, 72,6, 57,5, 43,5, 28,8; MS (ES+) m/z 427,9 (M + 1).

10

EJEMPLO 4.29

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

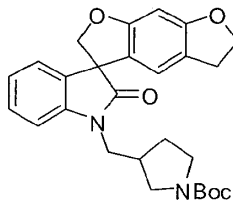


20

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-bencil-2-(clorometil)morfina en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (10%) como un sólido incoloro: p.f. 65-70 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7.00 (m, 9H), 6,49-6,39 (m, 2H), 4,92-4,84 (m, 1 H), 4,69-4,49 (m, 3H), 3,93-3,42 (m, 7H), 3,02-2,54 (m, 4H), 2,22-2,00 (m, 2H); MS (ES+) m/z 469,1 (M + 1).

EJEMPLO 4.30

Síntesis de 3'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo-[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



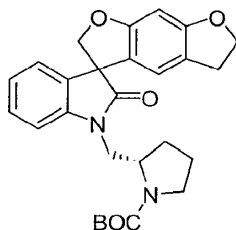
25

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando de terc-butilo 3-(bromometil)pirrolidina-1-carboxilato en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 3'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo-[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (85%) como un sólido amarillo claro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 7.30 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,07 (dd, *J* = 7,2, 6,9 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,95-3,44 (m, 3H), 3,41-3,27 (m, 1 H), 3,24-3,13 (m, 1 H), 3,06-2,92 (m, 2H), 2,82-2,68 (m, 1 H), 2,05-1,92 (m, 1 H), 1,82-1,69 (m, 1 H), 1,46 (s, 9H), 0,93-0,85 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 485,3 (M + 23).

30

EJEMPLO 4.31

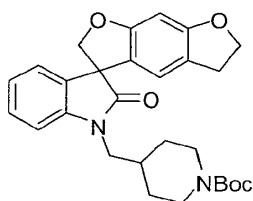
Síntesis de (2*S*)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4.22 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(tosiloximetil)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-terc-butilo (Fuji, K., et al., J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(20):7921-5) en lugar de α -bromo-*m*-tolunitrilo, se obtuvo (2*S*)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (80%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (diastereómeros) δ 7.37-7.25 (m, 2H), 7.20-7.00 (m, 2H), 6.54-6.41 (m, 2H), 4.96-4.88 (m, 1 H), 4.70-4.64 (m, 1 H), 4.534 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 4.527 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4.31-4.19 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 1H), 3.80-3.67 (m, 1 H), 3.49-3.22 (m, 2H), 3.05-2.91 (m, 2H), 2.10-1.77 (m, 4H), 1.48 (s, 4,5H), 1.42 (s, 4,5H); MS (ES+) m/z 485,1 (M + 23).

EJEMPLO 4.32

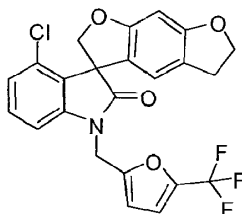
- 15 Síntesis de 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(tosiloximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (99%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (ddd, $J = 7,8, 7,5, 1,2$ Hz, 1 H), 7,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,06 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,66 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,54 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,20-4,06 (m, 2H), 3,72 (dd, $J = 14,0, 7,5$ Hz, 1 H), 3,58 (d, $J = 14,0, 6,6$ Hz, 1H), 3,08-2,92 (m, 2H), 2,75-2,61 (m, 2H), 2,11-1,96 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,33-1,22 (m, 2H); MS (ES+) m/z 499,2 (M + 23).

EJEMPLO 4.33

Síntesis de 4'-cloro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

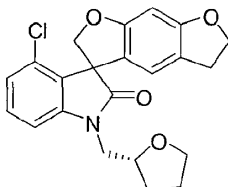


- 30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4'-cloro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 4'-cloro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (73%) como un sólido incoloro: p.f. 166-169 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.18 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 7,82$ Hz, 1 H), 6,74 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 6,45-6,34 (m, 2H), 5,11 (d, $J = 16,2$ Hz, 1 H), 4,99 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 16,2$ Hz, 1 H), 4,52 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 8,60$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 177,2, 162,2, 162,0, 151,6, 143,1, 141,8 (q, $J = 43,0$ Hz), 131,6, 130,0,

128,7, 124,6, 118,8 (q, $J = 267,1$ Hz), 119,7, 118,4, 117,1, 112,7, 109,5, 107,2, 92,9, 77,1, 72,4, 58,2, 37,1, 28,9; MS (ES+) m/z 461,9 (M + 1), 463,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.34

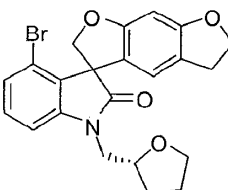
5 Síntesis de 4'-cloro-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4'-cloro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahidrofurano-2-il)metilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 4'-cloro-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (80%) como un sólido incoloro: p.f. 78-82 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.32-7.09 (m, 1H), 7.05-6.92 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.96 (dd, $J = 9,1, 1,1$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4.31-4.16 (m, 1H), 4.00-3.59 (m, 1H), 2.98 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2.12-1.80 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 178,0 (2), 162,1 (2), 162,0, 144,7, 131,1 (2), 129,8 (2), 128,7 (2), 123,9, 119,4 (2), 118,4 (2), 117,5 (2), 108,1 (2), 92,9, 77,5, 76,9 (2), 72,3, 68,2 (2), 58,1 (2), 44,9 (2), 29,1 (2), 29,0 (2), 25,6 (2); MS (ES+) m/z 397,9 (M + 1), 399,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.35

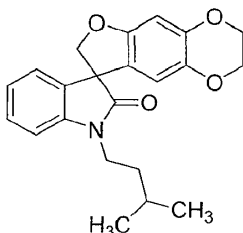
Síntesis de 4'-bromo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4'-bromo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahidrofurano-2-il)metilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 4'-bromo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (75%) como un sólido incoloro: p.f. 137-141 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (diastereómeros) δ 7.30-7.10 (m, 3H), 6.42-6.37 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.88 (d, $J = 9,63$ Hz, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.46 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.85-3.52 (m, 4H), 2.93 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2.01-1.67 (m, 3H), 1.64-1.49 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 177,5 (2), 162,2, 161,8, 145,7, 130,9, 130,2 (2), 126,6, 119,9 (2), 119,0 (2), 118,9 (2), 118,1, 92,5, 77,5, 76,3, 76,1, 72,5, 67,7 (2), 65,4, 58,7, 44,5, 29,0 (2), 28,7, 25,5; MS (ES+) m/z 443,9 (M + 1), 445,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.36

Síntesis de 1'-(3-metilbutil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

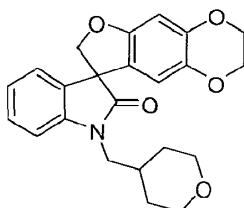


35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 1-bromo-3-metilbutano en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-(3-metilbutil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (64%) como un sólido incoloro:

p.f. 134-137 °C (hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,3$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J = 7,2, 0,9$ Hz, 1 H), 7.03 (ddd, $J = 7,4, 7,4, 0,7$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 4.88 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4.62 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4.21-4.16 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 1 H), 3.73-3.63 (m, 1 H), 1.75-1.59 (m, 3H), 1.00 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,3, 155,4, 144,6, 142,5, 138,3, 132,8, 128,9, 124,0, 123,2, 121,3, 111,6, 108,6, 99,4, 80,2, 64,6, 64,0, 58,1, 38,9, 36,3, 26,2, 22,7, 22,6; MS (ES+) m/z 366,3 (M + 1); Calc. analítico para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 72,31; H, 6,34; N, 3,83; Encontrados: C, 72,21; H, 6,31; N, 3,55.

EJEMPLO 4.37

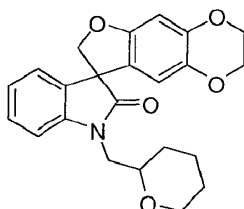
Síntesis de 1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-(bromometil)tetrahidro-2H-piran en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, se obtuvo 1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (95%) como un sólido incoloro: p.f. 129-131 °C (hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (ddd, $J = 7,9, 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,04 (ddd, $J = 7,4, 7,4, 1,0$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 4,87 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 4,62 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 4,22-4,16 (m, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,74 (dd, $J = 13,8, 7,7$ Hz, 1 H), 3,55 (dd, $J = 13,8, 7,1$ Hz, 1 H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,20-2,03 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,53-1,40 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,8, 155,4, 144,7, 142,8, 138,4, 132,5, 128,9, 124,2, 123,4, 121,1, 111,5, 108,7, 99,5, 80,4, 67,6, 67,5, 64,6, 64,0, 58,1, 46,2, 34,0, 30,93, 30,86; MS (ES+) m/z 394,2 (M + 1); Calc. analítico para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: C, 70,21; H, 5,89; N, 3,56; Encontrados: C, 70,15; H, 5,92; N, 3,20.
- 15
- 20

EJEMPLO 4.38

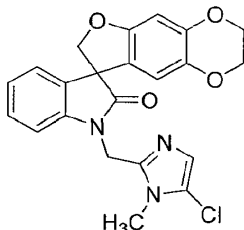
Síntesis de 1'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (45%) como un sólido incoloro: p.f. 158-166 °C (hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (diastereómeros) δ 7,31-7,25 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,48 (s, 1 H), 6,24 (s, 0,5H), 6,22 (s, 0,5H), 4,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 0,5H), 4,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 0,5H), 4,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 0,5H), 4,63 (d, $J = 9,0$ Hz, 0,5H), 4,21-4,16 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 2H), 3,44-3,33 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,68-1,31 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) (diastereómeros) δ 177.89, 177.80, 155.30, 155.27, 144.61, 143.25, 143.11, 138.34, 132.46, 132.35, 128.78, 128.73, 123.66, 123.64, 123.19, 123.17, 121.51, 121.45, 111.76, 111.62, 109.90, 109.77, 99.41, 99.36, 80.14, 75.75, 75.58, 68.57, 68.53, 64.63, 64.02, 58.08, 58.04, 45.83, 45.77, 29.70, 29.57, 25.88, 23.13; MS (ES+) m/z 394,2 (M + 1); Calc. analítico para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: C, 70,21; H, 5,89; N, 3,56; Encontrados: C, 70,03; H, 5,97; N, 3,17.
- 30
- 35

EJEMPLO 4.39

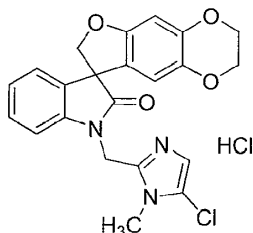
Síntesis de 1'-[(5-cloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, e hidrocloreto de 5-cloro-2-(clorometil)-1-metil-1*H*-imidazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-[(5-cloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (94%) como un sólido incoloro: p.f. 91-95 °C (diclorometano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7.27 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,2 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 7,2, 0,9 Hz, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 7,4, 7,4, 0,8 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,12 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 4,93 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 4,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,21-4,16 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,59 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ177.3,155.4,144.8,141.9,141.7,138.5,131,6, 129,3, 124,8, 124,0, 123,8, 120,7, 119,5, 111,5, 110,7, 99,6, 80,3, 64,6, 64,0, 58,1, 38,2, 31,0; MS (ES⁺)*m/z* 426,2 (M+1), 424,2 (M+1).

15 EJEMPLO 4.40

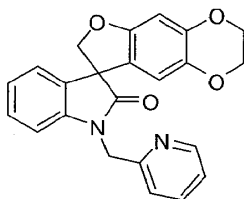
Síntesis de 1'-[(5-cloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona Hidrocloreto de



- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.28 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-[(5-cloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 1-metil-1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}-2,3-dihidro-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-[(5-cloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona Hidrocloreto de (82%) como un sólido incoloro: 207-208 °C (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ7.80 (s, 1 H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,31 (dd, *J* = 7,8, 7,2 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,08 (dd, *J* = 7,5, 7,2 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 5,30 (s, 2H), 4,83 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,20-4,15 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,70 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ177,0, 154,8, 144,2, 141,8, 141,7, 137,9, 132,1, 128,6, 123,6, 123,5, 121,0, 120,9, 118,0, 111,9, 109,8, 98,6, 79,9, 64,2, 63,6, 57,3, 35,8, 31,9; MS (ES⁺) *m/z* 426,2 (M + 1), 424,2 (M + 1); Calc. analítico para C₂₂H₁₈ClN₃O₄-HCl-H₂O: C, 55,24; H, 4,43; N, 8,78; Encontrados: C, 55,51; H, 4,18; N, 8,58.

30 EJEMPLO 4.41

Síntesis de 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

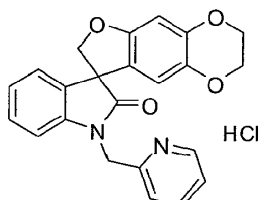


- 35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, e hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (80%) como

un sólido incoloro: p.f. 208-209 °C (hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7.65 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,7$ Hz, 1 H), 7.28-7.15 (m, 4H), 7.02 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.31 (s, 1H), 5.21 (d, $J = 16,0$ Hz, 1 H), 4.97 (d, $J = 16,0$ Hz, 1 H), 4.96 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4.68 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4.22-4.17 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,6, 155,6, 155,3, 149,6, 144,6, 142,2, 138,3, 137,1, 132,2, 128,9, 123,8, 123,5, 122,8, 121,6, 121,1, 111,8, 109,6, 99,4, 80,2, 64,5, 63,9, 58,2, 46,1; MS (ES+) m/z 387,2 (M + 1).

EJEMPLO 4.42

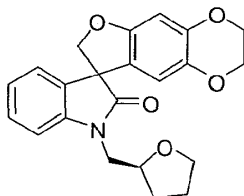
Síntesis de hidrocloreto de 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.28 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzo-dioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidro-1H-espiro[furo[3,2-g][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo hidrocloreto de 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (89%) como un polvo amarillo pálido: p.f. 206-208 °C (hexanos); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (dd, $J = 4,8, 0,9$ Hz, 1 H), 8.13 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,0$ Hz, 1 H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.26 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,1$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.51 (s, 1 H), 6.35 (s, 1H), 5.24 (d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 5.17 (d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 4.83 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 4.70 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 4.21-4.16 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 177,0, 154,7, 153,5, 146,2, 144,2, 142,2, 141,2, 137,8, 131,9, 128,8, 124,2, 123,6, 123,23, 123,21, 121,2, 111,7, 109,3, 98,7, 79,5, 64,2, 63,6, 57,3, 43,3; MS (ES+) m/z 387,2 (M + 1); Calc. analítico para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$: C, 64,42; H, 4,62; N, 6,53; Encontrados: C, 64,72; H, 4,55; N, 6,13.

EJEMPLO 4.43

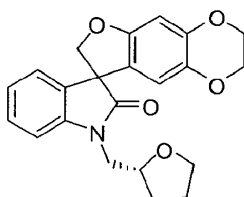
Síntesis de 1'-[(2S)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, y (S)-tetrahydrofurano-2-ilmetil 4-metilbencenosulfonato en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2H-piran, se obtuvo 1'-[(2S)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (69%) como un sólido incoloro: p.f. 173-175 °C (metanol); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (diastereómeros) δ 7.32-7.25 (m, 1 H), 7.16-7.00 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 6.24 (s, 1 H), 4.88 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 4.31-4.22 (m, 1 H), 4.21-4.17 (m, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.99-3.67 (m, 4H), 2.09-1.66 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) (diastereómeros) δ 178.1, 177.9, 155.3, 144.6, 143.0, 142.9, 138.4, 132.4, 132.3, 128,9, 128,8, 123,8, 123,7, 123,3, 121,4, 121,3, 111,7, 111,6, 109,8, 109,5, 99,4, 80,3, 80,2, 77,1, 76,8, 68.35, 68.31, 64,6, 64,0, 58.09, 58.06, 44,7, 29,4, 29,0, 25,9, 25,7; MS (ES+) m/z 380,2 (M + 1).

EJEMPLO 4.44

- 35 Síntesis de 1'-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

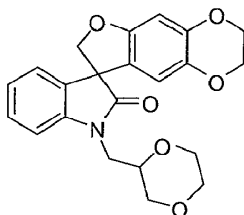


Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-

b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahydrofurano-2-il)metilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (55%) como un sólido incoloro: p.f. 174-176 °C (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 7,32-7,25 (m, 1H), 7,16-7,00 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 4,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 4,31-4,22 (m, 1 H), 4,21-4,17 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H), 3,99-3,67 (m, 4H), 2,09-1,82 (m, 3H), 1,78-1,66 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 178,1, 177,9, 155,3, 144,6, 143,0, 142,9, 138,4, 132,4, 132,3, 128,9, 128,8, 123,8, 123,7, 123,3, 121,4, 121,3, 111,7, 111,6, 109,8, 109,5, 99,4, 80,29, 80,26, 77,1, 76,8, 68,4, 68,3, 64,6, 64,0, 58,10, 58,08, 44,7, 29,4, 29,1, 25,9, 25,7; MS (ES+) *m/z* 380,2 (M + 1).

EJEMPLO 4.45

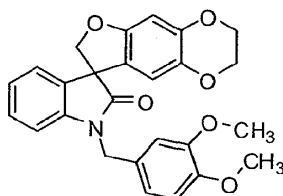
10 Síntesis de 1'-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



Una mezcla de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,30 g, 1,03 mmol), 2-(iodometil)-1,4-dioxano (0,31 g, 1,35 mmol) y carbonato de cesio (0,52 g, 1,58 mmol) en 2-butanona (7 mL) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 4 h. Una vez que se enfrió, la reacción se diluyó con acetato de etilo y la suspensión se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con diclorometano/éter dietílico (14:1) para proporcionar 1'-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona como una mezcla inseparable con lactam sin reaccionar (0,36 g). Una mezcla de este material, bromuro de bencilo (0,12 mL, 1,00 mmol) y carbonato de cesio (0,50 g, 1,55 mmol) en 2-butanona (7 mL) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 15 h. Se elaboró como se describe anteriormente y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con (hexanos/acetato de etilo) (2:1, incrementado a 1:1) proporcionó 1'-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,24 g, 58%) como un sólido incoloro, junto con 1'-bencil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,09 g, 24%) como un sólido incoloro. Caracterización para 1'-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: p.f. 160-165 °C (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 7,26-7,34 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,01-7,09 (m, 2H), 6,49 (s, 1 H), 6,24 (s, 0,5H), 6,21 (s, 0,5H), 4,88 (d, *J* = 8,9 Hz, 0,5 Hz), 4,87 (d, *J* = 8,9 Hz, 0,5H), 4,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 0,5H), 4,63 (d, *J* = 8,9 Hz, 0,5H), 4,22-4,16 (m, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,99-3,78 (m, 4H), 3,76-3,55 (m, 4H), 3,47-3,37 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 177,9, 177,8, 156,3, 155,3, 144,71, 144,69, 142,72, 142,66, 138,42, 138,39, 132,4, 132,3, 128,91, 128,85, 123,9, 123,8, 123,5, 121,3, 121,1, 111,7, 111,6, 109,6, 109,4, 99,49, 99,46, 80,2, 80,0, 73,32, 73,29, 69,4, 69,2, 66,8, 66,7, 66,52, 66,48, 64,6, 64,0, 58,1, 58,0, 41,85, 41,76; MS (ES+) *m/z* 396,2 (M + 1).

EJEMPLO 4.46

Síntesis de 1'-(3,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

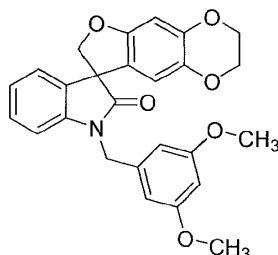


35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, y 3,4-dimetoxibromuro de bencilo (Oguri, T., et al., Chem. Pharm. Bull. (1977), 25:2287-91) en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-(3,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (100%) como un sólido incoloro: p.f. 209-211 °C (hexanos/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,14 (m, 2H), 7,01 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,92-6,80 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 6,21 (s, 1 H), 5,09 (d, *J* = 15,3 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,68 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 155,3, 149,5, 148,8, 144,7, 142,2, 138,4, 132,4, 128,9, 128,4, 124,0, 123,5, 121,3, 120,0, 111,5, 111,2, 110,5, 109,5, 99,6, 80,1, 64,6, 64,0, 58,2, 56,02, 55,99, 44,1; MS (ES+) *m/z* 446,0 (M + 1).

45

EJEMPLO 4.47

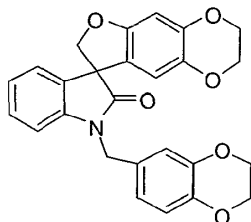
Síntesis de 1'-(3,5-dimetoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, y 3,5-dimetoxibromuro de bencilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2H-piran, se obtuvo 1'-(3,5-dimetoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (97%) como un sólido incoloro: p.f. 192-195 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.23-7.15 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,47 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 6,37 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 5,04 (d, J = 15,5 Hz, 1 H), 4,95 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,72 (d, J = 15,5 Hz, 1 H), 4,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H), 3,76 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ177,7, 161,3, 155,4, 144,7, 142,2, 138,5, 138,2, 132,3, 129,0, 123,9, 123,5, 121,2, 111,6, 109,5, 105,4, 99,8, 99,6, 80,2, 64,6, 64,0, 58,2, 55,5, 44,3; MS (ES+) m/z 446,0 (M + 1).

EJEMPLO 4.48

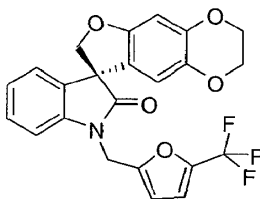
15 Síntesis de 1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, y 6-(bromometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (Capilla, A.S. et al., Tetrahedron, (2001), 57:8297-304) en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2H-piran, se obtuvo 1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (100%) como un sólido incoloro: p.f. 120-123 °C (hexanos/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.20 (ddd, J = 7,8, 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 7,01 (ddd, J = 7,5, 7,4, 0,7 Hz, 1H), 6,85-6,79 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 6,24 (s, 1 H), 4,93 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,92 (d, J = 15,5 Hz, 1 H), 4,76 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,23 (s, 4H), 4,22-4,17 (m, 2H), 4,14-4,10 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ177,5, 155,4, 144,7, 143,8, 143,3, 142,3, 138,4, 132,4, 129,0, 128,9, 123,9, 123,4, 121,2, 120,5, 117,8, 116,5, 111,8, 109,5, 99,5, 80,4, 64,6, 64,44, 64,41, 64,0, 58,2, 43,8; MS (ES+) m/z 444,0 (M + 1).

EJEMPLO 4.49

30 Síntesis de (R)-1'-[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

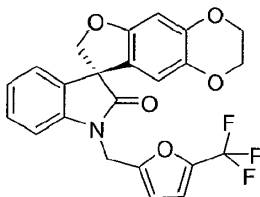


35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (R)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2H-piran, se obtuvo (R)-1'-[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-

2'(1H)-ona (92%) como un sólido incoloro: p.f. 64-68 °C (metanol/agua); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.30 (ddd, *J* = 7,8, 7,7, 1,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,07 (dd, *J* = 7,5, 7,2 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,50 (s, 1 H), 6,38 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,06 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 4,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ177,2, 155,3, 152,2, 144,8, 141,8 (q, *J* = 43,0 Hz), 141,5, 138,5, 132,2, 129,1, 124,2, 123,9, 120,9, 118,9 (d, *J* = 267 Hz), 112,8 (d, *J* = 2,8 Hz), 111,6, 109,3, 109,0, 99,5, 80,1, 64,6, 64,0, 58,1, 37,1; MS (ES+) *m/z* 443,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.50

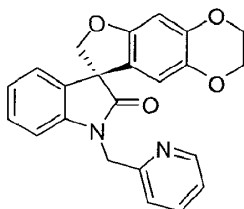
Síntesis de (S)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (S)-(2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1H)-ona, y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, se obtuvo (S)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona (95%) como un sólido incoloro: p.f. 53-56 °C (metanol/agua); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.30 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,08 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,74 (dd, *J* = 2,1, 0,9 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,38 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,06 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 4,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,89 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ177,2, 155,3, 152,2, 144,8, 141,8 (q, *J* = 43,0 Hz), 141,5, 138,5, 132,2, 129,1, 124,2, 123,9, 120,9, 118,9 (q, *J* = 267 Hz), 112,8 (q, *J* = 2,8 Hz), 111,6, 109,3, 109,0, 99,5, 80,1, 64,6, 64,0, 58,1, 37,1; MS (ES+) *m/z* 443,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.51

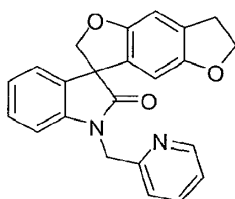
Síntesis de (S)-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1H)-ona, e hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, se obtuvo (S)-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona (95%) como un sólido incoloro: p.f. 144-146 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.59 (dd, *J* = 5,1, 0,6 Hz, 1H), 7,73 (ddd, *J* = 7,8, 7,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,22 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1 H), 7,03 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 0,9 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,51 (s, 1H), 6,29 (s, 1 H), 5,26 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 5,04 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 4,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,22-4,18 (m, 2H), 4,15-4,11 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ177,7, 155,4, 155,3, 148,6, 144,8, 142,0, 138,4, 138,2, 132,2, 129,0, 124,0, 123,7, 123,3, 122,3, 121,1, 111,8, 109,7, 99,5, 80,3, 64,6, 64,0, 58,2, 45,5; MS (ES+) *m/z* 387,0 (M + 1).

EJEMPLO 4.52

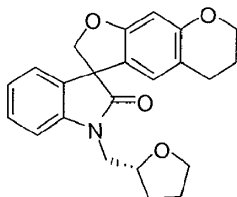
Síntesis de 1'-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, e hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (67%) como un sólido incoloro: p.f. 198-200 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,71 (dd, *J* = 7,8, 7,5 Hz, 1 H), 7,32-7.15 (m, 4H), 7,02 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,17 (s, 1H), 5,27 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 4,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,49 (td, *J* = 8,7, 0,7 Hz, 2H), 3,15 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 155,3, 155,2, 154,9, 148,6, 142,1, 138,3, 132,1, 129,1, 128,9, 127,6, 124,0, 123,7, 123,3, 122,3, 109,7, 107,2, 104,0, 80,1, 71,8, 58,6, 45,5, 30,4; MS (ES+) *m/z* 370,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.53

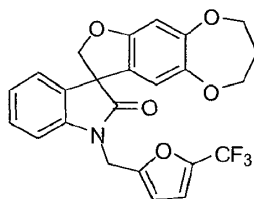
Síntesis de 1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-6,7-dihidro-5*H*-espiro[furo[3,2-*g*]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6,7-dihidro-5*H*-espiro[furo[3,2-*g*]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (R)-tetrahidrofurano-2-ilmetilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-6,7-dihidro-5*H*-espiro[furo[3,2-*g*]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (57%) como un sólido blancuzco: p.f. 151-156 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 7,32-7.26 (m, 1 H), 7,16-7.02 (m, 3H), 6,40 (s, 1H), 6,38 (s, 1 H), 4,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,644, 4,640 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,32-4,24 (m, 1 H), 4,11 (dd, *J* = 5,4, 4,8 Hz, 2H), 3,99-3,69 (m, 4H), 2,63-2,52 (m, 2H), 2,10-1,85 (m, 5H), 1,79-1,67 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 178,3, 178,2, 160,2, 156,3, 143,0, 132,8, 132,7, 128,8, 128,7, 123,88, 123,86, 123,82, 123,76, 123,3, 121,1, 121,0, 115,24, 115,20, 109,7, 109,5, 98,9, 80,43, 80,40, 77,1, 77,0, 68,4, 68,3, 66,7, 57,8, 57,7, 44,8, 44,7, 29,4, 29,1, 25,8, 25,7, 24,8, 24,7, 22,4; MS (ES+) *m/z* 378,1 (M + 1).

EJEMPLO 4.54

Síntesis de 1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

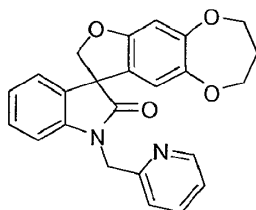


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (97%) como un sólido incoloro: p.f. 162-164 °C (agua/metanol); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,07 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,76-6,73 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,39 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 5,07 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,89 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 4,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,29-4,21 (m, 1 H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,99-3,91 (m, 1 H), 2,23-2,00 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,1, 156,8, 153,2, 152,1 (q, *J* = 1,3 Hz), 146,4, 141,8 (q, *J* = 42,9 Hz), 141,4, 132,1, 129,1, 124,2, 124,0, 122,9, 118,9 (q, *J* = 267 Hz), 116,1, 112,8 (q, *J* = 2,7 Hz), 109,4, 109,0, 103,6, 80,4, 70,91, 70,90, 58,0, 37,1, 32,3; MS (ES+) *m/z* 457,9 (M + 1).

40

EJEMPLO 4.55

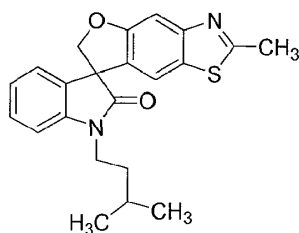
Síntesis de 1'-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, e hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (90%) como un sólido incoloro: p.f. 122-123 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,71 (ddd, *J* = 7,8, 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,31-7.15 (m, 4H), 7,03 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 5,24 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 5,04 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 4,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,28-4,20 (m, 1 H), 4,14-4,05 (m, 2H), 4,02-3,94 (m, 1 H), 2,22-2,02 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 156,8, 155,4, 153,1, 149,1, 146,3, 142,1, 137,7, 132,2, 129,0, 124,0, 123,7, 123,1, 123,0, 121,9, 116,2, 109,6, 103,6, 80,5, 70,87, 70,85, 58,1, 45,9, 32,2; MS (ES⁺) *m/z* 401,0 (M + 1).

EJEMPLO 4.56

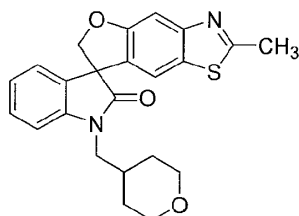
- 15 Síntesis de 2-metil-1'-(3-metilbutil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, y 1-bromo-3-metilbutano en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 2-metil-1'-(3-metilbutil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (71%) como un sólido incoloro: p.f. 137-138 °C (hexanos/acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,32-7.27 (m, 1 H), 7,13-7.08 (m, 1 H), 7,03-6,92 (m, 3H), 5,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,12-4,01 (m, 1 H), 3,71-3,60 (m, 1 H), 2,56 (s, 3H), 1,93-1,61 (m, 3H), 1,06-1,00 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,8, 169,3, 160,4, 149,4, 142,8, 132,9, 129,1, 128,7, 123,6, 122,8, 122,2, 120,4, 108,6, 108,4, 81,1, 58,2, 39,2, 36,1, 26,0, 23,0, 22,5, 20,3; MS (ES⁺) *m/z* 378,5 (M + 1).

EJEMPLO 4.57

Síntesis de 2-metil-1'-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

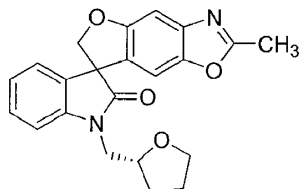


- 30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, y 4-(bromometil)tetrahidropiran en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 2-metil-1'-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (44%) como un sólido incoloro: p.f. 186-187 °C (hexanos/acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.60 (m, 1H), 7,34-7.27 (m, 1 H), 7,13-7.07 (m, 1 H), 7,06-6,91 (m, 3H), 5,04-4,97 (m, 1 H), 4,78-4,72 (m, 1 H), 4,07-3,93 (m, 3H), 3,52-3,35 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,32-2,15 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,57-1,42 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz,

CDCl_3) δ 177,4, 169,3, 160,6, 149,2, 143,1, 132,7, 129,1, 128,7, 123,7, 123,0, 122,3, 119,9, 108,7, 108,5, 81,5, 67,9, 62,4, 58,1, 46,6, 34,3, 30,9, 20,2, 14,6; MS (ES+) m/z 407,0 (M + 1).

EJEMPLO 4.58

Síntesis de 2-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5

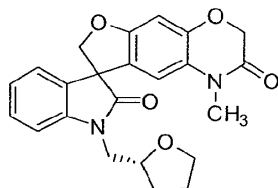
Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahidrofurano-2-il)metilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 2-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (52%) como un sólido incoloro: p.f. 188-190 °C (acetato de etilo); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,30 (m, 2H), 7,23-7,05 (m, 2H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,00-5,93 (m, 1 H), 5,43-5,38 (m, 1 H), 4,42-4,26 (m, 1 H), 4,05-3,75 (m, 4H), 2,35-2,33 (m, 3H) 2,09-1,79 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175,6, 175,3, 164,4, 164,3, 151,2, 151,1, 146,2, 146,1, 144,9, 144,6, 138,7, 138,6, 130,5, 130,4, 129,6, 124,6, 124,4, 123,0 (2C), 114,0, 113,9, 111,8, 111,6, 110,6, 110,5, 110,3, 109,8, 88,7, 88,4, 76,1, 76,0, 68,5, 68,3, 44,7, 44,4, 29,8, 28,9, 26,2, 25,7, 14,7, 14,6; MS (ES+) m/z 414,9 (M + 39).

10

15

EJEMPLO 4.59

Síntesis de 1-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-metil-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahidrofurano-2-il)metilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona (69%) como un sólido blancuzco: p.f. 79-81 °C (éter dietílico); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,16-7,04 (m, 3H), 6,63-6,62 (m, 1H), 6,39-6,32 (m, 1H), 4,96-4,92 (m, 1 H), 4,72-4,67 (m, 1 H), 4,54 (s, 2H), 4,37-4,26 (m, 1 H), 3,98-3,85 (m, 2H), 3,82-3,70 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,7 (2C), 163,9 (2C), 157,4, 157,3, 146,9 (2C), 143,1, 142,6, 132,2, 131,9, 129,2, 129,1, 124,4 (2C), 123,8 (2C), 123,5, 123,1, 122,8, 109,8, 109,7, 109,6, 100,1 (2C), 80,8, 80,6, 76,9, 76,2, 68,4, 68,2, 67,7, 58,1 (2C), 44,9, 44,6, 29,3, 29,1, 28,5, 28,4, 25,7 (2C); MS (ES+) m/z 429,1 (M + 23), 407,1 (M + 1).

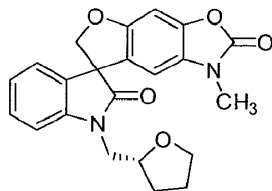
20

25

30

EJEMPLO 4.60

Síntesis de 1-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1*H*, 1'*H*)-diona



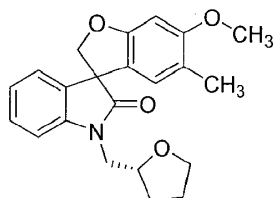
Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1*H*,1'*H*)-diona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahidrofurano-2-il)metilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, se obtuvo 1-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1*H*,1'*H*)-diona (32%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C (Tolueno/hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,29 (m, 1 H), 7,17-7,03 (m, 3H), 6,90-6,85 (m, 1 H), 6,40-6,28 (m, 1H), 4,99-4,92 (m, 1 H), 4,75-4,67

35

(m, 1 H), 4,36-4,25 (m, 1 H), 4,01-3,67 (m, 4H), 3,25-3,21 (m, 3H), 2,14-1,85 (m, 3H), 1,79-1,65 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,6, 157,0, 156,9, 155,0, 143,5 (2C), 143,1, 142,6, 132,2, 131,9, 129,3, 129,2, 126,2, 124,1, 123,8, 123,6, 109,8, 109,8, 103,1, 103,0, 94,7 (2 C), 80,5, 80,4, 77,1, 76,3, 68,4, 68,2, 58,2 (2C), 45,0, 44,7, 29,3, 29,2, 28,3, 28,2, 25,7; MS (ES+) m/z 393,0 (M + 1).

5 EJEMPLO 4.61

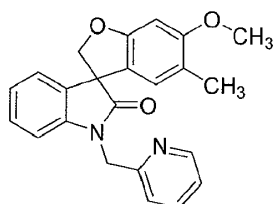
Síntesis de 6-metoxi-5-metil-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahidrofurano-2-il)metilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, se obtuvo 6-metoxi-5-metil-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (72%) como un sólido incoloro: p.f. 151-153 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,15-6,98 (m, 3H), 6,48 (s, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 4,90 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,65 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 4,32-4,21 (m, 1H), 3,99-3,61 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 2,10-1,63 (m, 4H), 1,99 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,3
15 (2), 160,3, 159,1, 142,9 (2), 132,6 (2), 128,7 (2), 124,2 (2), 123,7 (2), 119,5 (2), 119,2 (2), 109,5 (2), 93,7, 80,4 (2), 77,0 (2), 68,2 (2), 57,9, 55,5, 44,6 (2), 29,1 (2), 25,6 (2), 15,9 (2); MS (ES+) m/z 366,3 (M + 1).

EJEMPLO 4.62

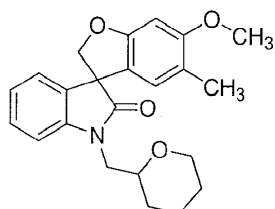
Síntesis de 6-metoxi-5-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, e hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, se obtuvo 6-metoxi-5-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (82%) como un sólido incoloro: p.f. 142-144 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,28-7,11 (m, 4H), 7,00 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,50 (s, 2H), 5,09 (ABq, 2H), 4,84 (ABq, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,0, 160,3, 159,2, 155,7, 149,5, 142,5, 142,2, 137,1, 132,6, 128,7, 124,3, 123,8, 123,5, 122,8, 121,7, 119,5, 119,2, 109,5, 93,8, 80,3, 58,0, 46,1, 22,6, 16,0; MS (ES+) m/z 373,3 (M + 1).

EJEMPLO 4.63

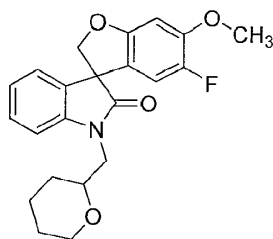
Síntesis de 6-metoxi-5-metil-1'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 6-metoxi-5-metil-1'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (68%) como un sólido incoloro: p.f. 180-182 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,13-6,97 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,43 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1 H), 4,66 (dd, J = 8,9, 3,3 Hz, 1 H), 4,02-3,59 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,43-3,31 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,92-1,77 (m, 1H), 1,71-1,26 (m, 5H); MS (ES+) m/z 380,4 (M + 1).

EJEMPLO 4.64

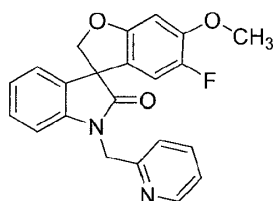
Síntesis de 5-fluoro-6-metoxi-1'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando
 5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-
 3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 5-fluoro-6-metoxi-1'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-
 2'(1'H)-ona (99%) como un sólido incoloro: p.f. 131-133 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,24 (m, 1 H), 7,13-
 6,98 (m, 3H), 6,61-6,55 (m, 1 H), 6,47-6,39 (m, 1H), 4,96-4,89 (m, 1 H), 4,71-4,63 (m, 1 H), 4,00-3,76 (m, 5H), 3,73-
 10 3,59 (m, 2H), 3,42-3,30 (m, 1 H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,70-1,27 (m, 5H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 177,4,
 157,10, 157,08, 157,05, 157,03, 149,2, 149,0, 148,8, 146,1, 143,2, 143,0, 131,9, 131,8, 128,9, 128,8, 123,52,
 123,50, 123,18, 123,15, 119,4, 119,3, 119,2, 110,6, 110,5, 110,3, 110,2, 109,9, 109,8, 96,2, 80,4, 75,6, 75,4, 68,4,
 68,3, 57,96, 57,95, 57,92, 56,4, 45,7, 45,6, 29,5, 29,4, 25,7, 23,0; MS (ES+) *m/z* 384,2 (M + 1).

EJEMPLO 4.65

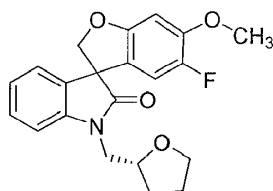
Síntesis de 5-fluoro-6-metoxi-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando
 5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-
 3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 2 (bromometil)piridina hidrobromuro en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, se
 obtuvo 5-fluoro-6-metoxi-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (77%) como un sólido
 20 incoloro: p.f. 142-144 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,59-8,53 (m, 1 H), 7,65 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,28-
 7,10 (m, 4H), 7,01 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 10,1 Hz,
 1 H), 5,20 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 5,03-4,90 (m, 2H), 4,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)
 δ 177,3, 157,2 (d), 155,4, 149,6, 149,3, 149,1, 149,0, 146,1, 142,1, 137,1, 131,8, 129,0, 123,8, 123,6, 122,8, 121,6,
 119,0 (d), 110,7, 110,4, 109,6, 96,3, 80,5, 58,1, 56,4, 46,0; MS (ES+) *m/z* 377,2 (M + 1).

EJEMPLO 4.66

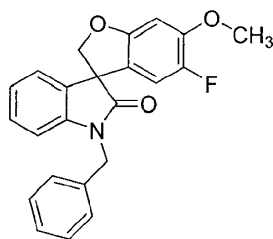
Síntesis de 5-fluoro-6-metoxi-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando
 5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-
 3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (R)-[2-(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-
 3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (42%) como un sólido incoloro: p.f. 106-116 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (dd, *J* = 7,6,
 7,6 Hz, 1 H), 7,14-6,98 (m, 3H), 6,58 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,49-6,40 (m, 1 H), 4,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J* =
 9,0 Hz, 1 H), 4,31-4,19 (m, 1 H), 3,98-3,64 (m, 7H), 2,09-1,80 (m, 3H), 1,76-1,61 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)
 35 δ 177,7, 177,5, 157,1, 149,3, 149,1, 148,9, 146,1, 142,8, 131,9, 131,7, 129,0, 128,9, 123,7, 123,6, 123,3, 119,3,
 119,2, 110,6, 110,5, 110,3, 110,2, 109,8, 109,6, 96,3, 80,6, 76,7, 68,2, 68,1, 58,0, 56,4, 44,6, 29,2, 29,0, 25,7, 25,5;
 MS (ES+) *m/z* 370,2 (M + 1).

EJEMPLO 4.67

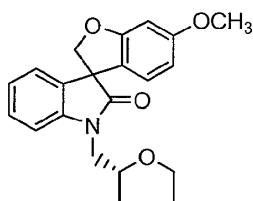
Síntesis de 1'-bencil-5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y bencilbromuro en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 1'-bencil-5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (86%) como un sólido incoloro: p.f. 160-162 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,26 (m, 5H), 7,20 (ddd, *J* = 7,6, 7,6, 1,2 Hz, 1 H), 7,16-7,09 (m, 1 H), 7,06-6,97 (m, 1 H), 6,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 10,1 Hz, 1 H), 5,05 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 15,5 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 182,3, 173,3, 166,3, 165,6, 147,9, 137,5, 133,7, 128,5, 128,0, 126,1, 124,9, 124,6, 114,2, 97,5, 84,9, 77,3, 62,0, 47,6, 33,5; MS (ES+) *m/z* 376,0 (M + 1).

EJEMPLO 4.68

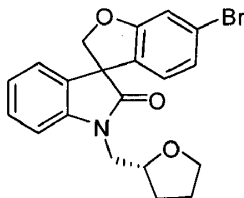
Síntesis de 6-metoxi-1'-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahydrofurano-2-il)metilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, se obtuvo 6-metoxi-1'-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (54%) como un líquido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ7,32-7,25 (m, 1H), 7,16-6,99 (m, 3H), 6,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6,36 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,32-4,22 (m, 1 H), 4,00-3,66 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,10-1,66 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ178,0, 177,9, 162,0, 161,4, 142,9, 142,8, 132,4, 132,3, 128,7, 128,6, 123,6, 123,5 (2C), 123,4, 123,2, 121,0, 120,9, 109,6, 109,3, 107,4 (2C), 96,5, 80,5, 80,4, 76,8, 76,7, 68,2, 68,1, 57,5, 55,5, 44,5 (2C), 29,2, 28,9, 25,6, 25,5; MS (ES+) *m/z* 352,1 (M + 1).

EJEMPLO 4.69

Síntesis de 6-bromo-1'-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

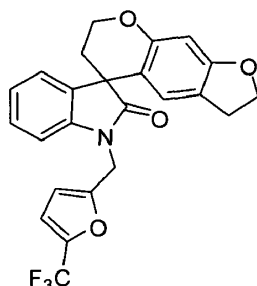


30 A una solución agitada de 6-bromoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,3 g, 4,3 mmol) en 2-butanona (40,0 mL) se agregó carbonato de cesio (4,2 g, 12,9 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahydrofurano-2-il)metilo (1,4 g, 5,4 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 16 h, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con 25% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 6-bromo-1'-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,75 g, 100%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 400,0 (M + 1), 402,0 (M + 1).

35

REFERENCIA EJEMPLO 4.70

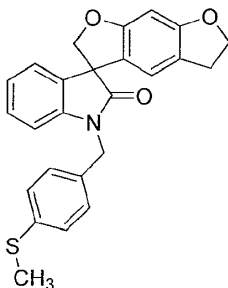
Síntesis de 1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3,6,7-tetrahidroespiro[furo[3,2-g]cromeno-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3,6,7-tetrahidroespiro[furo[3,2-g]cromeno-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, acetona en lugar de butanona, y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, se obtuvo 1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3,6,7-tetrahidroespiro[furo[3,2-g]cromeno-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona (43%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-6.93 (m, 4H), 6.76-6.70 (m, 1H), 6.38 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.98 (ABq, 2H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.45 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 2.92 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2.23-2.16 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 179,3, 160,6, 155,5, 152,2, 152,1, 141,8, 141,6, 141,3, 135,2, 128,3, 124,1, 123,5, 123,5, 120,6, 120,4, 117,0, 112,6 (2C), 112,5 (2C), 112,1, 109,1, 108,6, 98,6, 71,8, 62,0, 47,8, 36,7, 32,4, 28,8; MS (ES+) m/z 441,7 (M + 1).

EJEMPLO 4.71

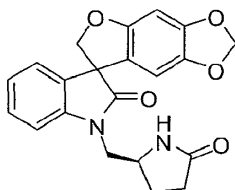
Síntesis de 1'-[4-(metilsulfanil)encil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4.22 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (4-(bromometil)fenil)(metil)sulfano en lugar de α -bromo-*m*-tolunitrilo, se obtuvo 1'-[4-(metilsulfanil)encil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (61%) como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z : 416,2 (M + 1).

20 EJEMPLO 4.72

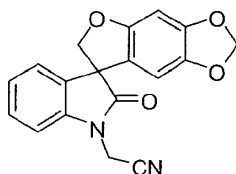
Síntesis de 1'-[[2-(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (*R*)-3-bromometil-2-pirrolidinona en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-[[2-(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (47%) como un sólido incoloro: p.f. 121-130 °C; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.34 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7.22-7.06 (m, 4H), 6.48 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 4.86-4.81 (m, 2H), 4.64 (dd, $J = 9,3, 3,8$ Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 2H), 2.43-2.18 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 177,9, 177,4, 177,3, 154,7, 154,6, 147,5, 147,4, 141,2, 140,8, 140,8 136,0, 130,8, 130,6, 127,3 127,2, 127,0, 126,3, 123,4, 122,0, 121,9, 121,9 118,0, 117,8, 107,4, 101,1, 100,0, 99,9, 91,3, 91,3, 78,8, 78,7, 56,8 (2C), 51,4, 51,2, 43,2 (2C), 27,6, 22,6, 18,6; MS (ES+) m/z 401,2 (M + 23), 379,2 (M + 1).

EJEMPLO 4.73

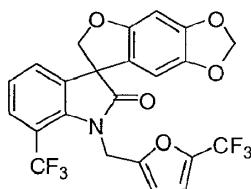
Síntesis de (2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetonitrilo



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando cloroacetonitrilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, y espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona se obtuvo, (2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetonitrilo (61%) como un sólido incoloro: p.f. 170-172 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.38 (dt, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,11 (dt, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 5,89 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 4,94 (ABq, *J* = 17,9 Hz, 2H), 4,73 (ABq, *J* = 9,5 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,8, 155,8, 148,9, 142,232, 141,0, 131,9, 129,4, 124,3, 124,3, 119,8, 116,0, 109,7, 103,5, 101,9, 93,8, 80,1, 57,8, 28,8; MS (ES+) *m/z* 321,3 (M + 1).

EJEMPLO 4.74

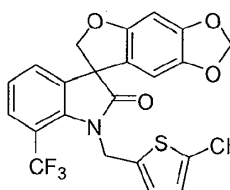
Síntesis de 7'-(trifluorometil)-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-bromometil-2-(trifluorometil)furan en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, y 7'-(trifluorometil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 7'-(trifluorometil)-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (43%) como un sólido incoloro: p.f. 95-98 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1 H), 6,23 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,86 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 5,23 (ABq, 2H), 4,78 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,6, 156,0, 152,2, 149,3, 142,7, 141,4 (q), 139,1, 135,1, 127,9, 127,0 (m), 122,9 (d), 121,1 (d), 119,3 (d), 118,7, 113,4 (q), 112,5, 108,2, 102,8, 101,7, 93,7, 80,8, 56,9, 39,4; MS (ES+) *m/z* 498,4 (M + 1).

EJEMPLO 4.75

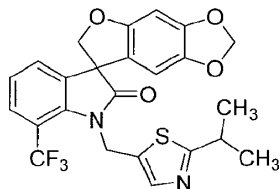
25 Síntesis de 1'-[[5-cloro-2-tienil]metil]-7'-(trifluorometil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-cloro-5-(clorometil)tiofeno en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, y 7'-(trifluorometil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-[[5-cloro-2-tienil]metil]-7'-(trifluorometil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (95%) como un sólido incoloro: p.f. 165-166 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,24 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 3,8 Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,91 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 5,09 (ABq, 2H), 4,78 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,9, 156,2, 149,2, 142,4, 139,9 (2C), 138,7, 135,4, 129,1, 127,4, 127,2, 126,9, 125,9, 123,9, 119,4, 111,5, 103,5, 102,0, 93,9, 80,7, 56,5, 42,3; MS (ES+) *m/z* 481,2 (M + 1), 479,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.76

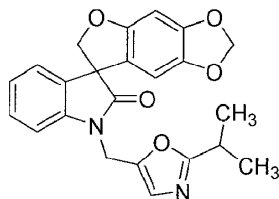
Síntesis de 1'-[(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)metil]-7'-(trifluorometil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-clorometil-2-(isopropil)tiazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, y 7'-(trifluorometil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-[(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)metil]-7'-(trifluorometil)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (51%) como un sólido incoloro: p.f. 101-103 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,23 (dd *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,69 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,08 (ABq, 2H), 4,77 (ABq, 2H), 3,21-3,16 (m, 1H), 1,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆)δ 178,7, 177,4, 156,0, 150,7, 149,0, 142,3, 140,7, 135,6, 128,7, 125,7, 124,5 (d), 123,6, 119,8, 113,3, 111,5 (m), 103,9, 101,9, 93,8, 80,8, 56,6, 43,3, 32,8, 23,3; MS (ES+) *m/z* 489,4 (M + 1).

EJEMPLO 4.77

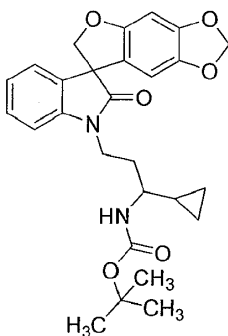
- 15 Síntesis de 1'-[(2-isopropil-1,3-oxazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-clorometil-2-isopropiloxazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, y espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-[(2-isopropil-1,3-oxazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (11%) como un sólido incoloro: p.f. 75-77 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 7,26 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,48 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 5,83 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 4,83 (ABq, 2H), 4,78 (ABq, 2H), 3,10-2,95 (m, 1 H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) 5177,3, 169,4, 155,8, 148,9, 142,3, 141,8, 135,3, 135,1, 132,2, 128,9, 123,8, 123,5, 119,5, 109,6, 103,1, 101,5, 93,6, 80,3, 58,2, 36,6, 28,5, 20,4, 20,3; MS (ES+) *m/z* 405,4 (M + 1).

EJEMPLO 4.78

Síntesis de [1-ciclopropil-3-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propil]carbamato de terc-butilo

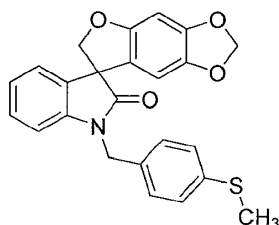


- 30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando carbamato de terc-butil-3-bromometil-1-ciclopropilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, y espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo [1-ciclopropil-3-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propil]carbamato de terc-butilo (91%) como un sólido amarillo aireado: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,11 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 5,83 (d, *J*

= 5,5 Hz, 2H), 4,88 (*dd*, $J = 8,9, 7,0$, Hz, 1 H), 4,69 (*br*, 1 H), 4,62 (*dd*, $J = 8,9, 1,7$ Hz, 1 H), 3,93-3,73 (*m*, 2H), 2,99 (*br*, 1H), 2,14-1,81 (*m*, 2H), 1,30 (*s*, 9H), 0,95-0,80 (*m*, 1H), 0,58-0,19 (*m*, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,3, 177,3, 155,9, 155,7, 155,6, 148,8, 142,3, 142,2, 132,4, 129,0, 123,9, 123,3, 119,5, 119,4, 108,6, 103,1, 103,0, 101,5, 93,6, 80,4 (2C), 65,9, 58,2, 37,8, 37,5, 32,9, 32,7, 28,4, 16,1 (2C), 15,3, 3,9, 3,8, 3,0, 2,9; MS (ES+) m/z 501,3, (M + 23), 479,28 (M + 1), 423,2 (M - 56), 379,3 (M - 100).

EJEMPLO 4.79

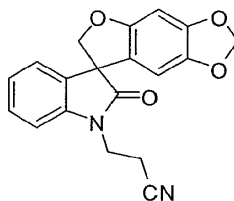
Síntesis de 1'-[4-(metilsulfanil)encil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



Si siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(metiltio)bromuro deencil en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-pirán, y espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-[4-(metilsulfanil)encil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (86%) como un sólido incoloro: p.f. 128-130 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,28-7,19 (*m*, 5H), 7,14 (*d*, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,00 (*d*, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,96 (*d*, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,68 (*s*, 1H), 6,14 (*s*, 1 H), 5,89 (*d*, $J = 1,9$ Hz, 2H), 4,87-4,79 (*m*, 3H), 4,67 (*d*, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 2,40 (*s*, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 177,3, 155,9, 148,8, 142,6, 142,2, 137,8, 133,3, 132,1, 129,3, 128,4, 126,6, 124,2, 123,6, 120,1, 109,9, 103,3, 101,9, 93,8, 80,4, 57,9, 43,2, 15,1; MS (ES+) m/z 418,1 (M + 1).

EJEMPLO 4.80

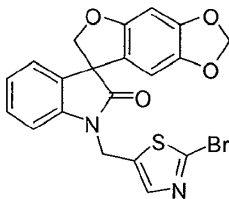
Síntesis de 3-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propanonitrilo



Si siguiendo el procedimiento que se describe en la Preparación 44 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-bromopropionitrilo en lugar de α -bromo-*m*-tolunitrilo, y espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 3-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propanonitrilo (86%) como un sólido incoloro: p.f. 200-202 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,32 (*ddd*, $J = 7,6, 7,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,24 (*d*, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,15 (*d*, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 7,04 (*ddd*, $J = 7,4, 7,4, 1,0$ Hz, 1H), 6,66 (*s*, 1 H), 6,24 (*s*, 1 H), 5,89 (*d*, $J = 2,2$ Hz, 2H), 4,69 (*ABq*, $J = 9,3$ Hz, 2H), 4,10-3,88 (*m*, 2H), 2,95 (*t*, $J = 6,5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 177,1, 155,8, 148,8, 142,2, 141,9, 132,3, 129,3, 124,1, 123,7, 120,1, 119,1, 109,8, 103,6, 101,9, 93,7, 80,3, 57,9, 35,9, 16,2; MS (ES+) m/z 335,1 (M + 1).

EJEMPLO 4.81

Síntesis de 1'-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

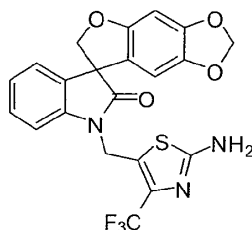


Si siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-bromo-(5-bromometil)tiazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-pirán, y espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (94%) como un sólido incoloro: p.f. 215-217 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,81 (*s*, 1H), 7,34-7,24 (*m*, 2H), 7,15 (*d*, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,03 (*ddd*, $J = 7,3, 7,3, 1,3$ Hz, 1 H), 6,67 (*s*, 1 H), 6,13 (*s*, 1 H), 5,89 (*d*, $J = 3,9$ Hz, 2H), 5,11 (*s*, 2H), 4,69 (*ABq*, 2H); ^{13}C NMR (75

MHz, DMSO- d_6) δ 177,0, 155,9, 148,9, 142,9, 142,2, 141,7, 138,2, 136,4, 132,1, 129,4, 124,3, 123,9, 119,9, 109,7, 103,4, 101,9, 93,8, 80,2, 57,8, 36,3; MS (ES+) m/z 458,9 (M + 1), 456,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.82

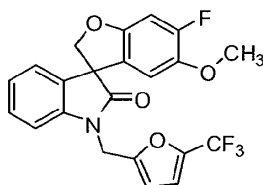
Síntesis de 1'-[[2-amino-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]espiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(clorometil)-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, y espiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- b :5,4- b']difuran-3,3'-indol]-2''(1' H)-ona, se obtuvo 1'-[[2-amino-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]espiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' H)-ona (4,0%) como un sólido incoloro: p.f. 165-167 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,39 (br, 2H), 7,32 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,69 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,02 (ABq, 2H), 4,70 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,8, 167,9, 155,9, 148,9, 142,2, 141,8, 134,7 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 135 Hz), 132,1, 129,5, 124,5, 123,9, 123,8 (m), 119,9, 109,2, 103,2, 101,9, 93,9, 80,2, 57,8, 40,9; MS (ES+) m/z 462,1 (M + 1).

15 EJEMPLO 4.83

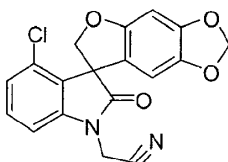
Síntesis de 6-fluoro-5-metoxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' H)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-bromometil-2-(trifluorometil)furan en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, y 6-fluoro-5-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- b :5,4- b']difuran-3,3'-indol]-2''(1' H)-ona, se obtuvo 6-fluoro-5-metoxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' H)-ona (43%) como un sólido incoloro: p.f. 132-134 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,84 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,71-6,67 (m, 2H), 6,62 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 6,34 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 6,10 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 16,3 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H); MS (ES+) m/z 433,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.84

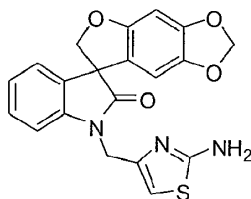
Síntesis de 4'-cloro-2'-oxospiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' H)-il]acetonitrilo



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando cloroacetonitrilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, y 4'-clorospiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- b :5,4- b']difuran-3,3'-indol]-2''(1' H)-ona, se obtuvo 4'-cloro-2'-oxospiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' H)-il]acetonitrilo (94%) como un sólido incoloro: p.f. 122-123 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,41 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (s, 1 H), 6,29 (s, 1H), 5,90 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 4,95 (ABq, 2H), 4,79 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,4, 156,7, 149,2, 143,0, 141,9, 131,1, 130,4, 128,4, 124,6, 116,8, 115,8, 108,8, 103,3, 101,9, 93,4, 77,6, 58,3, 29,2; MS (ES+) m/z 355,2 (M + 1).

EJEMPLO 4.85

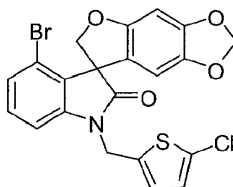
Síntesis de 1'-[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-amino-(5-clorometil)tiazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (73%) como un sólido amarillo: p.f. 230-235 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,24 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,65 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,89 (s, 2H), 4,76 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,67-4,59 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,6, 166,8, 155,9, 148,9, 146,8, 143,9, 142,3, 131,8, 129,6, 129,6, 124,3, 120,3, 109,9, 109,8, 103,1, 101,9, 93,9, 80,4, 57,8, 14,8; MS (ES+) *m/z* 394,3 (M + 1).

EJEMPLO 4.86

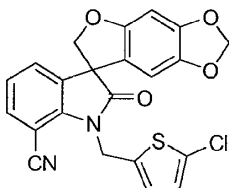
Síntesis de 4'-bromo-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-cloro-5-(clorometil)tiofeno en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y 4'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 4'-bromo-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (95%) como un sólido incoloro: p.f. 85-87 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,19-7,11 (m, 2H), 6,88-6,85 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,47 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,87 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,97 (ABq, 2H), 4,91 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,9, 157,2, 156,9, 149,3, 143,3, 142,1, 136,3, 130,3, 129,8, 127,7, 126,3, 126,0, 120,2, 116,1, 107,9, 102,6, 101,6, 93,3, 77,2, 59,5, 39,4; MS (ES+) *m/z* 490,3 (M + 1), 488,2 (M + 1).

EJEMPLO 4.87

Síntesis de 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo

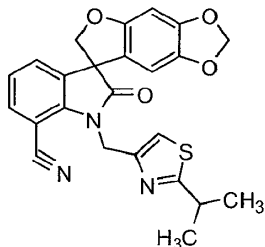


- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-cloro-5-(clorometil)tiofeno en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo (78%) como un sólido incoloro: p.f. 192-193 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,72 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,54 (dd, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1 H), 7,21 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,03 (s, 2H), 6,73 (s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 5,95 (dd, *J* = 4,0, 0,7 Hz, 2H), 5,29 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 4,78 (dd, *J* = 20,4, 9,6 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) (δ 177,0, 155,5, 148,7, 143,2, 141,8, 137,6, 133,6, 133,2, 128,8, 127,9, 126,6, 126,5, 123,7, 118,5, 116,9, 103,0, 101,5, 93,4, 92,6, 79,5, 56,4, 40,0; MS (ES+) *m/z* 437,3 (M + 1), 439,3 (M + 1).

35

EJEMPLO 4.88

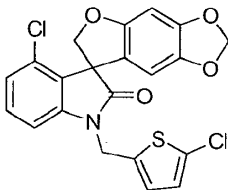
Síntesis de 1'-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(clorometil)-2-isopropiltiazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, y 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo (74%) como un sólido incoloro: p.f. = 162-163 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,66 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,19 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,42 (s, 1 H), 5,94 (s, 2H), 5,25 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H), 3,28-3,15 (m, 1 H), 1,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,5, 176,9, 155,4, 149,7, 148,6, 144,0, 141,8, 133,8, 133,1, 128,4, 123,4, 119,0, 116,5, 114,3, 103,1, 101,5, 93,3, 93,1, 79,4, 56,5, 40,9, 32,4, 22,7; MS (ES+) *m/z* 446,2 (M + 1).

EJEMPLO 4.89

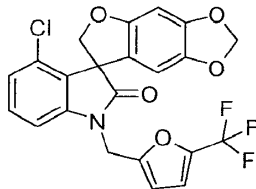
- 15 Síntesis de 4'-cloro-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-cloro-5-(clorometil)tiofeno en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, y 4'-clorospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 4'-cloro-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (67%) como un sólido incoloro: p.f. 167-168 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,36 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 8,0, 0,7 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,94 (s, 2H), 5,09 (ABq, 2H), 4,92 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 4,75 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,1, 156,2, 148,5, 143,3, 141,5, 137,5, 130,5, 129,8, 127,8, 127,7, 127,3, 126,5, 123,6, 116,5, 108,3, 102,4, 101,4, 92,9, 77,0, 57,8, 38,7; MS (ES+) *m/z* 446,2 (M + 1), 448,2 (M + 1).

EJEMPLO 4.90

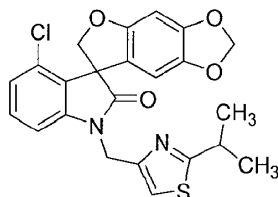
Síntesis de 4'-cloro-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-bromometil-5-(trifluorometil)furan en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, y 4'-clorospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 4'-cloro-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (43%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,36 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 0,7 Hz, 8,0 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,94 (s, 2H), 5,09 (ABq, 2H), 4,92 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 4,75 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,1, 156,1, 152,7, 148,6, 143,4, 141,5, 139,5 (q, ²*J*_{CF} = 42 Hz), 130,5, 129,7, 127,9, 123,6, 118,8 (q, ¹*J*_{CF} = 267 Hz), 116,6, 114,0 (d, ³*J*_{CF} = 3 Hz), 109,9, 108,2, 102,2, 101,4, 92,9, 76,9, 57,9, 36,7; MS (ES+) *m/z* 464,3 (M + 1), 466,3 (M + 1).

EJEMPLO 4.91

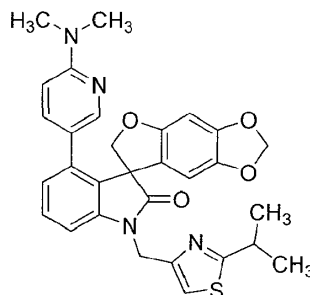
Síntesis de 4'-cloro-1'-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(clorometil)-2-isopropiltiazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y 4'-clorospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo 4'-cloro-1'-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (62%) como un sólido incoloro: p.f. 147-148 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,47 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,04 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,65 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 5,94 (s, 2H), 5,09 (*d*, *J* = 16 Hz, 1 H), 4,93 (*d*, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 4,91 (*d*, *J* = 16 Hz, 1 H), 4,76 (*d*, *J* = 9,7 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,5, 176,1, 156,1, 149,5, 148,5, 144,1, 141,4, 130,3, 129,6, 128,1, 123,2, 116,9, 115,2, 108,5, 102,7, 101,4, 92,8, 76,9, 57,9, 40,2, 32,4, 22,7, 22,6; MS (ES+) *m/z* 455,3 (M + 1), 457,3 (M + 1).

EJEMPLO 4.92

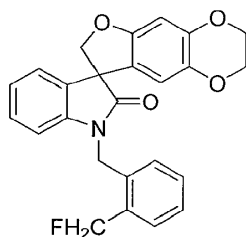
15 Síntesis de 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[[2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(clorometil)-2-isopropiltiazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[[2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (73%) como un sólido incoloro: p.f. 164-165 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,58 (*d*, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,32 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1 H), 7,06 (*d*, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,82-6,76 (m, 2H), 6,42-6,37 (m, 3H), 5,96 (*d*, *J* = 19,0 Hz, 2H), 5,11 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 4,89 (*d*, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 4,57 (*d*, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4,42 (*d*, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 3,29-3,20 (m, 1 H), 2,99 (s, 6H), 1,31 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,5, 176,9, 157,9, 155,4, 149,9, 148,3, 146,6, 142,6, 141,5, 136,8 (2C), 129,2, 128,8, 125,2, 121,7, 121,1, 115,3, 108,6, 104,3, 102,6, 101,3, 93,2, 77,2, 57,8, 37,6, 32,4, 22,8, 22,7; MS (ES+) *m/z* 541,3 (M + 1).

EJEMPLO 4.93

Síntesis de 3'-[2-(fluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona

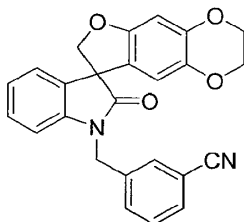


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(bromometil)-2-(fluorometil)benceno (Kirmse, W. et al. J. Org. Chem. (1994), 59(14):3821-3829) en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo 3'-[2-(fluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona (53%) como un sólido incoloro: p.f. 188-190 °C; ¹H

5 NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,50 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,27-7,15 (m, 3H), 7,04 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,69-5,60 (m, 2H), 5,10-4,98 (m, 2H), 4,76 (ABq, 2H), 4,20-4,11 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 177,3, 155,3, 144,7, 142,8, 138,3, 135,3 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 2,8 Hz), 134,2 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 15,5 Hz), 132,1, 130,4 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 7,1 Hz), 130,0 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 3,3 Hz), 129,3, 128,1, 126,9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 1,8 Hz), 124,2, 123,6, 121,5, 111,7, 109,9, 99,3, 82,9 (d, $J_{\text{C-F}}$ = 160,6 Hz), 80,1, 64,7, 64,1, 57,8, 55,4; MS (ES+) m/z 439,9 ($M + 23$).

EJEMPLO 4.94

Síntesis de 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' H)-il)metil]benzonitrilo

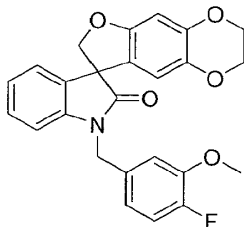


10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando α -bromo- m -tolunitrilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3- g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- b :5,4- b']difuran-3,3'-indol]-2''(1' H)-ona, se obtuvo 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' H)-il)metil]benzonitrilo (66%) como un sólido incoloro: p.f. 173-178 °C (acetato de etilo/éter dietílico); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60-7,63 (m, 3H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 2H), 7,05 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 4,93-4,97 (m, 3H), 4,66-4,69 (m, 1H), 4,13-4,17 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,7, 155,3, 144,8, 141,5, 138,4, 137,4, 132,1, 131,8, 131,7, 130,9, 129,9, 129,0, 124,3, 123,9, 120,7, 118,4, 113,1, 111,4, 108,8, 99,5, 80,1, 64,5, 63,9, 58,0, 43,4; MS (ES+) m/z 410,8 ($M + 1$).

15

EJEMPLO 4.95

20 Síntesis de 1'-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' H)-ona

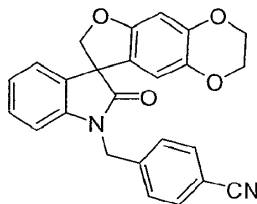


25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(clorometil)-1-fluoro-2-metoxibenceno en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3- g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- b :5,4- b']difuran-3,3'-indol]-2''(1' H)-ona, se obtuvo 1'-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' H)-ona (82%) como un sólido incoloro: p.f. 161-163 °C (hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,23-7,15 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,94-6,77 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,97-4,91 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 2H), 4,19-4,08 (m, 4H), 3,83 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,6, 155,2, 153,6, 150,4, 148,1, 144,7, 141,9, 138,3, 132,2, 128,8, 124,0, 123,6, 121,0, 119,8, 116,1, 112,4, 111,3, 109,2, 99,5, 79,9, 64,5, 63,9, 58,0, 56,2, 43,8; MS (ES+) m/z 433,8 ($M + 1$).

30

EJEMPLO 4.96

Síntesis de 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' H)-il)metil]benzonitrilo

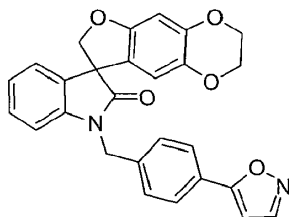


35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(bromometil)benzonitrilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-

g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1H)-ona, se obtuvo 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2H)-il)metil]benzonitrilo (85%) como un sólido incoloro: p.f. 69-72 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67-7,58 (m, 2H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 1 H), 6,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,10 (d, *J* = 16,1 Hz, 1 H), 4,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J* = 16,1 Hz, 1 H), 4,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,22-4,08 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 410,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.97

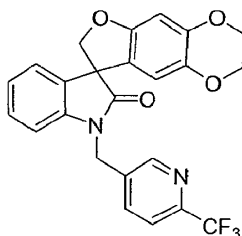
Síntesis de 1'-(4-isoxazol-5-ilbencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(4-(bromometil)fenil)isoxazol (0,20 g, 0,84 mmol) en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2H-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1H)-ona, se obtuvo 1'-(4-isoxazol-5-ilbencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona (70%) como un sólido incoloro: p.f. 209-212 °C (acetato de etilo/ hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,28-8,25 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,23-7,13 (m, 2H), 7,02 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,52-6,47 (m, 2H), 6,22 (s, 1 H), 5,11 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,84 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,22-4,08 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 168,8, 155,3, 150,9, 144,7, 141,9, 138,4, 138,0, 132,2, 128,9, 128,0, 126,9, 126,5, 126,2, 124,1, 123,6, 120,9, 111,5, 109,2, 99,5, 98,9, 80,2, 64,5, 64,0, 58,1, 43,9, 29,7; MS (ES+) *m/z* 453,0 (M + 1).

EJEMPLO 4.98

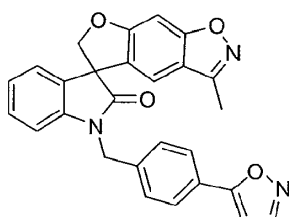
Síntesis de 1'-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-clorometil-2-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2H-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1H)-ona, se obtuvo 1'-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona (90%) como un sólido incoloro: p.f. 204-207 °C (diclorometano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,27-7,15 (m, 1 H), 7,03-7,05 (m, 1 H), 6,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,11 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 4,92 (d, *J* = 16,1 Hz, 1 H), 4,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,22-4,07 (m, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 155,3, 149,0, 147,9 (q, *J* = 139,5 Hz), 144,8, 141,2, 138,4, 136,5, 134,9, 132,1, 129,1, 124,4, 124,1, 121,4, 120,8 (q, *J* = 10,8 Hz), 120,5, 111,4, 108,6, 99,6, 80,1, 64,5, 63,9, 58,0, 41,3; MS (ES+) *m/z* 429,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.99

Síntesis de 1'-(4-isoxazol-5-ilbencil)-3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1H)-ona

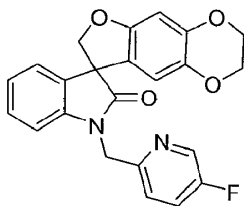


35

5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(4-(bromometil)fenil)isoxazol (0,20 g, 0,84 mmol) en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2H-piran, y 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-(4-isoxazol-5-ilbencil)-3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona (60%) como un sólido incoloro: p.f. 192-194 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,27-7,09 (m, 2H), 7,02-6,95 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,50 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 5,32 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 5,15 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 2,45 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,3, 169,0, 164,0, 158,2, 155,0, 150,8, 141,9, 137,4, 130,5, 129,4, 127,8, 126,8, 123,8, 123,7, 123,1, 118,0, 109,7, 108,9, 108,0, 98,9, 81,4, 56,4, 53,5, 44,1, 9,8; MS (ES+) *m/z* 449,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.100

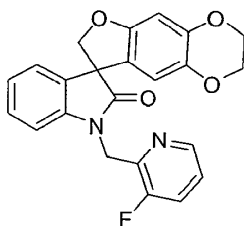
Síntesis de 1'-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrocloreto de 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (Cai, Z. et al. US 2007/0072831) en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2H-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (99%) como un sólido incoloro: p.f. 174-176 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,41-7,11 (m, 4H), 7,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,48 (s, 1H), 6,25 (s, 1 H), 5,16 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H), 4,98-4,88 (m, 2H), 4,65 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,20-4,07 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 160,2, 157,2, 155,3, 151,5, 151,5, 144,7, 142,0, 138,3, 137,8, 137,5, 132,2, 128,8, 124,1, 123,9, 123,8, 123,6, 122,9, 122,8, 121,0, 111,6, 109,4, 99,4, 80,1, 64,5, 63,9, 58,1, 45,4; MS (ES+) *m/z* 404,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.101

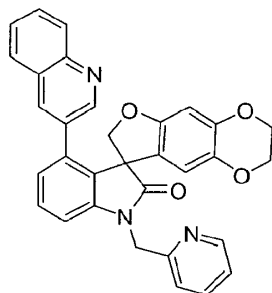
25 Síntesis de 1'-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(clorometil)-3-fluoropiridina Hidrocloreto de (Weidmann, K. et al., J. Med. Chem. (1992), (35):438) en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2H-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (25%) como un sólido incoloro: p.f. 247-249 °C (diclorometano/éter); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (td, *J* = 4,6, 1,34 Hz, 1 H), 7,43-7,33 (m, 1 H), 7,27-7,11 (m, 3H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,31 (dd, *J* = 16,2, 1,5 Hz, 1 H), 5,04 (dd, *J* = 16,2, 1,4 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,20-4,07 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 159,6, 156,2, 155,2, 145,4, 145,3, 144,5, 142,9, 142,8, 142,2, 138,3, 132,6, 128,6, 124,3, 123,8, 123,3, 123,1, 121,3, 112,2, 109,0, 99,2, 80,2, 64,5, 63,9, 58,1, 40,7; MS (ES+) *m/z* 404,7 (M + 1).

EJEMPLO 4.102

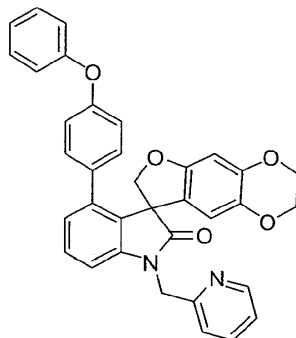
Síntesis de 1'-(piridin-2-ilmetil)-4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y 4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo 1'-(piridin-2-ilmetil)-4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (73%) como un sólido incoloro: p.f. 228-230 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.70 (s, 1 H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7.13-7.05 (m, 1 H), 6.96-6.90 (m, 3H), 6.79-6.70 (m, 5H), 6.23 (s, 1H), 6.12 (s, 1 H), 4.47 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 4.32 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4.15-4.01 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 155,4, 150,3, 149,6, 147,2, 144,8, 142,7, 138,2, 137,2, 136,4, 135,7, 131,2, 130,4, 129,2, 128,0, 126,9, 125,9, 122,9, 122,7, 121,8, 111,3, 109,5, 99,6, 64,6, 64,1, 46,3; MS (ES+) m/z 513,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.103

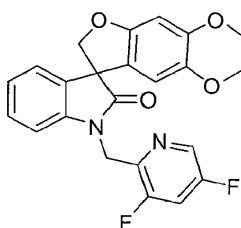
15 Síntesis de 4'-(4-fenoxifenil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y 4'-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo 4'-(4-fenoxifenil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (90%) como un sólido incoloro: p.f. 196-199 °C (diclorometano/éter); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61-8.57 (m, 1 H), 7.69-7.65 (m, 1 H), 7.40-7.18 (m, 5H), 7.12-7.05 (m, 1 H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.84-6.71 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 6.21 (s, 1 H), 5.26 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 4.95 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 4.73 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4.20-4.07 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,2, 157,4, 156,3, 155,6, 149,6, 144,7, 142,4, 139,8, 137,9, 137,1, 133,5, 130,4, 130,1, 129,7, 128,7, 125,4, 123,1, 122,8, 122,3, 121,7, 118,6, 118,4, 111,2, 108,7, 99,3, 77,9, 64,5, 64,0, 58,5, 46,2; MS (ES+) m/z 555,0 (M + 1).

EJEMPLO 4.104

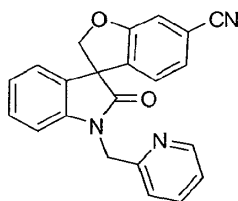
Síntesis de 1'-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(clorometil)-3,5-difluoropiridina Hidrocloruro de en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2H-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo 1'-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (64%) como un sólido incoloro: p.f. 220-222 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,26-7.11 (m, 3H), 7,04-6,96 (m, 1 H), 6,77 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,49-6,46 (m, 1 H), 6,39-6,36 (m, 1H), 5,27 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 5,00 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 4,95-4,90 (m, 1 H), 4,68-4,63 (m, 1 H), 4,20-4,06 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 159,7, 156,2, 155,3, 144,6, 142,0, 139,0, 138,9, 138,3, 133,8, 133,6, 132,5, 123,9, 123,4, 121,2, 112,0, 111,6, 108,9, 99,2, 80,1, 64,5, 63,9, 58,1, 40,3; MS (ES+) m/z 422,8 (M + 1).

EJEMPLO 4.105

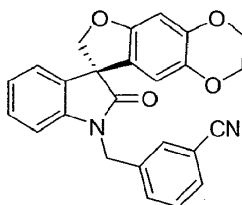
Síntesis de 2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2H-piran, y 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo 2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo (89%) como un sólido incoloro: p.f. 151-153 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 7,66 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,34-6,84 (m, 9H), 5,19 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 5,07 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,97 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 4,79 (d, J = 9,2 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,3, 160,7, 155,1, 149,7, 142,3, 137,1, 134,8, 131,2, 129,5, 125,8, 124,6, 123,8, 122,9, 121,8, 118,5, 113,8, 113,3, 109,9, 80,21, 77,5, 57,9, 46,1; MS (ES+) m/z 353,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.106

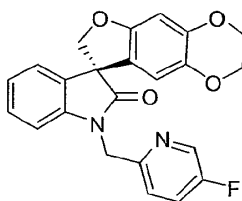
Síntesis de 3-[(8S)-2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]benzonitrilo



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(bromometil)benzonitrilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2H-piran, y (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, 3-[(8S)-2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]benzonitrilo se obtuvo (75%) como un sólido incoloro: p.f. 94-96 °C (alcohol isopropilo); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7.52 (m, 4H), 7,49-7.42 (m, 2H), 7,23-7.15 (m, 1H), 7,08-7.01 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,03 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,95-4,84 (m, 2H), 4,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,20-4,07 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 155,3, 144,8, 141,5, 138,4, 137,4, 132,1, 131,8, 130,9, 129,9, 129,0, 124,3, 123,9, 120,7, 118,4, 113,1, 111,4, 108,8, 99,5, 80,1, 64,5, 63,9, 58,0, 43,4, 29,7; MS (ES+) m/z 411,0 (M + 1). Anal. calculada para C₂₅H₁₈N₂O₄: C, 73.16; H, 4,42; N, 6,83. Encontrados: C, 72,92; H, 5,05; N, 6,50.

EJEMPLO 4.107

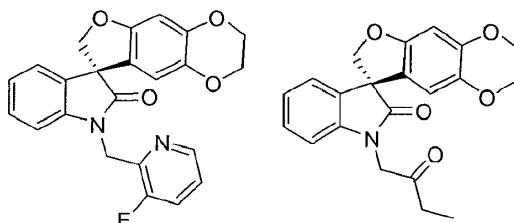
Síntesis de (8S)-1'-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(clorometil)-2-fluoropiridina Hidrocloruro de en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo (8S)-1'-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (68%) como un sólido incoloro: p.f. 210-212 °C (alcohol isopropilo); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ. 8.40 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,41-7.11 (m, 4H), 7,05-6,97 (m, 1 H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,16 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,99-4,88 (m, 2H), 4,65 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,20-4,06 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 160,6, 157,2, 155,3, 151,5, 144,7, 142,0, 138,3, 137,8, 137,5, 132,2, 128,8, 124,1, 123,9, 123,8, 123,6, 122,9, 121,0, 111,6, 109,4, 99,4, 80,1, 54,5, 63,9, 58,1, 45,4; MS (ES+) m/z 404,9 (M + 1). Anal. calculada para C₂₃H₁₇N₂O₄: C, 68,31; H, 4,24; N, 6,93. Encontrados: C, 67,81; H, 4,39; N, 6,85.

EJEMPLO 4.108 Y EJEMPLO 4.109

Síntesis de (8S)-1'-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona y (S)-1'-(2-oxobutil)-3,7-dihidro-2H-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona

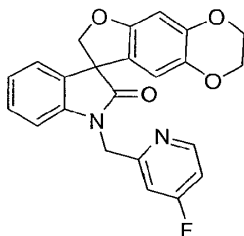


15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrocloreto de 2-(clorometil)-3-fluoropiridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo (8S)-1'-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (33%) como un sólido incoloro: p.f. 125-126 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ. 8.38-8.32 (m, 1H), 7,43-7.34 (m, 1H), 7,28-7.11 (m, 3H), 7,02-6,95 (m, 1 H), 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,31 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 4,95 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,67 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,21-4,07 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 159,6, 156,2, 155,2, 145,4, 144,5, 142,9, 142,8, 142,2, 138,3, 132,6, 128,6, 124,3, 123,8, 123,3, 123,1, 121,3, 112,2, 109,0, 99,2, 80,2, 64,5, 63,9, 58,1, 40,7; MS (ES+) m/z 404,9 (M + 1). Anal. calculada para C₂₃H₁₇FN₂O₄: C, 68,31; H, 4,24; N, 6,93. Encontrados: C, 67,27; H, 4,24; N, 6,93.

20 (S)-1'-(2-oxobutil)-3,7-dihidro-2H-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona se aisló (6%) como un subproducto de esta reacción como un sólido incoloro: p.f. 182-183 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7.20 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07-7.00 (m, 1H), 6,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,37 (s, 1 H), 4,89 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,68-4,56 (m, 2H), 4,44 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,20-4,07 (m, 4H), 2,54 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 203,5, 177,6, 155,2, 144,6, 141,9, 138,4, 132,2, 128,8, 124,0, 123,7, 120,9, 111,9, 108,2, 99,3, 80,0, 64,5, 63,9, 58,0, 48,9, 33,2, 7,4; MS (ES+) m/z 366,0 (M + 1).

EJEMPLO 4.110

Síntesis de 1'-[(4-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

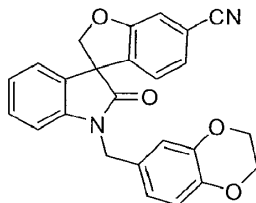


35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrocloreto de 2-(clorometil)-4-fluoropiridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo 1'-[(4-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (54%) como un sólido incoloro: p.f. 228-231 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ. 8.52 (dd, J = 8,38, 5,56 Hz, 1 H), 7,24-7.14 (m, 2H), 7,06-6,90 (m, 3H), 6,85 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 5,15 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 5,02-4,91 (m, 2H), 4,67 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,21-4,07 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 171,0, 167,6, 158,9 (2), 155,3, 152,0 (2), 144,7, 141,9, 138,4, 132,2, 128,9,

124,0, 123,7, 120,9, 111,7, 111,0, 110,8, 109,7, 109,5, 109,3, 99,4, 80,1, 64,5, 63,9, 58,1, 45,8, 11,9; MS (ES+) m/z 404,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.111

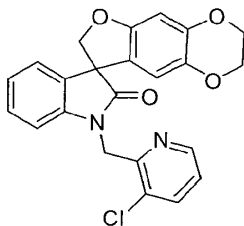
Síntesis de 1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-(clorometil)-2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxina (Capilla, A.S. et al., *Tetrahedron* (2001), 57:8297) en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, y 2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo (54%) como un sólido incoloro: p.f. 181-183 °C (diclorometano/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7.16 (m, 1 H), 7,15-6,97 (m, 3H), 6,89-6,75 (m, 5H), 5,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,80-4,67 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,2, 160,8, 143,8, 143,3, 142,2, 134,7, 131,3, 129,5, 128,5, 125,8, 124,4, 123,8, 123,7, 120,5, 118,5, 117,8, 116,3, 113,8, 113,3, 109,8, 80,2, 64,3 (2 C), 57,8, 43,8.

15 EJEMPLO 4.112

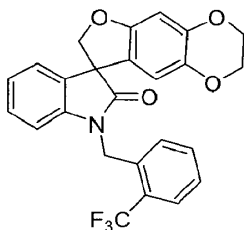
Síntesis de 1'-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrocloreto de 3-cloro-2-(clorometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (67%) como un sólido incoloro: p.f. 176-178 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ. 8.35-8.31 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27-7.15 (m, 3H), 7,09-7.02 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 6,23 (d, *J* = 1,4 Hz, 1 H), 5,13 (d, *J* = 16,8 Hz, 1 H), 5,02-4,89 (m, 2H), 4,67 (dd, *J* = 8,9, 1,3 Hz, 1H), 4,22-4,06 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 155,4, 150,0, 148,9, 144,8, 141,4, 138,4, 136,9, 132,0, 129,1, 129,8, 124,2, 124,0, 123,0, 120,6, 111,4, 109,1, 99,6, 80,2, 64,5, 63,9, 58,1, 41,2.

EJEMPLO 4.113

Síntesis de 1'-[2-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

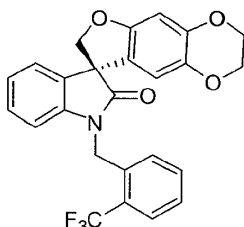


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(clorometil)-2-(trifluorometil)benceno en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-[2-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (55%) como un sólido incoloro: p.f. 207-208 °C (diclorometano/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ. 7.72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,51-7.42 (m, 2H), 7,42-7.34 (m, 3H), 7,22-7.12 (m, 1H), 7,07-7.00 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,52

(s, 1H), 6,31 (s, 1 H), 5,26(d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 5,07 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,24-4,09 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,9, 155,4, 144,8, 141,8, 138,4, 133,9, 132,5, 132,1, 129,0, 128,3 (q, $J = 30,8$ Hz), 127,7, 126,8, 126,4 (q, $J = 5,8$ Hz), 124,4 (q, $J = 273,7$ Hz), 124,1, 123,8, 120,8, 111,5, 109,2, 99,5, 80,3, 64,5, 63,9, 58,2, 40,6; MS (ES+) m/z 454,1 (M + 1).

5 EJEMPLO 4.114

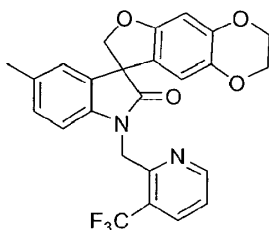
Síntesis de (8R)-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y (8R)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo (8R)-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (87%) como un sólido incoloro: p.f. 137-138 °C (éter dietílico); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ . 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,52-7,33 (m, 2H), 7,22-7,13 (m, 3H), 7,07-7,00 (m, 1 H), 6,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,31 (s, 1 H), 5,26 (d, $J = 17,1$ Hz, 1 H), 5,08 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,23-4,09 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,9, 155,4, 144,8, 141,8, 138,4, 133,9, 132,5, 132,1, 129,0, 127,9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30,8$ Hz), 127,6, 126,8, 126,4 (q, $^5J_{\text{C-F}} = 5,8$ Hz), 124,4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273,8$ Hz), 124,1, 123,8, 120,8, 111,6, 109,2, 99,6, 80,3, 64,5, 64,0, 58,2, 40,6 (q, $J = 3,4$ Hz); MS (ES+) m/z 454,0 (M + 1). Anal. calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_4$: C, 66,22; H, 4,00; N, 3,09. Encontrados: C, 66,16; H, 4,11; N, 3,07.

EJEMPLO 4.115

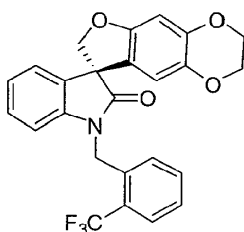
20 Síntesis de 5'-metil-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(clorometil)-3-(trifluorometil)piridina Hidrocloruro de en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y 5'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo (5'-metil-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (62%) como un sólido incoloro: p.f. 137-139 °C (éter dietílico); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63 (d, $J = 4,6$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,57-7,50 (m, 1 H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,72 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,29-5,03 (ABq, 2H), 4,76-4,64 (ABq, 2H), 4,18-4,06 (m, 4H), 2,18 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 177,4, 155,0, 153,0, 152,9, 144,5, 140,9, 138,2, 135,5 (q, $^4J = 5,31$ Hz), 132,5, 132,5, 129,3, 124,5, 124,4 (q, $^1J = 273,6$ Hz), 123,5 (q, $2J = 32,3$ Hz), 123,5, 122,2, 112,3, 109,3, 99,1, 79,7, 64,7, 64,1, 57,8, 42,4 (q, $J = 3,1$ Hz), 21,0; MS (ES+) m/z 469,0 (M + 1).

EJEMPLO 4.116

Síntesis de (8S)-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

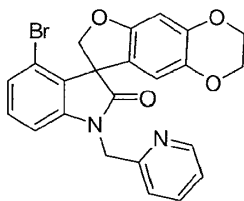


35

5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(trifluorometil)bromuro de bencilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, y (8*S*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo (8*S*)-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (82%) como un sólido incoloro: p.f. 137-138 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,52-7,33 (m, 2H), 7,22-7,12 (m, 3H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,26 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,23-4,09 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 155,4, 144,8, 141,8, 138,4, 133,9, 132,5, 132,1, 129,0, 127,9 (q, ²*J*_{C-F} = 30,8 Hz), 127,6, 126,8, 126,4 (q, ⁵*J*_{C-F} = 5,8 Hz), 124,4 (q, ¹*J*_{C-F} = 273,8 Hz), 124,1, 123,8, 120,8, 111,6, 109,2, 99,6, 80,3, 64,5, 64,0, 58,2, 40,6 (q, *J* = 3,4 Hz); MS (ES+) *m/z* 454,0 (M + 1); Anal. calculada para C₂₅H₁₈F₃NO₄: C, 66,22; H, 4,00; N, 3,09. Encontrados: C, 66,06; H, 3,98; N, 3,12.

EJEMPLO 4.117

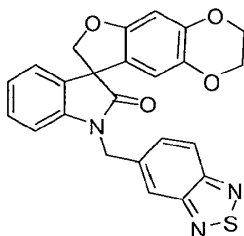
Síntesis de 4'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, y 4'-bromo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 4'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (75%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 465,7 (M + 1), 466,7 (M + 1).

EJEMPLO 4.118

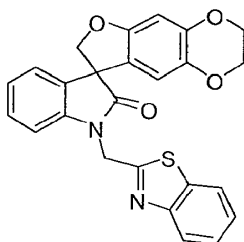
Síntesis de 1'-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(bromometil)-2,1,3-benzotiadiazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (80%) como un sólido incoloro: p.f. 189-191 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04-7,90 (m, 2H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,22 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,24-4,10 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 443,8 (M + 1).

EJEMPLO 4.119

Síntesis de 1'-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

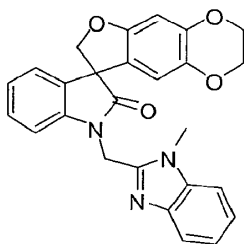


35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(bromometil)-1,3-benzotiazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-

- 5 *g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1*H*)-ona, se obtuvo 1'-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (77%) como un sólido incoloro: p.f. 164-166 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7.54-7.46 (m, 1 H), 7.43-7.35 (m, 1 H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 5.53 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 5.24 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4.69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4.24-4,11 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 165,9, 155,3, 152,9, 144,7, 141,2, 138,3, 135,3, 132,1, 128,9, 126,3, 125,5, 124,0, 123,9, 123,2, 121,9, 120,8, 111,8, 109,2, 99,4, 64,5, 63,9, 58,0, 42,6; MS (ES⁺) *m/z* 442,8 (M + 1).

EJEMPLO 4.120

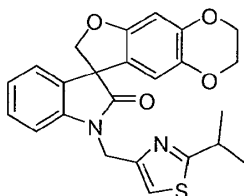
- 10 Síntesis de 1'-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(bromometil)-1-metil-1*H*-benzimidazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1*H*)-ona, se obtuvo 1'-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (20%) como un sólido incoloro: p.f. > 240 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.53 (m, 2H), 7.30-7.14 (m, 5H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.51 (s, 1 H), 5.28 (ABq, 2H), 4.81 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4.71 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4.22-4,10 (m, 4H), 3.85 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,6, 154,5, 149,1, 144,1, 142,3, 141,7, 137,8, 136,1, 131,9, 128,5, 123,3, 123-0, 122,1, 121,5, 121,4, 118,6, 112,0, 110,1, 109,7, 98,5, 79,3, 64,1, 63,6, 57,3, 37,1, 29,8; MS (ES⁺) *m/z* 440,0 (M + 1).

EJEMPLO 4.121

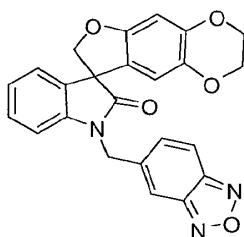
Síntesis de 1'-[[2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(clorometil)-2-isopropiltiazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2*H*-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1*H*)-ona, se obtuvo 1'-[[2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (95%) como un sólido incoloro: p.f. 60-63 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.21(m, 1 H), 7.16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.26 (s, 1 H), 5.15 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 4.95 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 4.93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4.66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4.22-4,08 (m, 4H), 3,37-3,22 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,5, 177,2, 155,2, 1502, 144,6, 142,1, 138,3, 132,2, 128,8, 123,7, 123,4, 121,1, 114,1, 111,6, 109,7, 99,4, 80,1, 64,5, 63,9, 58,1, 40,6, 33,3, 23,1; MS (ES⁺) *m/z* 434,9 (M + 1).

EJEMPLO 4.122

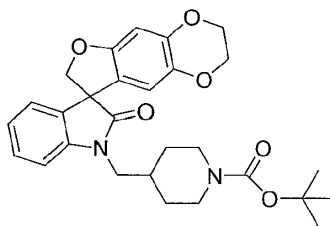
- 35 Síntesis de 1'-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(bromometil)-2,1,3-benzoxadiazol en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (44%) como un sólido incoloro: p.f. 164-166 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,13 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,24-4,10 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 155,3, 149,0, 148,7, 144,8, 141,4, 139,7, 138,4, 132,0, 131,4, 129,0, 124,3, 124,0, 120,6, 117,8, 113,9, 111,4, 108,8, 99,6, 80,1, 64,5, 63,9, 58,0, 44,0; MS (ES+) *m/z* 427,9 (M + 1).

10 EJEMPLO 4.123

Síntesis de 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

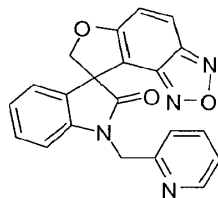


15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(tosiloximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (99%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,26 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,23-4,06 (m, 6H), 3,80-3,44 (m, 2H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,11-1,93 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37-1,20 (m, 2H).

20

EJEMPLO 4.124

Síntesis de 1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-*e*][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

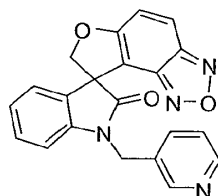


25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran, y espiro[furo[3,2-*e*][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-*e*][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (81%) como un sólido incoloro: p.f. 180-182 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,63-8,59 (m, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,28-7,16 (m, 3H), 7,04 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 0,9 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,1, 163,0, 155,1, 149,4, 148,3, 144,9, 142,2, 137,3, 129,8, 129,7, 123,7, 123,67, 122,8, 121,9, 121,6, 119,4, 110,1, 107,0, 82,0, 57,4, 46,5; MS (ES+) *m/z* 371,0 (M + 1).

30

EJEMPLO 4.125

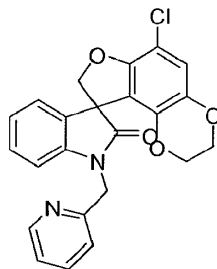
35 Síntesis de 1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[furo[3,2-*e*][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(bromometil)piridina hidrobromuro en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2H-piran, y espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo 1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (47%) como un sólido incoloro: p.f. 230-232 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (s, 1 H), 8.59 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.39-7.16 (m, 4H), 7.04 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 5.35-5.24 (m, 2H), 4.99 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4.84 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,1, 162,9, 149,4, 148,8, 148,3, 144,8, 141,7, 135,1, 130,8, 129,8, 129,7, 123,9, 121,8, 119,4, 109,6, 106,9, 81,9, 57,2, 42,0; MS (ES+) *m/z* 371,1 (M + 1).

EJEMPLO 4.126

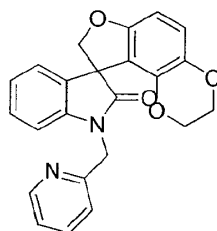
- 10 Síntesis de 6-cloro-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2H-piran, y 6-cloro-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo 6-cloro-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona (81%) como un sólido incoloro: p.f. 197-199 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7.60 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 1,5 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 7.02 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1H), 5.35 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 5.00 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 4.74 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4.16-3.86 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175,9, 155,8, 151,7, 149,5, 141,8, 138,6, 138,3, 136,7, 130,9, 128,9, 123,6, 123,4, 122,6, 121,4, 118,2, 116,8, 109,4, 106,8, 81,7, 64,5, 63,8, 57,7, 46,3; MS (ES+) *m/z* 421,2 (M + 1), 423,2 (M+1).

EJEMPLO 4.127

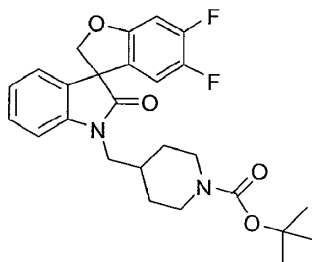
- Síntesis de 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahydro-2H-piran, y 2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona (38%) como un sólido incoloro: p.f. 132-134 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.60 (*d*, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7.38-7.13 (m, 4H), 7.01 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1 H), 6.82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6.47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 4.96-4.83 (m, 2H), 4.65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4.17-3.86 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,6, 156,0, 155,9, 149,4, 141,7, 139,6, 138,0, 136,7, 131,5, 128,6, 123,5, 123,2, 122,6, 121,4, 118,1, 115,7, 109,2, 102,4, 81,4, 64,5, 63,8, 57,2, 46,2; MS (ES+) *m/z* 387,2 (M + 1).

EJEMPLO 4.128

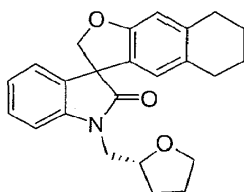
Síntesis de 4-[(5,6-difluoro-2'-oxospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando de terc-butilo 4-(tosiloximetil)piperidina-1-carboxilato en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y 5,6-difluorospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo 4-[(5,6-difluoro-2'-oxospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (57%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (ddd, *J* = 9,0, 7,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,78 (dd, *J* = 10,3, 6,3 Hz, 1 H), 6,49 (dd, *J* = 10,3, 6,3 Hz, 1 H), 4,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,13 (br s, 2H), 3,74-3,56 (m, 2H), 2,69 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,07-1,96 (m, 1 H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,32-1,26 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 493,3 (M + 23).
- 10

EJEMPLO 4.129

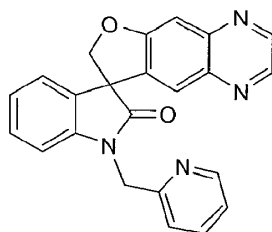
Síntesis de 1-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-naphtho[2,3-b]furan]-2(1H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahidrofurano-2-il)metilo en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y 5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-naphtho[2,3-b]furan]-2(1H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo 1-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-naphtho[2,3-b]furan]-2(1H)-ona (80%) como un sólido incoloro: p.f. 139-141 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,27 (m, 1H), 7,15-7,01 (m, 3H), 6,66 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J* = 8,9, 0,9 Hz, 1 H), 4,63 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 4,32-4,24 (m, 1 H), 4,00-3,69 (m, 4H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,54 (br s, 2H), 2,10-1,86 (m, 3H), 1,78-1,69 (m, 5H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 158,6, 142,9, 138,8, 132,4, 130,0, 128,6, 126,5, 123,6, 123,4, 123,2, 110,1, 109,5, 79,7, 76,9, 68,2, 57,9, 44,6, 29,9, 29,2, 29,0, 25,6, 23,2, 23,0; MS (ES+) *m/z* 375,9 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 4.130

- 25 Síntesis de 1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-g]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

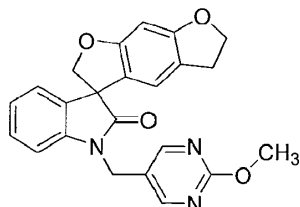


- 30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 4 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)tetrahidro-2H-piran, y 7H-espiro[furo[2,3-g]quinoxalina-8,3'-indol]-2'-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2''(1'H)-ona, se obtuvo 1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-g]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (93%) como un sólido anaranjado pálido: p.f. 232-233 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (m, 1 H), 8,59 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,77-7,67 (m, 1 H), 7,56 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,28-7,17 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 5,56 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 5,25 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,91 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 162,5, 155,9, 149,4,

144,9, 142,3, 142,1, 139,8, 139,8, 136,9, 132,6, 132,4, 128,8, 123,3, 123,2, 122,6, 121,9, 121,4, 116,6, 109,6, 82,6, 57,7, 46,5; MS (ES+) m/z 381,2 (M + 1).

EJEMPLO 5

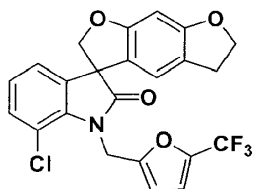
Síntesis de 1'-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5
 10 A una solución agitada de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,28 g, 1,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (6 mL) se agregó carbonato de cesio (2,30 g, 7,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y 5-(clorometil)-2-metoxipirimidina (0,34 g, 2,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (3 mL) se agregó por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y se agregaron carbonato de cesio adicional (0,68 g, 2,1 mmol) y 5-(clorometil)-2-metoxipirimidina (0,20 g, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. Se agregó agua (60 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 1:1) para proporcionar 1'-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,29 g, 73%) como un sólido incoloro: p.f. 203-204 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (s, 2H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,44-6,41 (m, 2H), 4,89 (ABq, 2H), 4,81 (ABq, 2H), 4,59-4,50 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,10-2,90 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 165,4, 161,9, 161,3, 158,8, 141,1, 132,7, 128,8, 124,3, 123,9, 122,8, 120,1, 119,7, 118,7, 108,5, 93,3, 80,5, 72,4, 57,6, 55,1, 38,8, 29,0; MS (ES+) m/z 402,1 (M + 1).

EJEMPLO 5.1

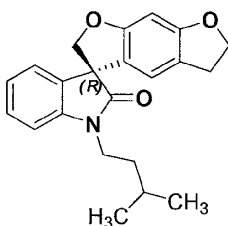
Síntesis de 7'-cloro-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-5,6-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[6,5-*b*]furan-3,3'-indolin]-2'-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 7'-cloro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan en lugar de 5-(clorometil)-2-metoxipirimidina, se obtuvo 7'-cloro-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-5,6-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[6,5-*b*]furan-3,3'-indolin]-2'-ona (30%) como un sólido incoloro: p.f. 210-211 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,34-7,31 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,85 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,57-4,48 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 3,0 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,4, 161,2, 160,4, 154,1, 139,4, 138,9, 137,2, 135,4, 130,5, 124,6, 122,8, 120,6, 120,1, 119,9, 118,7, 117,1, 114,3, 114,2, 108,7, 92,4, 79,8, 72,0, 56,6, 28,1.

EJEMPLO 5.2

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

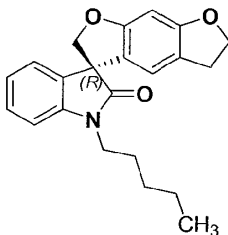


35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (3*R*)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-

b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-bromo-3-metilbutano en lugar de 5-(clorometil)-2-metoxipirimidina, se obtuvo (3*R*)-1'-(3-metilbutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (86%) como un sólido incoloro: p.f. 86-87 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,26 (m, 1 H), 7,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,07-7,02 (m, 1 H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,92 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,52 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,88-3,65 (m, 2H), 3,02-3,96 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 161,7, 161,2, 142,3, 133,1, 128,6, 123,8, 123,0, 120,3, 119,8, 118,7, 108,4, 93,1, 80,5, 72,3, 57,6, 38,7, 36,1, 29,0, 26,0, 22,5, 22,4; MS (ES+) *m/z* 349,9 (M + 1).

EJEMPLO 5.3

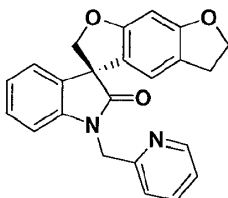
Síntesis de (3*R*)-1'-pentil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (3*R*)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-bromopentano en lugar de 5-(clorometil)-2-metoxipirimidina, se obtuvo (3*R*)-1'-pentil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (78%) como un sólido incoloro: p.f. 128-129 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,26 (m, 1 H), 7,17 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1H), 6,41 (s, 1 H), 4,92 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,67 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 8,64 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,87-3,63 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 4H), 0,94-0,89 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 161,6, 161,2, 142,4, 133,0, 128,6, 123,8, 123,0, 120,3, 119,7, 118,7, 108,4, 93,1, 80,5, 72,3, 57,6, 40,3, 29,0, 27,1, 22,3, 13,9; MS (ES+) *m/z* 349,9 (M + 1).

EJEMPLO 5.4

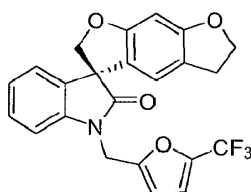
Síntesis de (3*R*)-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (3*R*)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, e hidrobromuro de (2-bromometil)piridina en lugar de 5-(clorometil)-2-metoxipirimidina, se obtuvo (3*R*)-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (77%) como un sólido incoloro: p.f. 154-156 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53-8,51 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,38-7,13 (m, 4H), 7,05-6,99 (m, 1 H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,42 (s, 1 H), 5,10 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 5,00 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 4,86 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,75 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,49 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,98 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,0, 161,0, 160,4, 155,2, 149,2, 142,4, 137,0, 132,2, 128,5, 123,4, 122,8, 122,6, 121,5, 120,6, 119,7, 119,2, 109,2, 92,3, 79,7, 72,0, 56,8, 44,7, 28,2; MS (ES+) *m/z* 371,0 (M + 1).

EJEMPLO 5.5

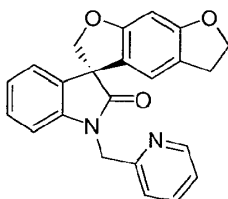
Síntesis de (3*R*)-1'-[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (3R)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan en lugar de 5-(clorometil)-2-metoxipirimidina, se obtuvo (3R)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (83%) como un sólido incoloro: p.f. 68-70 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,26 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,75-6,74 (m, 1H), 6,45 (s, 1 H), 6,42 (s, 2H), 5,12 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 4,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,54 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,07-2,90 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 161,8, 161,1, 151,9, 141,9, 141,2, 132,5, 128,8, 123,9, 123,7, 120,5, 120,0 (2C), 118,7, 112,6, 112,5, 109,2, 108,7, 93,1, 80,3, 72,3, 57,6, 36,8, 28,9; MS (ES+) *m/z* 427,9 (M + 1).

10 EJEMPLO 5.6

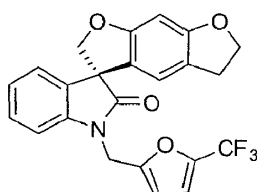
Síntesis de (3S)-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (3S)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, e hidrobromuro de (2-bromometil)piridina en lugar de 5-(clorometil)-2-metoxipirimidina, se obtuvo (3S)-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (77%) como un sólido incoloro: p.f. 154-156 °C (éter dietílico); p.f. 84-85 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53-8,51 (m, 1 H), 7,82-7,77 (m, 1 H), 7,38-7,13 (m, 4H), 7,05-6,99 (m, 1 H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 5,00 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 4,86 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,75 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,49 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,98 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,0, 161,0, 160,4, 155,2, 149,2, 142,4, 137,0, 132,2, 128,5, 123,4, 122,8, 122,6, 121,5, 120,6, 119,7, 119,2, 109,2, 92,3, 79,7, 72,0, 56,8, 44,7, 28,2; MS (ES+) *m/z* 371,0 (M + 1).

EJEMPLO 5.7

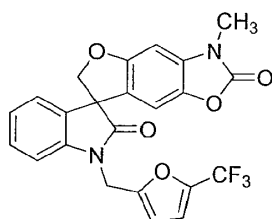
25 Síntesis de (3S)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (3S)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan en lugar de 5-(clorometil)-2-metoxipirimidina, (3S)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona se obtuvo (83%) como un sólido incoloro: p.f. 64-65 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,26 (m, 1 H), 7,20 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,10-7,05 (m, 1 H), 6,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,75-6,74 (m, 1H), 6,45 (s, 1 H), 6,42 (s, 2H), 5,12 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 4,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,54 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,07-2,90 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 161,8, 161,1, 151,9, 141,9, 141,2, 132,5, 128,8, 123,9, 123,7, 120,5, 120,0 (2C), 118,7, 112,6, 112,5, 109,2, 108,7, 93,1, 80,3, 72,3, 57,6, 36,8, 28,9; MS (ES+) *m/z* 427,9 (M + 1).

35 EJEMPLO 5.8

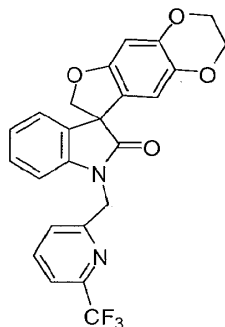
Síntesis de 3-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'H,3H)-diona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan en lugar de 5-(clorometil)-2-metoxipirimidina, se obtuvo 3-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'H,3H)-diona (59%) como un sólido incoloro: p.f. 198-199°C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,37-7.30 (m, 1H), 7,23-7.18 (m, 3H), 7,12-7.03 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,17-4,99 (m, 2H), 4,91-4,75 (m, 2H), 3,31 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, OMSO-*d*₆) δ 176,2, 156,8, 154,3, 152,9, 141,5, 136,1, 132,9, 131,4, 128,9, 123,6, 123,3, 121,5, 114,0 (2C), 109,8, 109,2, 104,2, 92,4, 79,3, 57,2, 36,4, 28,1; MS (ES+) *m/z* 456,4 (M + 1).

EJEMPLO 5.9

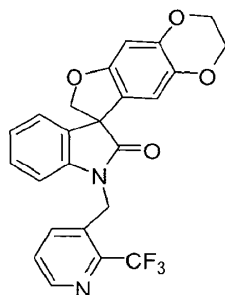
- 10 Síntesis de 1'-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Una mezcla heterogénea de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,41 g, 1,4 mmol), carbonato de cesio (1,1 g, 3,5 mmol), 2-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridina (0,33 g, 1,7 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 25% a 35% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,44 g, 70%) como un sólido incoloro: p.f. 195-196 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15-8.07 (m, 1H), 7,85-7.79 (m, 1H), 7,75-7.70 (m, 1H), 7,28-7.15 (m, 2H), 7,07-7.00 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,16 (ABq, *J* = 42,6, 16,9 Hz, 2H), 4,75 (ABq, *J* = 37,3, 9,3 Hz, 2H), 4,22-4,08 (m, 4H); ¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,8, 156,5, 154,6, 146,0 (q, *J*_{C-F} = 33,7 Hz), 144,1, 142,3, 139,4, 137,8, 131,7, 128,6, 125,4, 123,5, 123,0, 121,4 (q, *J*_{C-F} = 272,7 Hz), 121,1, 119,5 (m), 111,4, 109,1, 98,6, 79,5, 64,1, 63,5, 57,2, 44,2; MS (ES+) *m/z* 455,0 (M + 1).

EJEMPLO 5.10

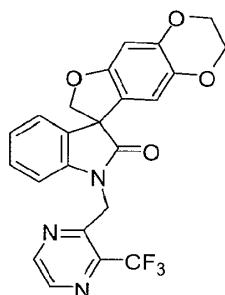
- 25 Síntesis de 1'-[[2-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5,9, realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(clorometil)-2-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridina, se obtuvo 1'-[[2-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (63%) como un sólido incoloro: p.f. 219-220 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70-8.65 (m, 1H), 7,77-7.66 (m, 2H), 7,33-7.21 (m, 2H), 7,13-7.05 (m, 1H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,78 (ABq, *J* = 42,3, 9,4 Hz, 2H), 4,23-4,07 (m, 4H); ¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,0, 154,7, 147,9, 144,2, 143,4 (q, *J*_{C-F} = 33,3 Hz), 142,0, 137,8, 136,3, 131,7, 130,8, 128,9, 127,7, 123,8, 123,3, 122,1 (q, *J*_{C-F} = 275,6 Hz), 120,9, 111,6, 109,0, 98,7, 79,6, 64,2, 63,5, 57,2, 48,5; MS (ES+) *m/z* 455,0 (M + 1).

EJEMPLO 5.11

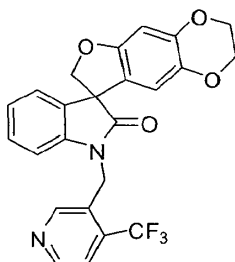
Síntesis de 1'-[[3-(trifluorometil)pirazin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5,9, realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(bromometil)-3-(trifluorometil)pirazina en lugar de 2-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridina, se obtuvo 1'-[[3-(trifluorometil)pirazin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (72%) como un sólido incoloro: p.f. 230-232 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.69-8.66 (m, 1 H), 8.60-8.57 (m, 1 H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 1 H), 6.63-6.58 (m, 1H), 6.52 (s, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 5.33 (ABq, J = 79,0, 17,6 Hz, 2H), 4.85 (ABq, J = 75,4, 8,9 Hz, 2H), 4.23-4,11 (m, 4H); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 155,1, 148,9, 146,8, 144,6, 142,1, 141,8, 141,7 (q, J_{C-F} = 36,1 Hz), 138,2, 132,6, 128,7, 124,0, 123,6, 121,6 (q, J_{C-F} = 273,4 Hz), 121,2, 112,2, 108,2, 99,2, 80,0, 64,5, 63,9, 58,1, 41,2 (q, J_{C-F} = 3,9 Hz); MS (ES+) m/z 455,9 (M + 1).

EJEMPLO 5.12

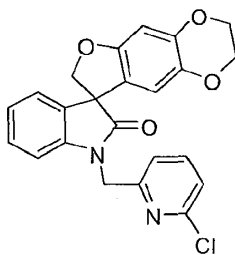
Síntesis de 1'-[[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5,9, realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(clorometil)-4-(trifluorometil)piridina Hidrocloruro de en lugar de 3-(clorometil)-2-(trifluorometil)piridina, se obtuvo 1'-[[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (51%) como un sólido incoloro: p.f. 131-132 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78-8.72 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,64-7.60 (m, 1H), 7,25-7.18 (m, 2H), 7,12-7.05 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,32 (s, 1 H), 5,32-5.11 (m, 2H), 4,84 (ABq, J = 78,9, 8,9 Hz, 2H), 4,24-4,10 (m, 4H); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 155,3, 149,9, 148,9, 144,8, 141,3, 138,4, 135,8 (q, J_{C-F} = 32,8 Hz), 132,0, 129,1, 128,1, 124,3, 124,1, 123,0 (q, J_{C-F} = 275.0 Hz), 120,4, 119,6 (m), 111,6, 108,8, 99,5, 80,2, 64,5, 63,9, 58,1, 38,8 (m); MS (ES+) m/z 455,0 (M + 1).

EJEMPLO 5.13

Síntesis de 1'-[[6-cloropiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

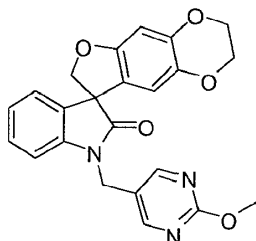


25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5,9, realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-cloro-6-(clorometil)piridina Hidrocloruro de en lugar de 3-(clorometil)-2-(trifluorometil)piridina, se obtuvo 1'-[[6-cloropiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (90%) como un sólido incoloro: p.f. 181-182 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67-7.59 (m, 1H), 7,28-7.22 (m, 2H), 7,22-7.13 (m, 2H), 7,08-7.02 (m, 1 H), 6,90-6,84 (m, 1 H), 6,52 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,23-5.14 (m, 1H), 4,98-4,89 (m, 2H), 4,70-4,65 (m, 1H), 4,24-4,09 (m, 4H); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 156,4, 155,2, 151,2, 144,6, 141,7, 139,7, 138,3, 132,1,

128,9, 123,9, 123,7, 123,4, 120,8, 119,9, 111,6, 109,3, 99,4, 80,1, 64,5, 63,9, 58,1, 45,4; MS (ES+) m/z 420,7 (M + 1), 422,7 (M + 1).

EJEMPLO 5.14

Síntesis de 1'-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



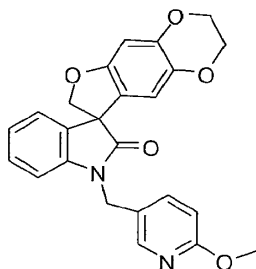
5

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5,9, realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(clorometil)-2-metoxipirimidina Hidrocloruro de en lugar de 3-(clorometil)-2-(trifluorometil)piridina, se obtuvo 1'-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (47%) como un sólido incoloro: p.f. 248-249 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 2H), 7,34-7.27 (m, 1H), 7,21-7.14 (m, 2H), 7,08-7.01 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,98-4,85 (m, 2H), 4,73 (ABq, J = 49,9, 9,4 Hz, 2H), 4,21-4,06 (m, 4H), 3,89 (s, 3H); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 176,8, 164,6, 158,9, 154,6, 144,1, 141,6, 137,7, 131,8, 128,7, 123,6, 123,5, 123,1, 121,0, 110,9, 109,2, 98,7, 79,3, 64,1, 63,5, 57,1, 54,6, 38,0; MS (ES+) m/z 418,2 (M + 1).

10

EJEMPLO 5.15

Síntesis de 1'-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



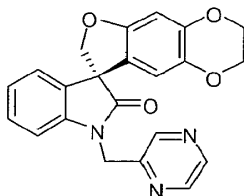
15

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5,9, realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(clorometil)-2-metoxipiridina Hidrocloruro de en lugar de 3-(clorometil)-2-(trifluorometil)piridina, se obtuvo 1'-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (34%) como un sólido incoloro: p.f. 161-162 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26-8.22 (m, 1H), 7,69-7.63 (m, 1H), 7,32-7.25 (m, 1H), 7,19-7.08 (m, 2H), 7,07-7.00 (m, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,05 (s, 1 H), 4,91-4,86 (m, 2H), 4,73 (ABq, J = 42,8, 9,4 Hz, 2H), 4,22-4,06 (m, 4H), 3,82 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,7, 163,0, 154,6, 145,9, 144,1, 141,8, 138,5, 137,7, 131,7, 128,7, 125,0, 123,6, 123,1, 121,1, 110,8, 110,7, 109,3, 98,8, 79,3, 64,1, 63,5, 57,2, 53,1; MS (ES+) m/z 416,9 (M + 1).

20

EJEMPLO 5.16

25 Síntesis de (8S)-1'-(pirazin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



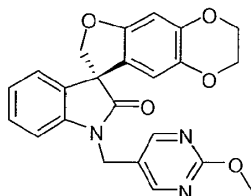
30

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5,9, realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(clorometil)pirazina en lugar de 3-(clorometil)-2-(trifluorometil)piridina, y (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo (8S)-1'-(pirazin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (62%) como un sólido incoloro: p.f. 216-218 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.65-8.62 (m, 1 H), 8,58-8.50 (m, 2H), 7,27-7.15 (m, 2H), 7,09-7.01 (m, 1 H), 6,91-6,85 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,13 (ABq, J = 55,5, 16,1 Hz, 2H), 4,81 (ABq, J = 81,0, 9,0 Hz, 2H), 4,24-4,09 (m, 4H); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 177,5, 155,2, 151,2, 144,6, 144,2, 143,9, 143,8, 141,7, 138,3, 132,2, 128,8, 124,0, 123,7, 120,8, 111,7, 109,1, 99,4, 80,0, 64,5, 63,8, 58,0, 43,7;

MS (ES+) m/z 387,8 (M + 1); Calc. analítico para $C_{22}H_{17}N_3O_4$: C, 68.21; H, 4.42; N, 10.85. Encontrados: C, 67.81; H, 4.39; N, 10.84.

EJEMPLO 5.17

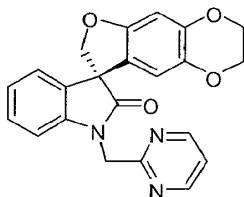
Síntesis de (8S)-1'-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5.9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(clorometil)-2-metoxipirimidina Hidrocloruro de en lugar de 3-(clorometil)-2-(trifluorometil)piridina, y (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo (8S)-1'-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (54%) como un sólido incoloro: p.f. 102-104 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 2H), 7.30-7.22 (m, 1 H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 1 H), 6.85-6.81 (m, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.17 (s, 1H), 4.98-4.77 (m, 3H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.24-4.09 (m, 4H), 4.00 (s, 3H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 177,5, 165,4, 158,8, 155,2, 144,7, 141,2, 138,4, 132,2, 128,9, 124,3, 123,9, 122,7, 120,5, 111,4, 108,5, 99,5, 80,1, 64,5, 63,9, 57,9, 55,1, 38,9; MS (ES+) m/z 417,8 (M + 1); Calc. analítico para $C_{23}H_{19}N_3O_5$: C, 66.18; H, 4.59; N, 10.07. Encontrados: C, 65.94; H, 4.68; N, 9.77.

EJEMPLO 5.18

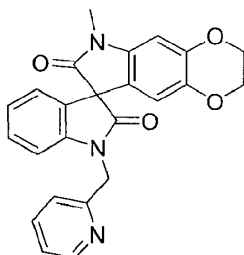
Síntesis de (8S)-1'-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5.9, realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrocloreuro de 2-(clorometil)pirimidina en lugar de 3-(clorometil)-2-(trifluorometil)piridina, y (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo (8S)-1'-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (59%) como un sólido incoloro: p.f. 210-212 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72-8.68 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.21 (ABq, $J = 82,1, 17,0$ Hz, 2H), 4.86 (ABq, $J = 81,2, 8,9$ Hz, 2H), 4.22-4.10 (m, 4H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 177,8, 164,6, 157,5, 155,1, 144,5, 142,2, 138,2, 132,6, 128,6, 123,8, 123,3, 121,5, 119,8, 112,3, 108,7, 99,1, 80,0, 64,5, 63,9, 58,1, 45,7; MS (ES+) m/z 387,9 (M + 1); Calc. analítico para $C_{22}H_{17}N_3O_4$: C, 68.21; H, 4.42; N, 10.85. Encontrados: C, 68.17; H, 4.41; N, 10.76.

EJEMPLO 5.19

30 Síntesis de 6-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[1,4-dioxino[2,3-f]indol-8,3'-indol]-2',7(1'H,6H)-diona

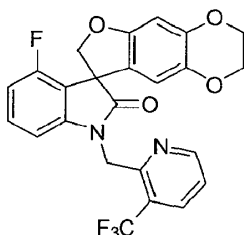


35 A una solución agitada de 6-metil-2,3-dihidroespiro[1,4-dioxino[2,3-f]indol-8,3'-indol]-2',7(1'H,6H)-diona (0,07 g, 0,21 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se agregó carbonato de cesio (0,20 g, 0,61 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (0,08 g, 0,31 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al

vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/hexanos (3/2) para proporcionar 6-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[1,4-dioxino[2,3-f]indol-8,3'-indol]-2',7(1'H,6H)-diona (0,02 g, 26%): p.f. 87-89 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.64-8.63 (m, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 6.96-6.47 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.24-4.06 (m, 4H), 3.22 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 414,0 (M + 1).

EJEMPLO 5.20

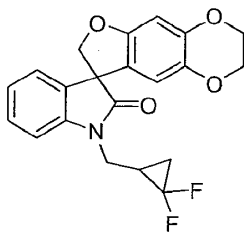
Síntesis de 4'-fluoro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 10 Una mezcla de 4'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,31 g, 1,00 mmol), 2-(clorometil)-3-(trifluorometil)piridina Hidrocloruro de (0,29 g, 1,50 mmol) y carbonato de cesio (0,98 g, 3,00 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (10 mL) se calentó a 60 °C durante 2 h y se filtró aún caliente. El filtrado se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó agua, lo que provocó que se depositara un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (50 mL) y se secó al vacío. El residuo se recrystalizó a partir de *N,N'*-dimetilformamida/agua para proporcionar 4'-fluoro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,39 g, 82%) como un sólido beige: p.f. 245-247 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 8,27 (d, *J* = 7,65 Hz, 1 H), 7,59 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,30 (ddd, *J* = 8,2, 8,2, 5,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,25 (ABq, *J* = 17,4 Hz, 2H), 4,79 (q, *J* = 9,4 Hz, 2H), 4,22-4,10 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,5, 157,9 (d, ¹*J*_{C-F} = 247 Hz), 154,6, 152,3, 152,1 (d, ⁵*J*_{C-F} = 1,2 Hz), 144,9 (d, ⁴*J*_{C-F} = 8,9 Hz), 144,3, 137,6, 135,1 (q, ⁴*J*_{C-F} = 4,9 Hz), 130,8 (d, ⁴*J*_{C-F} = 8,6 Hz), 125,6 (q, *J*_{C-F} = 274 Hz), 123,0, 122,9 (d, ²*J*_{C-F} = 32,3 Hz), 119,4, 117,1 (d, ³*J*_{C-F} = 19,3 Hz), 111,5, 109,9 (d, ³*J*_{C-F} = 19,9 Hz), 105,7 (d, ⁵*J*_{C-F} = 2,9 Hz), 98,4, 77,4, 64,1, 63,5, 56,0 (d, ⁵*J*_{C-F} = 1,7 Hz), 42,3 (q, ⁵*J*_{C-F} = 3,3 Hz); MS (ES+) *m/z* 460,9 (M + 1).

EJEMPLO 5.21

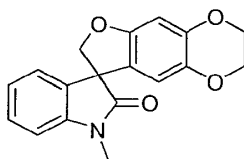
- 25 Síntesis de 1'-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 30 Una mezcla de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,29 g, 1,00 mmol), 2-(bromometil)-1,1-difluorociclopropano (0,21 g, 1,20 mmol), carbonato de cesio (0,65 g, 2,00 mmol) y *N,N'*-dimetilformamida (2,5 mL) se calentó a 40 °C durante 2 h y se filtró aún caliente. El filtrado se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó agua, lo que provocó que se depositara un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El residuo se recrystalizó a partir de etanol/éter dietílico para proporcionar 1'-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,28 g, 73%) como un sólido incoloro: p.f. 162-164 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 0,9 Hz, 1 H), 7,23 (dd, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,06 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,13 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,69 (dd, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,17 (dd, *J* = 3,7 Hz, 2H), 4,10 (dd, *J* = 3,4 Hz, 2H), 3,87 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,33-2,14 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 1H), 1,48-1,29 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,5 (d, ⁴*J*_{C-F} = 15,9 Hz), 154,5 (d, ⁶*J*_{C-F} = 1,4 Hz), 144,1 (d, ⁶*J*_{C-F} = 1,9 Hz), 141,9, 137,7 (d, ⁵*J*_{C-F} = 3,9 Hz), 131,7 (d, ⁶*J*_{C-F} = 2,3 Hz), 128,8, 123,5, 122,9 (d, ⁶*J*_{C-F} = 1,6 Hz), 121,2 (d, ⁵*J*_{C-F} = 4,1 Hz), 114,3 (q, ¹*J*_{C-F} = 283,4 Hz), 110,9 (d, ²*J*_{C-F} = 18,1 Hz), 109,1, 98,7 (d, ⁵*J*_{C-F} = 3,6 Hz), 79,2 (d, ⁵*J*_{C-F} = 3,7 Hz), 64,1, 63,5, 57,1 (d, ⁶*J*_{C-F} = 2,4 Hz), 36,6 (t, ³*J*_{C-F} = 5,9 Hz), 20,1 (t, ²*J*_{C-F} = 17,4 Hz), 14,7 (t, ²*J*_{C-F} = 10,7 Hz); MS (ES+) *m/z* 386,2 (M + 1).

EJEMPLO 5.22

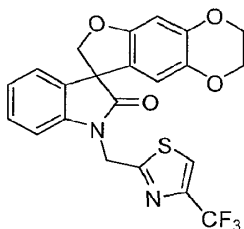
Síntesis de 1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5.21 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando sulfato de dimetilo en lugar de 2-(bromometil)-1,1-difluorociclopropano, se obtuvo 1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (28%) como un sólido incoloro: p.f. 152-154 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,15-7,01 (m, 3H), 6,50 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 4,67 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 4,13 (dd, *J* = 4,5, 2,8 Hz, 4H), 3,14 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,9, 155,1, 144,5, 143,7, 138,2, 132,2, 129,2, 123,7, 123,3, 121,7, 111,8, 109,3, 99,1, 79,9, 64,6, 64,0, 57,6, 26,9; MS (ES+) *m/z* 310,2 (M + 1).

EJEMPLO 5.23

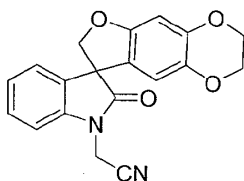
Síntesis de 1'-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5.21 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(bromometil)-4-(trifluorometil)tiazol en lugar de 2-(bromometil)-1,1-difluorociclopropano, se obtuvo 1'-{[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (58%) como un sólido incoloro: p.f. 169-170 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,49 (s, 1 H), 7,32 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,08 (dd, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,22 (s, 1 H), 5,36 (ABq, *J* = 16,9 Hz, 2H), 4,74 (dd, *J* = 9,4 Hz, 2H), 4,14 (dd, *J* = 4,7, 3,1 Hz, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,5, 168,6, 154,5, 144,1, 143,3, 142,2 (d, ²*J*_{C-F} = 36,5 Hz), 137,8, 131,6, 128,8, 124,5 (q, ³*J*_{C-F} = 6,6 Hz), 123,7, 123,4, 120,9, 120,3 (q, ¹*J*_{C-F} = 270 Hz), 111,1, 109,1, 98,7, 79,2, 64,1, 63,5, 57,1, 41,1; MS (ES+) *m/z* 460,9 (M + 1).

EJEMPLO 5.24

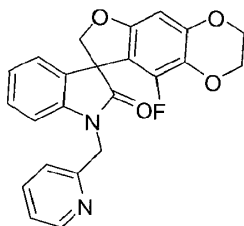
Síntesis de (2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetonitrilo



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5.9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando bromoacetonitrilo en lugar de 2-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridina, se obtuvo (2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetonitrilo (54%) como un sólido incoloro: p.f. 161-162 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,38 (m, 1H), 7,23-7,10 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,87 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,67 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 4,63 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,20-4,05 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,6, 155,2, 144,9, 139,7, 138,5, 131,6, 129,3, 124,8, 124,4, 120,1, 113,6, 111,6, 108,7, 99,6, 79,9, 64,5, 63,9, 57,9, 28,0; MS (ES+) *m/z* 334,9 (M + 1).

EJEMPLO 5.25

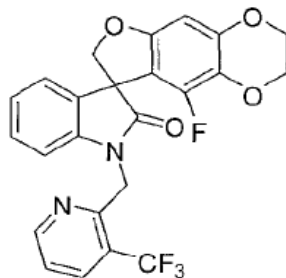
Síntesis de 9-fluoro-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Un recipiente de fondo redondo de 50 mL se cargó con 9-fluoro-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,63 g, 2,0 mmol), hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (0,51 g, 2,0 mmol), carbonato de cesio (3,26 g, 10,0 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante
10 cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 70% de acetato de etilo en diclorometano proporcionó 9-fluoro-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,46 g, 57%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 7,71-7,77 (m, 1 H), 7,40-6,87 (m, 6H), 6,19 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 5,02 (ABq, 2H), 4,84 (ABq, 2H), 4,27-4,09 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,7, 155,6, 149,6, 143,1, 142,1, 142,0, 139,2, 139,2, 138,5, 137,5, 135,3, 133,9, 133,7, 131,5, 129,3, 124,1, 123,4, 123,2, 122,7, 122,7, 122,1, 109,9, 106,6, 106,6, 80,8, 64,7, 64,1, 58,0, 58,0, 45,2; MS (ES⁺) m/z 404,8 (M + 1).

15 EJEMPLO 5.26

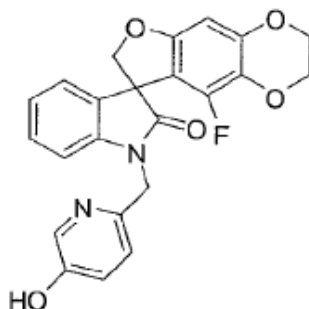
Síntesis de 9-fluoro-1'-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5.25 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrocloruro de 2-(clorometil)-3-(trifluorometil)piridina en lugar de hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina, 9-fluoro-1'-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona se obtuvo (25%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 7,7, 5,0 Hz, 1 H), 7,28-6,83 (m, 4H), 6,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,20 (ABq, 2H), 4,84 (ABq, 2H), 4,27-4,10 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,9, 152,8, 143,4, 142,0, 141,9, 139,2, 139,2, 138,5, 135,5, 135,4, 135,4, 135,2, 133,9, 133,7, 131,5, 129,3, 126,1, 124,1, 123,7, 123,4, 123,4, 123,2, 122,8, 122,8, 122,5, 109,6, 106,8, 106,8, 80,6, 64,7, 64,1, 58,0, 58,0, 42,4, 42,4; MS (ES⁺) m/z 472,9 (M + 1).

EJEMPLO 5.27

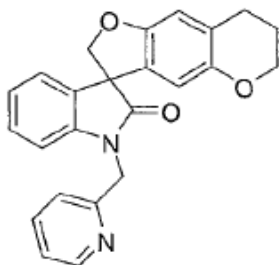
Síntesis de 9-fluoro-1'-[5-hidroxipiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5.25 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(benciloxi)-2-(clorometil)piridina Hidrocloruro de en lugar de hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina, se obtuvo 1'-[[5-(benciloxi)piridina-2-il]metil]-9-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (59%) como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 511,0 (M + 1). Una mezcla de 1'-[[5-(benciloxi)piridina-2-il]metil]-9-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona de la última etapa, paladio sobre carbono (10% p/p, 0,2 g), metanol (50 mL) y ácido acético (1 gota) se hidrogenizó a una presión de 50 psi a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 70% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar 9-fluoro-1'-[[5-hidroxipiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,37 g, 46%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, OMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,25-7,09 (m, 4H), 7,01-6,87 (m, 2H), 6,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,88 (ABq, 2H), 4,82 (ABq, 2H), 4,29-4,09 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176,0, 152,8, 145,2, 142,6, 141,5, 141,4, 138,7, 138,0, 137,1, 134,8, 133,4, 133,2, 131,0, 128,8, 123,5, 123,0, 122,8, 122,4, 122,2, 109,5, 106,0, 80,2, 64,3, 63,6, 57,5, 44,2; MS (ES+) m/z 421,1 (M + 1).

EJEMPLO 5.28

Síntesis de 1'-(piridin-2-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-espiro[furo[2,3-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

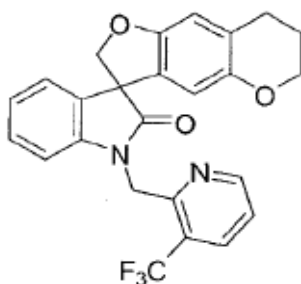


20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5.25 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 7,8-dihidro-6H-espiro[furo[2,3-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1H)-ona en lugar de 9-fluoro-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-(piridin-2-ilmetil)-7,8-dihidro-6H-espiro-[furo[2,3-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (87%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,71-7,77 (m, 1H), 7,37-6,88 (m, 6H), 6,64 (s, 1 H), 6,18 (s, 1H), 5,03 (ABq, 2H), 4,72 (ABq, 2H), 4,04-3,84 (m, 2H), 2,66 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,88-1,67 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 177,1, 155,7, 154,3, 149,7, 149,4, 143,0, 137,5, 132,3, 129,1, 128,6, 123,9, 123,6, 123,4, 123,1, 122,0, 111,5, 110,4, 109,8, 79,3, 66,2, 58,0, 45,2, 25,2, 22,1; MS (ES+) m/z 384,8 (M + 1).

25

EJEMPLO 5.29

Síntesis de 1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-7,8-dihidro-6H-espiro[furo[2,3-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

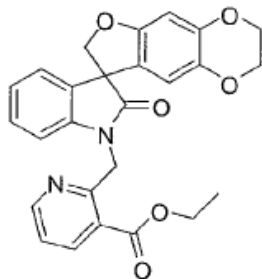


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5.25 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 7,8-dihidro-6H-espiro[furo[2,3-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1H)-ona en lugar de 9-fluoro-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 2-(clorometil)-3-(trifluorometil)piridina Hidrocloruro de en lugar de hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina, se obtuvo 1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-7,8-dihidro-6H-espiro[furo[2,3-g]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (2%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 1 H), 7,15 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,01 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 5,22 (ABq, J = 39,2 Hz, 2H), 4,72 (ABq, J = 18,8 Hz, 2H), 4,04-3,95 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 177,1, 155,7, 154,3, 149,7, 149,4, 143,0, 137,5, 132,3, 129,1, 128,6, 123,9, 123,6, 123,4, 123,1, 122,0, 111,5, 110,4, 109,8, 79,3, 66,2, 58,0, 45,2, 25,2, 22,1; MS (ES+) m/z 453,2 (M + 1).

35

EJEMPLO 5.30

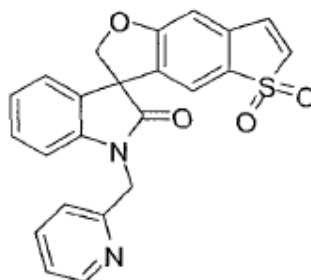
Síntesis de 2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-3-carboxilato de etilo



- 5 Un recipiente de fondo redondo de 50 mL se cargó con 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (2,0 g, 6,8 mmol), 2-(bromometil)nicotinato de etilo (2.3 g, 9,4 mmol), carbonato de cesio (6,62 g, 20,3 mmol), yoduro de potasio (0,17 g, 1,0 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (30 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 95 °C durante 1 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación of el residuo mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 30% de acetato de etilo en diclorometano proporcionó 2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-3-carboxilato de etilo (2.4 g, 79%) como un sólido blancuzco: MS (ES⁺) *m/z* 459,0 (M + 1).

EJEMPLO 5.31

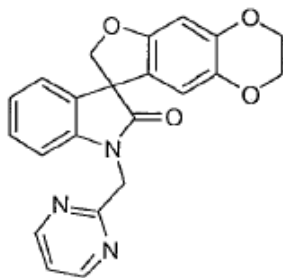
Síntesis de 1-(piridin-2-ilmetil)espiro[indol-3,3'-thieno[2,3-f][1]benzofuran]-2(1H)-ona 5,5'-dioxida



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5.25 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando espiro[indol-3,3'-thieno[2,3-f][1]benzofuran]-2(1H)-ona 5,5'-dioxida en lugar de 9-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1-(piridin-2-ilmetil)espiro[indol-3,3'-thieno[2,3-f][1]benzofuran]-2(1H)-ona 5,5'-dioxida (43%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,87-6,91 (m, 11 H), 5,11 (ABq, 2H), 4,96 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,0, 165,5, 155,2, 149,4, 143,0, 137,6, 134,3, 131,1, 129,9, 129,1, 128,6, 128,5, 126,4, 124,4, 124,1, 123,8, 123,3, 122,9, 111,4, 110,4, 81,3, 56,4, 44,8; MS (ES⁺) *m/z* 416,9 (M + 1).

EJEMPLO 5.32

Síntesis de 1'-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

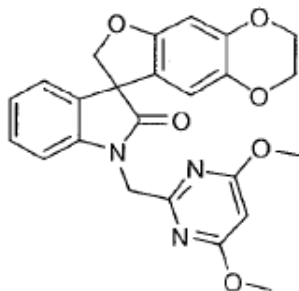


- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-

b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, e hidrocloreuro de 2-(clorometil)pirimidina en lugar de 5-(clorometil)-2-metoxipirimidina, se obtuvo 1'-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (90%): p.f. 278-279 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,20-7.11 (m, 3H), 7,05-6,94 (m, 1 H), 6,72-6,67 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,47 (s, 1 H), 5,19 (ABq, 2H), 4,83 (ABq, 2H), 4,21-4,02 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 164,6, 157,5, 155,1, 144,5, 142,2, 138,2, 132,6, 128,6, 123,8, 123,3, 121,5, 119,8, 112,3, 108,7, 99,1, 80,0, 64,5, 63,9, 58,1, 45,7; MS (ES+) m/z 387,9 (M + 1).

EJEMPLO 5.33

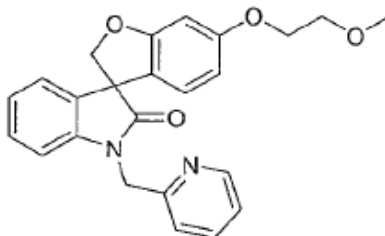
Síntesis de 1'-[(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 2-(clorometil)-4,6-dimetoxipirimidina en lugar de 5-(clorometil)-2-metoxipirimidina, se obtuvo 1'-[(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (90%): p.f. 169-170 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,21-7.11 (m, 2H), 7,06-6,95 (m, 1H), 6,81-6,67 (m, 1H), 6,49 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,98 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H), 4,23-4,00 (m, 4H), 3,80 (s, 6H); MS (ES+) m/z 447,9 (M + 1).

EJEMPLO 5.34

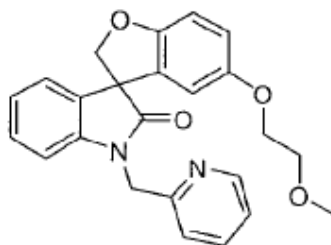
Síntesis de 6-(2-metoxietoxi)-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, e hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 5-(clorometil)-2-metoxipirimidina, 6-(2-metoxietoxi)-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona se obtuvo (72%): p.f. 94-95 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,69-7.59 (m, 1 H), 7,25-7.09 (m, 4H), 7,05-6,95 (m, 1 H), 6,92-6,82 (m, 2H), 6,81-6,73 (m, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,08 (ABq, 2H), 4,83 (ABq, 2H), 3,93 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 155,5, 155,1, 153,7, 149,5, 142,1, 137,1, 132,0, 129,6, 128,9, 123,8, 123,5, 122,8, 121,6, 115,8, 110,5, 110,4, 109,5, 79,8, 71,0, 68,1, 59,1, 58,5, 46,1; MS (ES+) m/z 403,0 (M + 1).

EJEMPLO 5.35

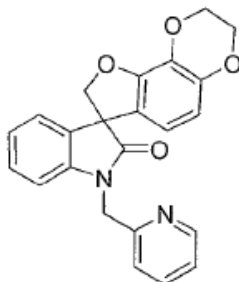
Síntesis de 5-(2-metoxietoxi)-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, e hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 5-(clorometil)-2-metoxipirimidina, se obtuvo 5-(2-metoxietoxi)-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (65%): p.f. 140-142 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,25-7.11 (m, 4H), 7,06-6,97 (m, 1 H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,68-6,62 (m, 1 H), 6,59-6,54 (m, 1 H), 6,44-6,38 (m, 1 H), 5,09 (ABq, 2H), 4,87 (ABq, 2H), 4,11-4,05 (m, 2H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,43 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 162,1, 160,7, 155,6, 149,5, 142,1, 137,0, 132,4, 128,8, 123,8, 123,6, 123,5, 122,7, 121,6, 121,1, 109,5, 108,2, 97,3, 80,5, 70,9, 67,6, 59,2, 57,7, 46,1; MS (ES+) m/z 403,0 (M + 1).

EJEMPLO 5.36

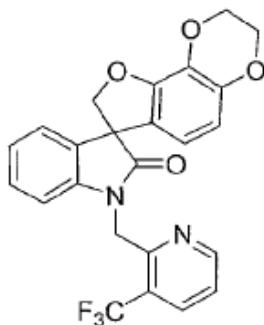
Síntesis de 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5.30 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, e hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)nicotinato de etilo, 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona se obtuvo (57%) como un sólido incoloro: p.f. 205-206 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, 1 H, J = 4,7 Hz), 7,79 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,35-7.20 (m, 4H), 7,02 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,29 (ABq, 2H), 5,04 (ABq, 2H), 4,84 (ABq, 2H), 4,27 (s, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 176,7, 155,2, 149,2, 148,8, 144,6, 142,5, 137,0, 131,6, 129,2, 128,6, 123,6, 122,9, 122,6, 122,4, 121,4, 114,4, 109,8, 109,2, 80,2, 64,1, 63,9, 57,3, 44,8; MS (ES+) m/z 387,7 (M + 1).

EJEMPLO 5.37

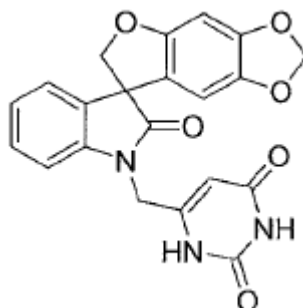
Síntesis de 1'-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Una mezcla de hidrocloreto de (3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol (0,324 g, 1,52 mmol) y cloruro de tionilo (0,174 mL, 2,39 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se agregó *N,N*-dimetilformamida anhidro (10 mL). A esta mezcla se agregó 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*f*][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,300 g, 1,01 mmol), carbonato de cesio (0,926 g, 2,84 mmol), yoduro de potasio (0,094 g, 0,57 mmol) y *N,N*-dimetilformamida anhidro (15 mL) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró al vacío, y el residuo resultante se recogió en agua (50 mL), se sometió a sonicación y se filtró. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 40% de acetato de etilo en diclorometano seguido de recristalización a partir de metanol para proporcionar 1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*f*][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,123 g, 27%) como un sólido incoloro: p.f. 206-207 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,55 (dd, *J* = 7,8, 5,0 Hz, 1 H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,01 (dd, *J* = 11,3, 3,8 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,22 (ABq, 2H), 4,83 (ABq, 2H), 4,27 (s, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,0, 152,6, 152,4, 148,7, 144,6, 142,9, 134,9, 131,7, 129,1, 128,6, 123,5, 123,0, 122,8, 122,6, 122,5, 122,0, 114,8, 110,0, 108,9, 80,1, 64,1, 63,9, 57,3, 41,8; MS (ES+) *m/z* 455,0 (*M* + 1).

EJEMPLO 5.38

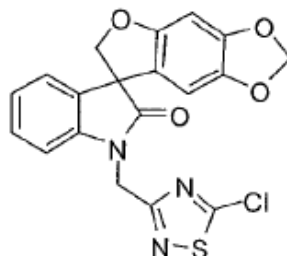
Síntesis de 6-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il]metil]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona



Seguendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 5.25 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-(clorometil)uracilo en lugar de hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina, y espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 9-fluoro-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 6-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il]metil]pirimidina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (5%) como un sólido blancuzco: p.f. > 300°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,11 (s, 1 H), 11,05 (s, 1 H), 7,29 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,05 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,03 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 5,90 (s, 2H), 5,14 (s, 1 H), 4,75 (ABq, 2H), 4,60 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,4, 164,2, 155,9, 151,8, 151,5, 148,8, 142,3, 142,2, 132,1, 129,4, 124,2, 123,9, 120,1, 109,8, 103,6, 101,9, 96,9, 93,8, 80,4, 57,9, 40,5; MS (ES+) *m/z* 406,3 (*M* + 1).

EJEMPLO 6

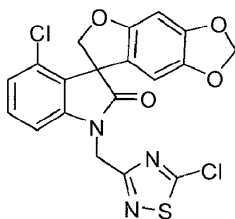
Síntesis de 1'-[(5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



A una solución agitada de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,33 g, 4,73 mmol) en acetona (50 mL) y 2-butanona (10 mL) se agregaron carbonato de cesio (3,10 g, 9,46 mmol) y 5-cloro-3-(clorometil)-1,2,4-tiadiazol (1,00 g, 5,92 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, posteriormente se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 15% a 50%) para proporcionar 1'-[(5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,43 g, 22%) como un sólido incoloro: p.f. 114-116 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,29 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,71 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 5,93 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 5,24 (ABq, 2H), 4,78 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,2, 174,2, 170,6, 155,7, 148,8, 142,4, 142,2, 132,2, 129,3, 124,1, 123,7, 120,4, 109,8, 103,5, 101,9, 93,8, 79,9, 57,9, 41,6; MS (ES+) *m/z* 414,1 (*M* + 1), 416,1 (*M*+1).

EJEMPLO 6.1

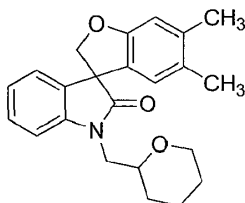
Síntesis de 4'-cloro-1'-[(5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4'-clorospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 4'-cloro-1'-[(5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (17%) como un sólido incoloro: p.f. 174-176 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,86 (ABq, 2H), 5,16 (ABq, 2H), 4,95 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 174,9, 169,4, 156,8, 149,2, 143,3, 142,1, 131,7, 130,1, 128,4, 124,5, 166,5, 107,2, 103,2, 101,5, 93,2, 77,2, 58,8, 41,6; MS (ES⁺) *m/z* 447,9 (M + 1), 449,9 (M + 1).

EJEMPLO 6.2

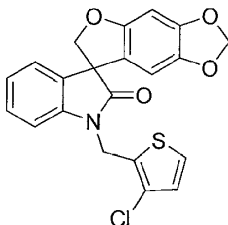
Síntesis de 5,6-dimetil-1'-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dimetilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-(bromometil)-tetrahidro-2*H*-piran en lugar de 5-cloro-3-(clorometil)-1,2,4-tiadiazol, se obtuvo 5,6-dimetil-1'-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (72%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,15-6,97 (m, 1H), 6,75 (s, 1 H), 6,47 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 4,89 (dd, *J* = 8,9, 1,8 Hz, 1 H), 4,65 (dd, *J* = 8,9, 2,9 Hz, 1 H), 4,03-3,60 (m, 2H), 3,44-3,32 (m, 1 H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 20 1,92-1,80 (m, 1H), 1,73-1,27 (m, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 159,1, 143,2, 138,3, 132,6, 129,3, 128,6, 126,3, 123,9, 123,6, 123,1, 111,4, 109,7, 79,7, 75,6, 68,4, 58,0, 45,7, 29,6, 25,8, 23,0, 20,3, 19,4; MS (ES⁺) *m/z* 364,3 (M + 1).

EJEMPLO 6.3

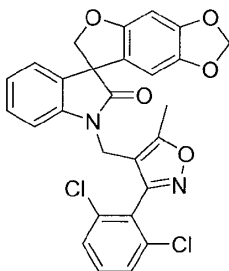
Síntesis de 1'-[(3-clorotiofen-2-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-cloro-2-clorometiltiofene (Morton et al. Tetrahedron Lett. (2000), 41:3029-3034) en lugar de 5-cloro-3-(clorometil)-1,2,4-tiadiazol, se obtuvo 1'-[(3-clorotiofen-2-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (38%) como un sólido blancuzco: p.f. 161-163 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,20 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,08-6,93 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 6,51 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,86 (d, *J* = 2,7 Hz, 2H), 5,09 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 156,0, 148,9, 142,4, 141,2, 132,1, 131,4, 129,0, 127,6, 125,1, 124,1, 124,0, 123,7, 119,3, 109,2, 103,2, 101,5, 93,6, 80,5, 58,3, 37,0; MS (ES⁺) *m/z* 412,1 (M + 1).

EJEMPLO 6.4

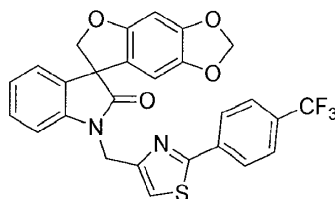
Síntesis de 1'-[3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(clorometil)-3-(2,6-diclorofenil)-5-metil isoxazol en lugar de 5-cloro-3-(clorometil)-1,2,4-tiadiazol, y acetona como el solvente, se obtuvo 1'-[3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (71%) como un sólido incoloro: p.f. 190-192 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7.22 (m, 3H), 7,10-7.01 (m, 1 H), 7,00-6,88 (m, 2H), 6,46 (s, 1 H), 6,20 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,83 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 4,59 (ABq, 2H), 4,58 (ABq, 2H), 2,64 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 169,2, 158,6, 156,0, 148,9, 142,3, 141,5, 136,0, 135,6, 131,8, 131,6, 128,6, 128,3, 128,1, 127,9, 123,9, 123,2, 119,0, 110,2, 107,7, 103,1, 101,5, 93,6, 80,6, 57,9, 33,3, 11,7; MS (ES+) m/z 521,3 (M + 1), 523,3 (M + 1).

EJEMPLO 6.5

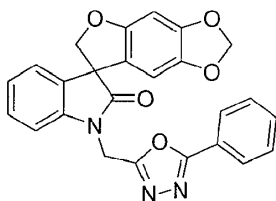
Síntesis de 1'-([2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(clorometil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol en lugar de 5-cloro-3-(clorometil)-1,2,4-tiadiazol, y acetona como el solvente, se obtuvo 1'-([2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (36%) como un sólido incoloro: p.f. 151-153 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,30-7.21 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,09-7.00 (m, 2H), 6,51 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,85 (s, 2H), 5,13 (ABq, 2H), 4,83 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 166,8, 155,9, 152,5, 148,9, 142,3, 141,9, 136,4, 132,2, 131,7 (q, J = 32,6 Hz), 128,9, 126,7, 126,0 (q, J = 3,7 Hz), 125,7, 123,9, 123,6, 122,1, 119,5, 117,0, 109,5, 103,1, 101,5, 93,7, 80,3, 58,3, 40,4; MS (ES+) m/z 523,4 (M + 1).

EJEMPLO 6.6

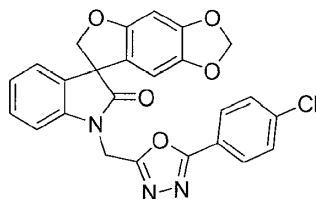
Síntesis de 1'-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(clorometil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol en lugar de 5-cloro-3-(clorometil)-1,2,4-tiadiazol, y 2-butanona como el solvente, se obtuvo 1'-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (76%) como un sólido incoloro: p.f. 151-153 °C; p.f. 158-160 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.94 (m, 2H), 7,56-7.41 (m, 3H), 7,27 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,85 (s, 2H), 5,26 (ABq, 2H), 4,83 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 165,8, 161,0, 155,9, 149,1, 142,5, 140,8, 132,1, 131,8, 129,3, 129,2, 127,0, 124,2, 124,1, 123,3, 119,1, 109,0, 103,1, 101,6, 93,7, 80,2, 58,2, 35,1; MS (ES+) m/z 440,3 (M + 1).

EJEMPLO 6.7

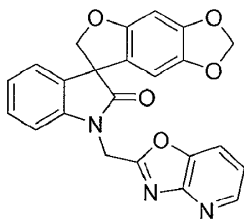
Síntesis de 1'-[[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(clorometil)-5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol en lugar de 5-cloro-3-(clorometil)-1,2,4-tiadiazol, y 2-butanona como el solvente, se obtuvo 1'-[[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (72%) como un sólido incoloro: p.f. 161-162 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,25 (ABq, 2H), 4,82 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 165,0, 161,2, 155,9, 149,1, 142,5, 140,7, 138,4, 131,8, 129,6, 129,3, 128,3, 124,3, 124,2, 121,7, 119,1, 109,0, 103,0, 101,6, 93,7, 80,2, 58,2, 35,0; MS (ES+) m/z 474,2 (M + 1), 476,2 (M + 1).

EJEMPLO 6.8

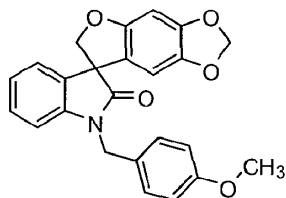
Síntesis de 1'-([1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 6 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(clorometil)[1,3]oxazolo[4,5-b]piridina en lugar de 5-cloro-3-(clorometil)-1,2,4-tiadiazol, y 2-butanona como el solvente, se obtuvo 1'-([1,3]oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (11%) como un sólido incoloro: p.f. 202-204 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,34-7,16 (m, 3H), 7,06 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 5,86 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 5,30 (ABq, 2H), 4,85 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 117,4, 163,3, 155,9, 155,0, 149,1, 146,9, 143,4, 142,4, 141,0, 131,9, 129,2, 127,8, 124,1, 120,7, 119,2, 118,8, 109,0, 103,3, 101,6, 93,6, 80,4, 58,3, 38,0; MS (ES+) m/z 414,3 (M + 1).

EJEMPLO 7

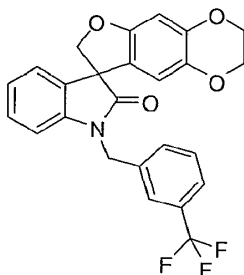
Síntesis de 1'-(4-metoxibencil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Una mezcla de espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,99 g, 7,08 mmol), cloruro de 4-metoxibencilo (1,30 mL, 9,6 mmol), yoduro de potasio (0,17 g, 0,99 mmol) y carbonato de cesio (4,68 g, 14,4 mmol) en 2-butanona (45 mL) se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 16 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con hexanos/acetato de etilo (4:1) para proporcionar 1'-(4-metoxibencil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (2,52 g, 89%) como un sólido incoloro: p.f. 147-148 °C (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,21 (ddd, J = 7,8, 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 7,5, 0,6 Hz, 1 H), 7,02 (ddd, J = 7,7, 7,4, 1,0 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 5,02 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 4,97 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,76 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 4,69 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3H); MS (ES+) m/z 402,2 (M + 1).

EJEMPLO 7.1

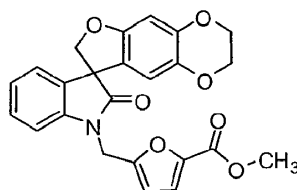
Síntesis de 1'-[3-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y cloruro de 3-(trifluorometil)bencilo en lugar de cloruro de 4-metoxibencilo, 1'-[3-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona se obtuvo (92%) como un sólido incoloro: p.f. 131-134 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62-7,43 (m, 4H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,14 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,23-4,18 (m, 2H), 4,15-4,11 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 155,4, 144,8, 141,8, 138,5, 137,0, 132,3, 131,4 (q, *J* = 32,4 Hz), 130,7, 129,7, 129,0, 124,9 (q, *J* = 3,7 Hz), 124,25, 124,22 (q, *J* = 3,7 Hz), 124,0 (q, *J* = 272,4 Hz), 123,8, 120,9, 111,6, 109,1, 99,6, 80,2, 64,7, 64,0, 58,2, 43,8; MS (ES+) *m/z* 453,9 (M + 1).

EJEMPLO 7.2

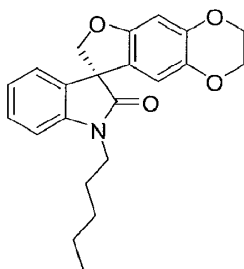
15 Síntesis de 5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]furan-2-carboxilato de metilo



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 5-(clorometil)-2-furoato de metilo en lugar de cloruro de 4-metoxibencilo, 5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]furan-2-carboxilato de metilo se obtuvo (92%) como un sólido incoloro: p.f. 88-92 °C (hexanos/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (ddd, *J* = 7,8, 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,17 (dd, *J* = 7,2, 0,9 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,06 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 0,9 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,37 (d, *J* = 3,6 Hz, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 5,12 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,90 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,22-4,18 (m, 2H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,89 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 158,9, 155,3, 153,4, 144,8, 144,4, 141,4, 138,4, 132,2, 129,1, 124,1, 123,9, 120,9, 119,1, 111,7, 110,3, 109,1, 99,5, 80,1, 64,6, 64,0, 58,1, 52,1, 37,4; MS (ES+) *m/z* 433,9 (M+1).

EJEMPLO 7.3

Síntesis de (S)-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

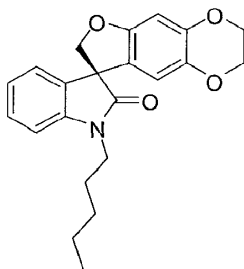


30 Una suspensión de (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,0 g, 3,4 mmol), carbonato de cesio (3,3 g, 10,2 mmol) y 1-bromopentano (1,02 g, 6,77 mmol) en anhídrido 1,4-dioxano (25 mL) se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y

se concentró al vacío. La purificación of el residuo mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 15% a 50% de acetato de etilo en hexanos, seguido de recristalización a partir de metanol proporcionó (*S*)-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona como un sólido blancuzco (0,89 g, 72%): p.f. 111-113 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,30 (m, 1 H), 7,13 (dd, *J* = 7,4, 0,9 Hz, 1 H), 7,00-7,03 (m, 1 H), 6,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,73 (ABq, 2H), 4,19-4,05 (m, 4H), 3,86-3,59 (m, 2H), 1,82-1,62 (m, 2H), 1,43-1,28 (m, 4H), 0,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 155,2, 144,5, 142,4, 138,2, 132,5, 128,7, 123,9, 123,0, 121,1, 111,4, 108,5, 99,3, 80,1, 64,5, 63,9, 58,0, 40,3, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) *m/z* 366,0 (M + 1).

EJEMPLO 7.4

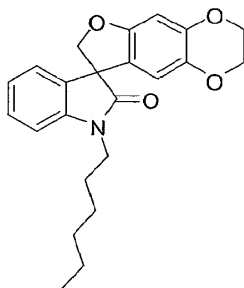
- 10 Síntesis de (*R*)-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (*R*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de (*S*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo (*R*)-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (74%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,30 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 1 H), 6,99-7,04 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,19 (s, 1H), 4,73 (ABq, 2H), 4,20-4,06 (m, 4H), 3,86-3,59 (m, 2H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,42-1,28 (m, 4H), 0,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 155,2, 144,5, 142,4, 138,2, 132,5, 128,7, 123,9, 123,0, 121,2, 111,4, 108,5, 99,3, 80,1, 64,5, 63,9, 58,0, 40,3, 29,0, 27,1, 22,3, 14,0; MS (ES+) *m/z* 366,1 (M + 1).

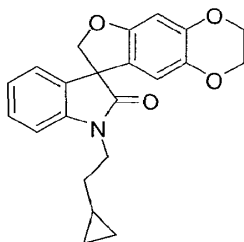
20 EJEMPLO 7.5

- Síntesis de 1'-hexil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



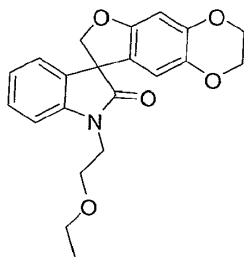
- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de (*S*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 1-bromohexano en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-hexil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (83%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,29 (dt, *J* = 7,74, 7,71, 1,05 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,73 (ABq, 2H), 4,19-4,05 (m, 4H), 3,86-3,59 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,44-1,22 (m, 6H), 0,87 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 155,2, 144,5, 142,4, 138,2, 132,5, 128,7, 123,9, 123,0, 121,2, 111,4, 108,5, 99,3, 80,1, 64,5, 63,9, 58,0, 40,3, 31,4, 27,4, 26,5, 22,5, 14,0; MS (ES+) *m/z* 379,9 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 7.6

Síntesis de 1'-(2-ciclopropiletíl)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

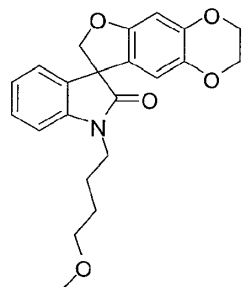
5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de (*S*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-ciclopropiletíl 4-metilbencenosulfonato en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-(2-ciclopropiletíl)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (59%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 6,96-7,04 (m, 1 H), 6,90 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 4,72 (ABq, 2H), 4,19-4,03 (m, 4H), 3,94-3,71 (m, 2H), 0,79-0,64 (m, 1 H), 0,50-0,37 (m, 2H), 0,11-0,04 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,2, 155,2, 144,5, 142,6, 138,2, 132,4, 128,7, 123,9, 123,0, 121,1, 111,5, 108,5, 99,3, 80,1, 64,5, 63,9, 57,9, 40,4, 32,4, 8,6, 4,4; MS (ES+) m/z 364,0 (M + 1).

EJEMPLO 7.7

Síntesis de 1'-(2-etoxietíl)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de (*S*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 1-bromo-2-etoxietano en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-(2-etoxietíl)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (50%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31-7,21 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,74 (ABq, 2H), 4,19-4,05 (m, 4H), 4,03-3,80 (m, 2H), 3,74-3,61 (m, 2H), 3,49 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,5, 155,1, 144,5, 142,6, 138,2, 132,3, 128,6, 123,6, 123,1, 121,2, 111,5, 109,2, 99,2, 80,0, 67,4, 66,6, 64,5, 63,9, 57,9, 40,4, 15,1; MS (ES+) m/z 368,1 (M + 1).

EJEMPLO 7.8

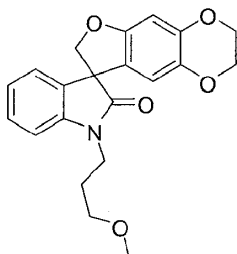
25 Síntesis de 1'-(4-metoxibutil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de (*S*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 1-bromo-4-metoxibutano en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-(4-metoxibutil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (93%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30-6,86 (m, 4H), 6,45 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 4,72 (ABq, 2H), 4,18-4,04 (m, 4H), 3,88-3,63 (m, 2H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,88-1,56 (m, 4H); ^{13}C NMR (75

MHz, CDCl_3) δ 177,2, 155,2, 144,5, 142,3, 138,2, 132,5, 128,8, 123,9, 123,1, 121,1, 111,4, 108,6, 99,3, 80,1, 72,0, 64,5, 63,9, 58,6, 57,9, 40,0, 26,9, 24,3; MS (ES+) m/z 381,9 (M + 1).

EJEMPLO 7.9

Síntesis de 1'-(3-metoxipropil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



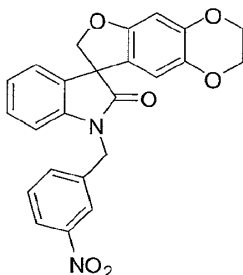
5

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-bromo-3-metoxipropano en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-(3-metoxipropil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (71%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30-6,93 (m, 4H), 6,46 (s, 1 H), 6,18 (s, 1H), 4,72 (ABq, 2H), 4,19-4,04 (m, 4H), 3,94-3,72 (m, 2H), 3,41 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,01-1,91 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,3, 155,2, 144,5, 142,5, 138,2, 132,4, 128,8, 123,8, 123,1, 121,1, 111,4, 108,5, 99,3, 80,0, 69,7, 64,5, 63,9, 58,7, 57,9, 37,6, 27,8; MS (ES+) m/z 367,9 (M + 1).

10

EJEMPLO 7.10

15 Síntesis de 1'-(3-nitrobenzil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

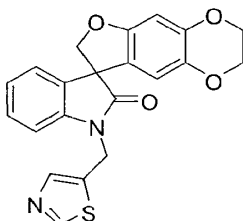


20

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-3-nitrobenzeno en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-(3-nitrobenzil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (72%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (s, 1 H), 8,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,28-6,97 (m, 4H), 6,49 (s, 1 H), 6,13 (s, 1H), 5,07 (ABq, 2H), 4,73 (ABq, 2H), 4,18-4,03 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,4, 155,2, 148,4, 144,7, 142,3, 139,1, 138,3, 134,2, 132,1, 130,8, 129,3, 124,2, 123,7, 122,9, 122,3, 121,5, 111,5, 109,8, 99,3, 79,9, 64,6, 64,0, 57,7, 42,8; MS (ES+) m/z 430,9 (M + 1).

25 EJEMPLO 7.11

Síntesis de 1'-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



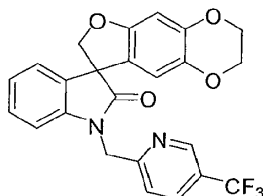
30

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 5-(clorometil)thiazol en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (56%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,72 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,29-6,86 (m, 4H), 6,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H),

6,16 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 5,13 (ABq, 2H), 4,74 (ABq, 2H), 4,20-4,03 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,0, 155,2, 153,8, 144,7, 142,6, 141,0, 138,3, 133,0, 132,2, 128,9, 124,1, 123,8, 120,7, 111,5, 108,7, 99,4, 79,9, 64,5, 63,9, 57,9, 36,2; MS (ES+) m/z 392,4 (M + 1).

EJEMPLO 7.12

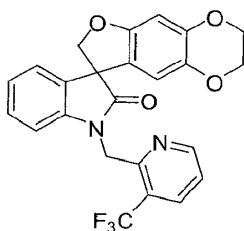
5 Síntesis de 1'-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 2-(clorometil)-5-(trifluorometil)piridina en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (53%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (s, 1 H), 7,89 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1 H), 7,42-6,81 (m, 5H), 6,50 (s, 1 H), 6,28 (s, 1H), 5,13 (ABq, 2H), 4,80 (ABq, 2H), 4,22-4,07 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,6, 159,4, 155,2, 146,5, 146,5, 144,7, 141,7, 138,3, 134,3, 134,3, 134,2, 132,1, 128,9, 126,1, 125,6, 125,1, 124,0, 123,7, 121,4, 120,8, 111,6, 109,2, 99,4, 80,0, 64,5, 63,9, 58,1, 45,7; MS (ES+) m/z 454,9 (M + 1).

EJEMPLO 7.13

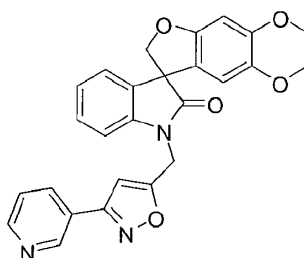
Síntesis de 1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, e hidrocloreuro de 2-(clorometil)-3-(trifluorometil)piridina en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (40%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,32-6,96 (m, 4H), 6,71-6,54 (m, 2H), 6,48 (s, 1 H), 5,22-5,28 (m, 2H), 4,80-4,90 (m, 2H), 4,21-4,06 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,1, 155,1, 152,3, 144,5, 142,3, 138,2, 134,3, 134,2, 134,1, 134,1, 132,7, 129,2, 128,6, 125,6, 124,9, 124,5, 124,1, 123,8, 123,6, 123,2, 122,1, 122,0, 121,6, 112,4, 108,5, 99,1, 80,0, 64,5, 63,9, 58,2, 42,2, 42,2; MS (ES+) m/z 454,8 (M + 1).

EJEMPLO 7.14

Síntesis de 1'-[(3-piridin-3-ilisoxazol-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

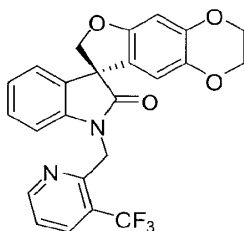


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 5-(clorometil)-3-(piridin-3-il)isoxazol en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-[(3-piridin-3-ilisoxazol-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-

2'(1*H*)-ona (40%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.96 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7.39-6.98 (m, 5H), 6.58 (s, 1 H), 6.47 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.10 (ABq, 2H), 4.76 (ABq, 2H), 4.20-4.03 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.2 167,7, 160,3, 155,2, 151,2, 147,9, 144,7, 141,0, 138,3, 134,0, 131,9, 129,1, 124,7, 124,1, 124,1, 123,7, 120,5, 111,5, 108,8, 100,9, 99,4, 79,9, 64,5, 63,8, 57,9, 35,8; MS (ES+) *m/z* 453,9 (M + 1).

EJEMPLO 7.15

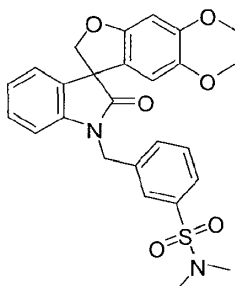
Síntesis de (8*R*)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona



- 10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (*R*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona en lugar de (*S*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona, y 2-(clorometil)-3-(trifluorometil)piridina Hidrocloruro de en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo (8*R*)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (72%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7.34-6.96 (m, 4H), 6.62 (s, 1 H), 6.59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 5.26 (ABq, 2H), 4.85 (, 2H), 4.21-4.08 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 155,1, 152,3, 144,5, 142,3, 138,2, 134,3, 134,2, 134,1, 134,0, 132,7, 128,5, 125,6, 124,9, 124,5, 124,1, 123,8, 123,2, 122,1, 122,0, 121,6, 112,4, 108,5, 99,1, 80,0, 64,5, 63,9, 58,2, 42,2, 42,2; MS (ES+) *m/z* 454,8 (M + 1).

EJEMPLO 7.16

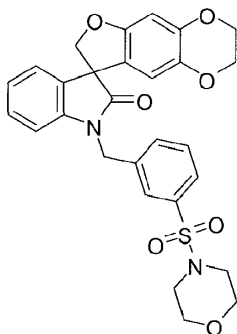
- 20 Síntesis de *N,N*-dimetil-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'-(2'*H*)-il]metil]bencenosulfonamida



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona en lugar de (*S*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1*H*)-ona, y 3-(clorometil)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo *N,N*-dimetil-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'-(2'*H*)-il]metil]bencenosulfonamida (40%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,72-7.62 (m, 4H), 7.29-6.99 (m, 4H), 6.50 (s, 1 H), 6.07 (s, 1 H), 5.06 (ABq, 2H), 4.71 (ABq, 2H), 4.19-4.05 (m, 4H), 2.50 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176.9, 154,7, 144,2, 141,9, 137,8, 134,9, 131,8, 131,5, 129,9, 128,8, 126,6, 125,9, 123,8, 123,2, 120,9, 110,9, 109,3, 98,8, 79,4, 64,2, 63,5, 57,2, 42,5, 37,4; MS (ES+) *m/z* 492,7 (M + 1).

EJEMPLO 7.17

Síntesis de 1'-[3-(morfolin-4-ilsulfonyl)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

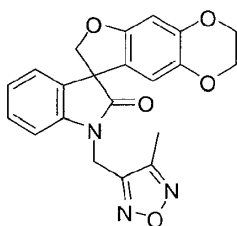


5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-(3-(clorometil)fenilsulfonyl)morfolina en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-[3-(morfolin-4-ilsulfonyl)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (40%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73-7.64 (m, 4H), 7,29-7.18 (m, 2H), 7,05 (dd, $J = 7,3, 5,6$ Hz, 2H), 6,52 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,09 (ABq, 2H), 4,74 (dd, $J = 9,3$ Hz, 2H), 4,04-4,21 (m, 4H), 3,56 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 2,84-2,65 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,9, 154,8, 144,2, 141,9, 138,0, 137,9, 134,7, 132,2, 131,6, 130,1, 128,8, 126,7, 125,9, 123,9, 123,3, 121,0, 110,9, 109,5, 98,9, 79,5, 65,2, 64,2, 63,6, 57,3, 45,8, 42,5; MS (ES+) m/z 534,9 (M + 1).

10

EJEMPLO 7.18

Síntesis de 1'-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

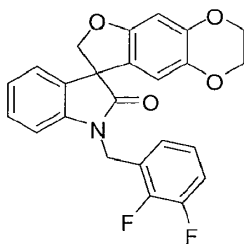


15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 3-(clorometil)-4-metil-1,2,5-oxadiazol en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (69%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,36-7.28 (m, 1H), 7,22-7.03 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,19 (ABq, 2H), 4,73 (ABq, 2H), 4,22-4,07 (m, 4H), 2,41 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,6, 154,6, 151,4, 151,3, 144,2, 141,6, 137,8, 131,8, 128,7, 123,6, 123,4, 121,1, 111,2, 109,3, 98,7, 79,3, 64,2, 63,6, 57,2; MS (ES+) m/z 414,0 (M + 23).

20

EJEMPLO 7.19

25 Síntesis de 1'-(2,3-difluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

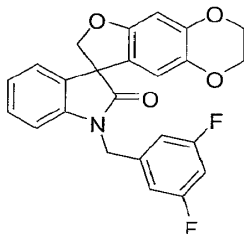


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-(2,3-difluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (47%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,45-7.10 (m, 5H), 7,01-7.08 (m, 1 H), 6,99 (d, $J =$

7,8 Hz, 1 H), 6,52 (s, 1H), 6,14 (s, 1 H), 5,04 (ABq, 2H), 4,74 (ABq, 2H), 4,22-4,06 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,6, 154,7, 144,2, 141,9, 137,8, 131,6, 128,9, 125,7, 125,6, 125,2, 124,4, 123,7, 123,2, 121,0, 116,9, 116,7, 111,1, 109,1, 98,8, 79,5, 64,2, 63,6, 57,2; MS (ES+) m/z 421,8 (M + 1).

EJEMPLO 7.20

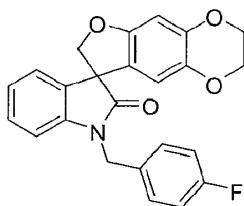
- 5 Síntesis de 1'-(3,5-difluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-(3,5-difluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (72%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,22-7,32 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,13-7,00 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,77 (ABq, 2H), 4,23-4,07 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,6, 154,7, 144,2, 141,9, 137,8, 131,6, 128,9, 125,7, 125,6, 125,2, 124,4, 123,7, 123,2, 121,0, 116,9, 116,7, 111,1, 109,1, 98,8, 79,5, 64,2, 63,6, 57,2; MS (ES+) m/z 421,8 (M + 1).

15 EJEMPLO 7.21

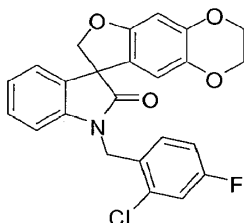
- Síntesis de 1'-(4-fluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-4-fluorobenceno en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-(4-fluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (73%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,45-7,37 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 1 H), 7,23-7,14 (m, 3H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,09 (s, 1 H), 4,92 (ABq, 2H), 4,74 (ABq, 2H), 4,22-4,07 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,7, 154,7, 144,2, 142,1, 137,8, 132,6, 132,5, 132,0, 129,4, 129,3, 128,8, 123,7, 123,1, 121,2, 115,7, 115,4, 111,0, 109,4, 98,8, 79,4, 64,2, 63,6, 57,2, 42,4; MS (ES+) m/z 403,8 (M + 1).

25 EJEMPLO 7.22

- Síntesis de 1'-(2-cloro-4-fluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



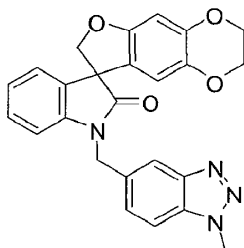
- 30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-2-cloro-4-fluorobenceno en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-(2-cloro-4-fluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (81%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,52-7,60 (m, 1H), 7,35-7,17 (m, 4H), 7,10-7,02 (m, 1 H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,97 (ABq 2H), 4,75 (ABq, 2H), 4,22-4,08 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,7, 154,8, 144,2, 142,1, 137,8, 132,9, 131,7, 130,1, 129,5, 129,4, 128,9,

35

123,8, 123,2, 121,0, 117,2, 116,9, 114,9, 111,3, 109,3, 98,8, 79,6, 64,2, 63,6, 57,2, 41,1; MS (ES+) m/z 437,6 (M + 1).

EJEMPLO 7.23

Síntesis de 1'-[(1-metil-1*H*-benzotriazol-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



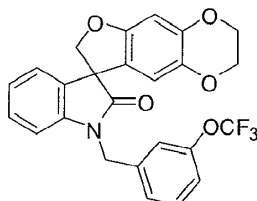
5

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de (*S*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 5-(clorometil)-1-metil-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-[(1-metil-1*H*-benzotriazol-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (15%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (s, 1 H), 7,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,52 (dd, $J = 8,6, 1,2$ Hz, 1 H), 7,20-7,28 (m, 1 H), 7,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 7,08 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,02 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 6,54 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,10 (ABq, 2H), 4,77 (ABq, 2H), 4,28 (s, 3H), 4,22-4,07 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,8, 154,7, 145,2, 144,2, 142,0, 137,8, 132,9, 132,4, 131,7, 128,8, 126,7, 123,7, 123,1, 121,2, 117,6, 111,3, 110,9, 109,5, 98,9, 79,4, 64,2, 63,6, 57,3, 43,1, 34,2; MS (ES+) m/z 440,9 (M + 1).

15

EJEMPLO 7.24

Síntesis de 1'-[(3-trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



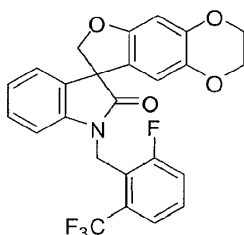
20

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de (*S*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 1-(bromometil)-3-(trifluorometoxi)benceno en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-[(3-trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (62%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,47-7,55 (m, 1 H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1 H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,53 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,00 (ABq, 2H), 4,75 (ABq, 2H), 4,22-4,07 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 176,9, 154,7, 148,6, 148,5, 144,2, 142,0, 139,3, 137,9, 131,6, 130,8, 128,8, 126,2, 123,7, 123,2, 121,1, 120,1, 120,0 (q, $J_{\text{C-F}} = 256,4$ Hz), 119,7, 110,9, 109,3, 98,8, 79,4, 64,2, 63,6, 57,2, 42,5; MS (ES+) m/z 469,9 (M + 1).

25

EJEMPLO 7.25

Síntesis de 1'-[(2-fluoro-6-trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



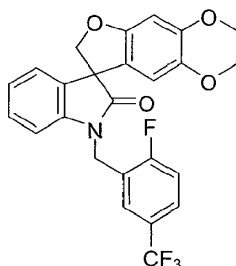
30

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de (*S*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-(bromometil)-1-fluoro-3-(trifluorometil)benceno en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-[(2-fluoro-6-trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-

5 g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (68%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,73-7,53 (m, 3H), 7,24 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,2$ Hz, 1 H), 7,16 (dd, $J = 7,3, 0,9$ Hz, 1 H), 7,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,14 (ABq, 2H), 4,67 (ABq, 2H), 4,22-4,07 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 176,4, 163,0, 159,7, 154,7, 144,2, 142,2, 137,8, 131,7, 130,7, 130,6, 129,4, 129,3, 129,0, 128,7, 125,4, 125,3, 123,7, 123,0, 122,7, 121,7, 121,5, 121,0, 120,8, 120,5, 111,2, 108,6, 98,7, 79,6, 64,2, 63,6, 56,9, 36,3; MS (ES+) m/z 471,8 (M + 1).

EJEMPLO 7.26

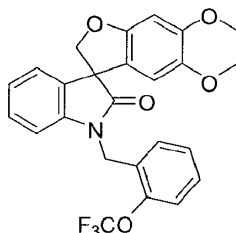
Síntesis de 1'-[(2-fluoro-5-trifluorometil)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia
utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (S)-2,3-
dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 2-(bromometil)-1-fluoro-4-(trifluorometil)benzeno
en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-[(2-fluoro-5-trifluorometil)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-
15 g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (75%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,84-7,76
(m, 1 H), 7,75-7,69 (m, 1 H), 7,50-7,55 (m, 1 H), 7,26-7,33 (m, 1 H), 7,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,53
(s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,08 (ABq, 2H), 4,74 (ABq, 2H), 4,22-4,06 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 176,7,
164,0, 160,7, 154,7, 144,2, 141,8, 137,9, 131,6, 128,9, 127,5, 127,47, 127,39, 127,3, 126,9, 126,8, 126,7, 126,2,
126,1, 125,7, 125,6, 125,3, 125,2, 124,8, 124,6, 123,8, 123,7 (q, $J_{\text{C-F}} = 271,8$ Hz), 123,3, 121,1, 117,3, 116,9, 110,8,
109,1, 98,9, 79,4, 64,2, 63,6, 57,2, 37,7; MS (ES+) m/z 471,8 (M + 1).

20 EJEMPLO 7.27

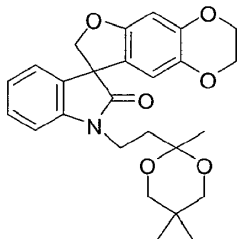
Síntesis de 1'-[(2-trifluorometoxi)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia
utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (S)-2,3-
dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-(bromometil)-2-(trifluorometoxi)benzeno en
lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-[(2-trifluorometoxi)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-
indol]-2'(1'H)-ona (42%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,51-7,33 (m, 4H), 7,21-7,29 (m,
1H), 7,19 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,02-7,06 (m, 1 H), 6,86 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 5,00 (ABq,
2H), 4,75 (ABq, 2H), 4,22-4,07 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 176,7, 154,7, 146,4, 144,2, 142,1, 137,8,
30 131,7, 129,6, 129,1, 128,8, 128,3, 127,8, 123,7, 123,2, 121,1, 120,9, 120,2, (q, $J_{\text{C-F}} = 253,9$ Hz), 111,3, 109,0, 98,8,
79,5, 64,2, 63,6, 57,2; MS (ES+) m/z 469,8 (M + 1).

EJEMPLO 7.28

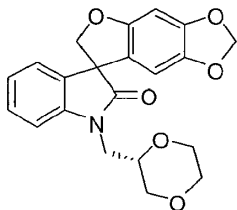
Síntesis de 1'-[2-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 7.3 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de (*S*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-(2-bromoetil)-2,5,5-trimetil-1,3-dioxano en lugar de 1-bromopentano, se obtuvo 1'-[2-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (23%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,38 (m, 1 H), 7,15 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,04 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 6,50 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 4,67 (ABq, 2H), 4,22-4,05 (m, 4H), 3,96-3,71 (m, 2H), 3,49 (ABq, 4H), 2,09-1,84 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,82 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,2, 154,6, 144,1, 142,3, 137,8, 132,0, 128,9, 123,6, 122,7, 121,3, 111,2, 108,7, 98,7, 97,5, 79,3, 69,4, 64,2, 63,6, 57,1, 35,6, 34,9, 29,5, 22,6, 21,9, 19,7; MS (ES+) *m/z* 451,7 (M + 1).

EJEMPLO 8

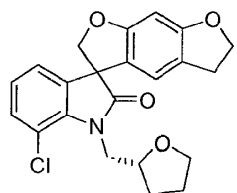
- 15 Síntesis de 1'-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- Una mezcla de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,30 g, 1,07 mmol) y carbonato de cesio (0,56 g, 1,71 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (7 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 40 min. A esta mezcla se agregó yoduro de potasio (0,05 g, 0,28 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo (0,38 g, 1,40 mmol). La reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 2 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se suspendió en acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con diclorometano/*t*-butil metil éter (19:1) para proporcionar 1'-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,38 g, 93%) como un sólido incoloro: p.f. 147-149 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 7,34-7,28 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,51 (s, 1 H), 6,16, 6,12 (s, 1 H), 5,89-5,86 (m, 2H), 4,81, 4,80 (2ABq, 2H), 3,99-3,55 (m, 8H), 3,46-3,38 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 178,0, 177,9, 156,0, 155,9, 149,01, 148,98, 142,7, 142,6, 142,5, 142,4, 132,3, 132,2, 129,02, 128,97, 123,94, 123,87, 123,6, 119,7, 119,5, 109,6, 109,4, 103,14, 103,07, 101,64, 101,62, 93,74, 93,72, 80,5, 80,4, 73,3, 73,2, 69,4, 69,2, 66,8, 66,7, 66,53, 66,49, 58,3, 58,2, 41,9, 41,7; MS (ES+) *m/z* 381,9 (M + 1).

EJEMPLO 8.1

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

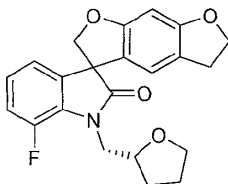


- 35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 7'-cloro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(tetrahidrofurano-2-il)metilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo, se obtuvo 7'-cloro-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-

dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (98%) como un sólido incoloro: p.f. 192-193 °C (hexanos/acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,23-7,18 (m, 1 H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 17,6 Hz, 1 H), 6,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 4,80-4,69 (m, 2H), 4,53-4,47 (m, 2H), 4,20-4,11 (m, 1 H), 3,95-3,60 (m, 4H), 2,99-2,93 (m, 2H), 2,04-1,59 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,7, 177,6, 161,1 (2C), 160,5, 160,3, 138,3, 138,0, 135,8, 135,4, 130,7, 130,6, 124,1, 122,7, 122,6, 120,5, 120,2, 119,9, 119,8, 119,2, 118,8, 114,3, 114,2, 92,4, 92,2, 80,0, 76,3, 76,1, 72,0, 72,0, 67,2, 66,9, 56,7, 56,5, 45,0, 44,9, 28,3, 28,2, 24,9, 24,9; MS (ES+) *m/z* 397,7 (M + 1), 399,7 (M + 1).

EJEMPLO 8.2

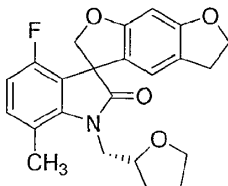
Síntesis de 7'-fluoro-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-6]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 7'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(tetrahidrofurano-2-il)metilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo, se obtuvo 7'-fluoro-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (28%) como un sólido incoloro: p.f. 169-170 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35-7,32 (m, 1H), 7,15-7,01 (m, 2H), 6,56 (d, *J* = 28,1 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 4,78-4,67 (m, 2H), 4,52-4,46 (m, 2H), 4,30-3,93 (m, 3H), 3,82-3,93 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,06-1,58 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,7, 156,8, 156,7, 154,3, 142,9, 142,7, 136,1, 136,0, 132,8, 131,5, 131,3, 128,7 (2C), 123,3 (2C), 122,7, 121,9, 121,8, 109,7, 109,6, 109,5, 104,5, 104,4, 92,4, 79,5, 75,6, 75,4, 67,1, 67,0, 57,2, 43,8, 43,7, 28,5, 28,4, 28,1, 25,0, 24,9.

EJEMPLO 8.3

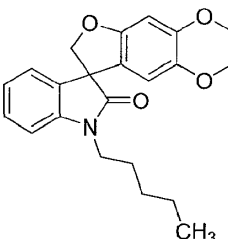
Síntesis de 4'-fluoro-7'-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-6:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4'-fluoro-7'-metil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(tetrahidrofurano-2-il)metilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo, se obtuvo 4'-fluoro-7'-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (76%) como un sólido incoloro: p.f. 175-176 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,14-7,06 (m, 1H), 6,71-6,52 (m, 2H), 6,25 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,80-4,78 (m, 2H), 4,51 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,26-3,69 (m, 5H), 3,00 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,16-1,87 (m, 3H), 1,78-1,69 (m, 1H); MS (ES+) *m/z* 396,0 (M + 1).

EJEMPLO 8.4

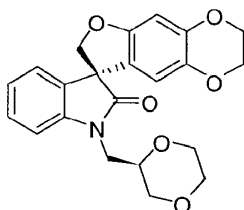
Síntesis de 1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 1-bromopentano en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo, se obtuvo 1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (91 %) como un sólido incoloro: p.f. 129-130 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (ddd, *J* = 8,0, 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,04 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,23-4,17 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H), 3,87-3,77 (m, 1 H), 3,72-3,62 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 4H), 0,91 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 155,3, 144,6, 142,5, 138,3, 132,7, 128,9, 124,0, 123,2, 121,3, 111,6, 108,7, 99,4, 80,2, 64,6, 64,0, 58,1, 40,4, 29,1, 27,2, 22,4, 14,1; MS (ES+) *m/z* 366,0 (M + 1).

EJEMPLO 8.5

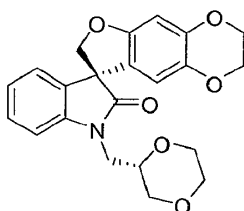
Síntesis de (*8R*)-1'-[(*2R*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (*R*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y (*S*)-2-(iodometil)-1,4-dioxano (Kim, H.Y. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2005), 15:3207-11) en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo, se obtuvo (*8R*)-1'-[(*2R*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (51%) como un sólido incoloro: p.f. 198-199 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,1 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,49 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,22-4,16 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,98-3,78 (m, 4H), 3,75-3,56 (m, 4H), 3,47-3,38 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 155,3, 144,7, 142,7, 138,4, 132,4, 128,9, 123,8, 123,5, 121,3, 111,7, 109,6, 99,5, 80,1, 73,3, 69,2, 66,7, 66,5, 64,6, 64,0, 58,1, 41,8; MS (ES+) *m/z* 396,0 (M + 1).

EJEMPLO 8.6

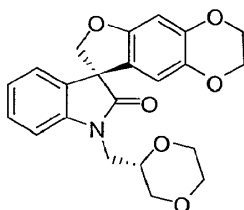
25 Síntesis de (*8R*)-1'-[(*2S*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (*R*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo (*8R*)-1'-[(*2S*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (88%) como un sólido incoloro: p.f. 207-209 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,3 Hz, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,49 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,21-4,16 (m, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 3,98-3,79 (m, 4H), 3,75-3,56 (m, 4H), 3,41 (dd, *J* = 11,6, 9,8 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 155,3, 144,7, 142,7, 138,4, 132,3, 128,9, 123,9, 123,5, 121,1, 111,6, 109,4, 99,5, 80,2, 73,3, 69,4, 66,8, 66,5, 64,6, 64,0, 58,0, 41,9; MS (ES+) *m/z* 396,0 (M + 1).

EJEMPLO 8.7

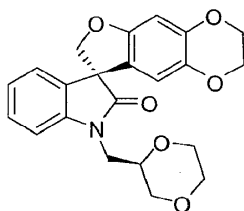
Síntesis de (8S)-1'-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo (8S)-1'-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (92%) como un sólido incoloro: p.f. 198-200 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (ddd, *J* = 7,8, 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,49 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 4,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,21-4,16 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 2H), 3,98-3,79 (m, 4H), 3,74-3,55 (m, 4H), 3,42 (dd, *J* = 11,6, 9,5 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 155,2, 144,7, 142,7, 138,4, 132,4, 128,9, 123,8, 123,5, 121,3, 111,7, 109,6, 99,5, 80,0, 73,3, 69,2, 66,7, 66,5, 64,6, 64,0, 58,1, 41,8; MS (ES+) *m/z* 396,0 (*M* + 1).

EJEMPLO 8.8

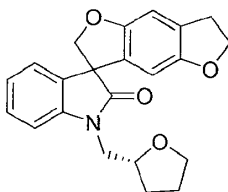
Síntesis de (8S)-1'-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (S)-(1,4-dioxan-2-il)metilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (R)-(1,4-dioxan-2-il)metilo, se obtuvo (8S)-1'-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (84%) como un sólido incoloro: p.f. 207-210 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,2 Hz, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 7,5 Hz, 0,9 Hz, 1 H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,21 (s, 1 H), 4,87 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,21-4,16 (m, 2H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,98-3,77 (m, 4H), 3,75-3,56 (m, 4H), 3,41 (dd, *J* = 11,7, 9,9 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 155,3, 144,7, 142,7, 138,4, 132,3, 128,9, 123,9, 123,5, 121,1, 111,6, 109,4, 99,5, 80,2, 73,3, 69,4, 66,8, 66,5, 64,6, 64,0, 58,0, 41,9; MS (ES+) *m/z* 396,0 (*M* + 1).

EJEMPLO 8.9

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

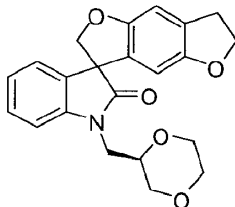


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahidrofurano-2-il)metilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (R)-(1,4-dioxan-2-il)metilo, se obtuvo 1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (57%) como un sólido incoloro: p.f. 162-164 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 7,29 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1 H), 7,16-7,00 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,48 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,31-4,22 (m, 1 H), 4,00-3,67 (m, 4H), 3,14 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,09-1,82 (m, 3H), 1,78-1,67 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 178,0, 177,8, 155,1, 154,9, 143,1, 142,9, 132,3, 132,2, 128,94, 128,88, 128,7, 127,91, 127,86, 123,8, 123,7, 123,4, 109,9, 109,5, 107,1,

104.01, 103.96, 80,2, 80,1, 77,1, 76,8, 71,7, 68,4, 68,3, 58.52, 58.49, 44,7, 30,4, 29,4, 29,0, 25,9, 25,7; MS (ES+) m/z 364,0 (M + 1).

EJEMPLO 8.10

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



5

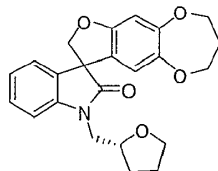
Si siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (S)-(1,4-dioxan-2-il)metilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (R)-(1,4-dioxan-2-il)metilo, se obtuvo 1'-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (97%) como un sólido incoloro: p.f. 162-164 °C (éter dietílico/hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (diastereómeros) δ 7,302, 7,298 (ddd, $J = 7,8, 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,17-7,14 (m, 1 H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,12, 6,09 (s, 1H), 4,91, 4,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,66, 4,65 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,48 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,98-3,78 (m, 4H), 3,75-3,55 (m, 4H), 3,45-3,37 (m, 1 H), 3,14 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) (diastereómeros) δ 177,9, 177,7, 155,1, 155,0, 154,92, 154,88, 142,8, 142,7, 132,3, 132,2, 128,94, 128,89, 128,84, 128,80, 127,8, 127,7, 123,9, 123,8, 123,5, 109,6, 109,4, 107,19, 107,16, 104,0, 103,9, 80,0, 79,9, 73,3, 71,7, 69,4, 69,2, 66,8, 66,7, 66,52, 66,48, 58,46, 58,43, 41,9, 41,8, 30,4; MS (ES+) m/z 380,0 (M + 1).

10

15

EJEMPLO 8.11

Síntesis de 1'-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2H-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20

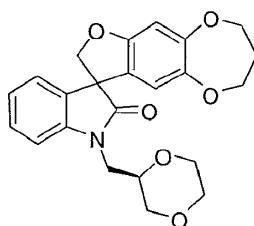
Si siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3,4-dihidro-2H-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahydrofurano-2-il)metilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (R)-(1,4-dioxan-2-il)metilo, se obtuvo 1'-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2H-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona (80%) como un sólido incoloro: p.f. 134-138 °C (éter dietílico/hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (diastereómeros) δ 7,29 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1 H), 7,14-7,01 (m, 3H), 6,58 (s, 1 H), 6,36 (s, 1H), 4,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,66 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,31-4,18 (m, 2H), 4,12-4,04 (m, 2H), 4,01-3,68 (m, 5H), 2,21-1,85 (m, 5H), 1,77-1,66 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) (diastereómeros) δ 178,0, 177,8, 156,8, 153,0, 146,3, 143,0, 142,9, 132,3, 132,2, 128,94, 128,90, 123,9, 123,8, 123,4, 123,34, 123,28, 116,14, 116,10, 109,8, 109,6, 103,5, 80,58, 77,1, 76,9, 70,9, 68,4, 68,3, 58,04, 58,02, 44,7, 32,3, 29,4, 29,1, 25,9, 25,7; MS (ES+) m/z 394,1 (M + 1).

25

30

EJEMPLO 8.12

Síntesis de 1'-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2H-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona



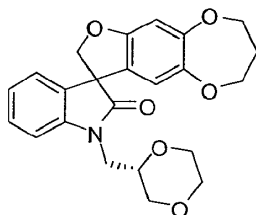
Si siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3,4-dihidro-2H-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y (S)-2-(iodometil)-1,4-dioxano en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (R)-

35

(1,4-dioxan-2-il)metilo, se obtuvo 1'-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (61%) como un sólido incoloro: p.f. 144-147 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 7,30 (*ddd*, *J* = 7,7, 7,7, 1,0 Hz, 1 H), 7,14 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,08-7,02 (*m*, 2H), 6,59 (*s*, 1H), 6,36, 6,33 (*s*, 1 H), 4,91, 4,90 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,67, 4,66 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,28-4,19 (*m*, 1 H), 4,15-4,02 (*m*, 2H), 3,99-3,78 (*m*, 5H), 3,75-3,57 (*m*, 4H), 3,46-3,39 (*m*, 1H), 2,22-2,00 (*m*, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 177,8, 177,7, 156,8, 156,7, 153,1, 153,0, 146,4, 146,3, 142,65, 142,63, 132,3, 132,2, 129,0, 128,9, 124,0, 123,9, 123,6, 123,2, 123,1, 116,1, 116,0, 109,6, 109,4, 103,58, 103,56, 80,5, 80,4, 73,34, 73,30, 70,9, 69,4, 69,2, 66,8, 66,7, 66,52, 66,49, 57,98, 57,96, 41,9, 41,8, 32,3; MS (ES⁺) *m/z* 410,0 (M + 1).

EJEMPLO 8.13

10 Síntesis de 1'-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

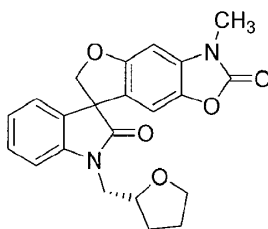


15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo, se obtuvo 1'-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (91%) como un sólido incoloro: p.f. 137-139 °C (hexanos/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 7,33-7,27 (*m*, 1 H), 7,14 (*d*, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,08-7,01 (*m*, 2H), 6,58 (*s*, 1 H), 6,36, 6,33 (*s*, 1 H), 4,91, 4,90 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,67, 4,66 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,28-4,20 (*m*, 1 H), 4,14-4,02 (*m*, 2H), 3,99-3,78 (*m*, 5H), 3,76-3,57 (*m*, 4H), 3,46-3,38 (*m*, 1H), 2,22-2,00 (*m*, 2H);

20 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 177,8, 177,7, 156,8, 156,7, 153,08, 153,05, 146,38, 146,35, 142,65, 142,63, 132,3, 132,2, 129,0, 128,9, 124,0, 123,9, 123,6, 123,2, 123,1, 116,1, 116,0, 109,6, 109,4, 103,59, 103,56, 80,5, 80,4, 73,34, 73,31, 70,9, 69,4, 69,2, 66,8, 66,7, 66,52, 66,49, 57,98, 57,96, 41,9, 41,8, 32,3; MS (ES⁺) *m/z* 410,0 (M + 1).

EJEMPLO 8.14

25 Síntesis de 3-metil-1'-(((*R*)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-2*H*-espiro[benzofuro[6,5-*d*]oxazol-7,3'-indolina]-2,2'(3*H*,6*H*)-diona

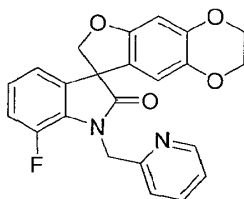


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona en lugar de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(tetrahidrofurano-2-il)metilo en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo, se obtuvo 3-metil-1'-(((*R*)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-2*H*-espiro[benzofuro[6,5-*d*]oxazol-7,3'-indolina]-2,2'(3*H*,6*H*)-diona (69%) como un sólido incoloro: p.f. 186-187 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,36-7,29 (*m*, 1 H), 7,23 (*d*, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,14 (*d*, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,06-7,02 (*m*, 2H), 6,63 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 4,85-4,73 (*m*, 2H), 4,24-4,16 (*m*, 1 H), 3,81-3,59 (*m*, 4H), 3,31 (*s*, 3H),

35 2,00-1,75 (*m*, 3H), 1,69-1,55 (*m*, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,2, 157,3, 154,9, 143,4, 136,6, 133,3, 131,9, 129,3, 123,9, 123,3, 122,3, 110,2, 105,0, 92,9, 80,0, 76,1, 67,7, 57,7, 44,3, 29,1, 28,6, 25,5; MS (ES⁺) *m/z* 392,7 (M + 1).

EJEMPLO 8.15

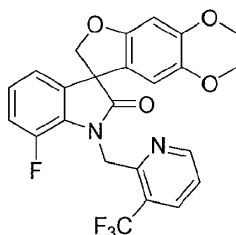
Síntesis de 7'-fluoro-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 7'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, e hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 4-
 10 metilbencenosulfonato de (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo, se obtuvo 7'-fluoro-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona (38%) como un sólido incoloro: p.f. 205-207 °C (diclorometano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,69-7.63 (m, 1 H), 7,23-7.16 (m, 2H), 6,99-6,89 (m, 3H), 6,50 (s, 2H), 5,35 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 5,17 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 4,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,22-4,19 (m, 2H), 4,15-4,13 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 155,7, 155,1, 149,6, 144,7, 138,4, 136,7, 124,0, 124,0, 122,4, 121,0, 120,7, 119,7, 119,6, 116,7, 116,5, 112,1, 99,3, 80,3, 64,5, 63,9, 58,4, 47,0; MS (ES+) *m/z* 405,0 (M + 1).

EJEMPLO 8.16

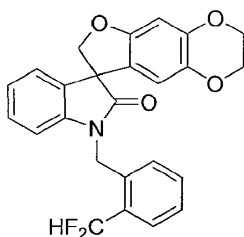
15 Síntesis de 7'-fluoro-1'-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 7'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, e hidrocloreto de 2-(clorometil)-3-(trifluorometil)piridina en lugar de 4-
 25 metilbencenosulfonato de (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo, se obtuvo 7'-fluoro-1'-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona (40%) como un sólido incoloro: p.f. 241-243 °C (diclorometano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,34-7.30 (m, 1H), 7,00-6,86 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,54 (d, *J* = 17,1 Hz, 1 H), 5,37 (d, *J* = 17,1 Hz, 1 H), 4,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,73 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,21-4,19 (m, 2H), 4,15-4,14 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 155,1, 153,0, 151,9, 149,2, 145,9, 144,7, 138,3, 135,5, 134,3, 129,2, 123,9, 121,9, 121,3, 119,6, 116,4, 116,2, 112,5, 99,2, 80,2, 64,6, 63,9, 58,5, 44,2; MS (ES+) *m/z* 473,0 (M + 1).

EJEMPLO 8.17

Síntesis de 3'-[2-(difluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'*H*)-ona

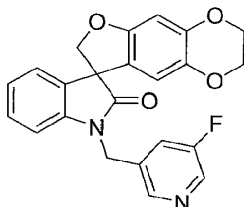


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 1-(bromometil)-2-(difluorometil)benceno en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(1,4-
 35 dioxan-2-il)metilo, se obtuvo 3'-[2-(difluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'*H*)-ona (52%) como un sólido incoloro: p.f. 191-193 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,67 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,52-7.46 (m, 2H), 7,37 (s, 1 H), 7,26-7.20 (m, 3H), 7,06 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,53 (s,

1H), 6,24 (s, 1 H), 5,17-5,04 (m, 2H), 4,77 (ABq, 2H), 4,20-4,11 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 177,4, 155,3, 144,7, 142,6, 138,3, 134,5 (t, $J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz), 132,1, 131,9, 131,8 (t, $J_{\text{C-F}} = 21,3$ Hz), 129,3, 128,3, 127,4, 127,0 (t, $J_{\text{C-F}} = 7,7$ Hz), 124,3, 123,7, 121,5, 114,9 (t, $J_{\text{C-F}} = 236,0$ Hz), 111,8, 109,8, 99,3, 80,1, 64,7, 64,1, 57,8; MS (ES+) m/z 435,7 (M + 1).

5 EJEMPLO 8.18

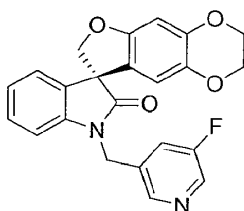
Síntesis de 1'-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 8 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, e hidrocloreto de 3-(clorometil)-5-fluoropiridina (Carlson et al., Acta Pharmaceutica Suecica, 1972, 9, 411-414) en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo, se obtuvo 1'-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (71%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,45-8,38 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,17 (s, 1 H), 5,03-4,85 (m, 3H), 4,64-4,61 (m, 1 H), 4,16-4,04 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,6, 155,3, 144,7, 144,6, 141,4, 138,4, 138,1, 137,8, 132,1, 129,0, 124,3, 123,9, 122,1, 121,9, 120,6, 111,4, 108,8, 99,5, 80,1, 64,5, 63,9, 58,0, 41,1; MS (ES+) m/z 405,0 (M + 1).

15 EJEMPLO 8.19

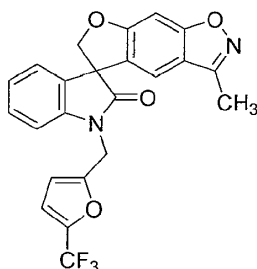
Síntesis de (8S)-1'-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 A una solución de (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,40 g, 1,35 mmol) en 2-butanona (15 mL) se agregó carbonato de cesio (1,76 g, 5,40 mmol), hidrocloreto de 3-(clorometil)-5-fluoropiridina (0,49 g, 2,69 mmol) y yoduro de potasio (0,085 g, 38 mol %). Esta mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 72 h. Además, se agregaron carbonato de cesio (1,76 g, 5,40 mmol), hidrocloreto de 3-(clorometil)-5-fluoropiridina (0,49 g, 2,69 mmol) y yoduro de tetra-*n*-butilamonio (0,08 g, 0,22 mmol) y la mezcla de
25 reacción se calentó a reflujo durante 48 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 10% a 40% de acetato de etilo en hexanos y se recristalizó a partir de éter dietílico para proporcionar (8S)-1'-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (102,1 mg, 19%) como un sólido amarillo: p.f. 197-200 °C (éter dietílico); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,48-8,42 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,18 (s, 1 H), 5,06-4,88 (m, 3H), 4,66-4,63 (m, 1 H), 4,20-4,09 (m, 4H);
30 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,7, 155,3, 144,8, 144,4, 141,3, 138,4, 138,0, 137,7, 132,1, 129,0, 124,3, 124,0, 122,4, 122,2, 120,5, 111,4, 108,7, 99,5, 80,1, 64,5, 63,9, 58,0, 41,1; MS (ES+) m/z 404,9 (M + 1).

EJEMPLO 9

Síntesis de 3-metil-1'-[(5-(trifluorometil)furan-2-il)metil]espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona

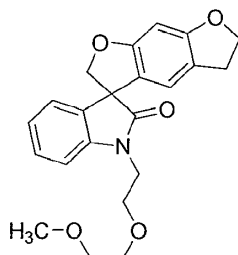


35

A una solución agitada de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,29 g, 1,00 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se agregó hidruro de sodio (0,05 g, 1,25 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, posteriormente se agregó 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan (0,25 mL, 1,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 10% a 40%) para proporcionar 3-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,35 g, 80%): p.f. 111-112 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,33-7,27 (m, 1 H), 7,15-7,12 (m, 1 H), 7,06-7,01 (m, 3H), 6,77-6,76 (m, 1H), 6,55-6,52 (m, 1H), 5,20-4,85 (m, 4H), 2,44 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175,7, 163,9, 158,1, 154,9, 151,6, 141,4, 130,2, 129,5, 123,9, 123,1, 120,7, 117,9, 117,1, 112,9, 109,3, 108,9, 108,8, 107,9, 81,2, 56,2, 37,5, 9,8; MS (ES+) *m/z* 462,9 (M + 23).

EJEMPLO 9.1

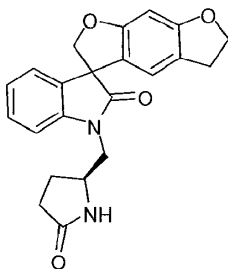
Síntesis de 1'-[[2-(2-metoxietoxi)etil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona se obtuvo (68%) como un sólido incoloro: p.f. 105-107 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,24 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,80 (ABq, 2H), 4,53 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,09-3,88 (m, 2H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,53-3,46 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,04-2,94 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 161,7, 161,2, 142,5, 132,8, 128,6, 123,7, 123,2, 120,3, 119,8, 118,9, 109,1, 93,1, 80,5, 72,3, 71,9, 70,3, 68,1, 59,0, 57,6, 40,1, 29,0; MS (ES+) *m/z* 382,1 (M + 1).

EJEMPLO 9.2

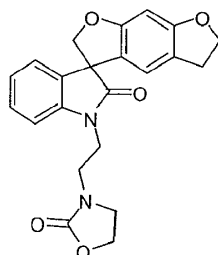
25 Síntesis de 1'-[[2-(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y (S)-5-oxopirrolidin-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 1'-[[2-(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (47%) como un sólido incoloro: p.f. 133-136 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,27 (m, 1 H), 7,24-7,14 (m, 1 H), 7,14-7,03 (m, 1 H), 7,00-6,85 (m, 1 H), 6,54-6,42 (m, 1 H), 6,42-6,37 (m, 1 H), 4,93 (t, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,67 (dd, *J* = 9,3, 3,0 Hz, 1 H), 4,53 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,18-4,04 (m, 1 H), 3,93 (dt, *J* = 13,9, 4,6 Hz, 1H), 3,72 (dt, *J* = 13,9, 4,6 Hz, 1H), 3,07-2,80 (m, 3H), 2,42-2,15 (m, 3H), 2,06-1,81 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,6, 178,5, 161,8 (2C), 161,3, 161,2, 142,2, 142,1, 132,6, 132,5, 129,0 (2C), 128,9, 128,8, 124,1, 123,6, 119,9 (3C), 119,7, 118,8, 108,3, 93,2, 93,1, 80,6, 80,5, 72,3, 57,5, 53,2, 53,1, 45,2 (2C), 29,6, 29,6, 28,9, 24,7 (2C); MS (ES+) *m/z* 377,1 (M + 1).

EJEMPLO 9.3

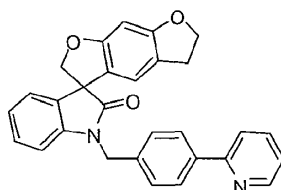
Síntesis de 1'-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-oxooxazolidin-3-il)etilo en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 1'-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (46%) como un sólido incoloro: p.f. 185-186 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,08 (dd, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,40 (s, 1H), 10 4,78 (ABq, 2H), 4,53 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,21-4,00 (m, 2H), 3,93-3,58 (m, 4H), 3,57-3,43 (m, 1H), 3,05-2,91 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,8, 161,8, 161,3, 158,7, 141,7, 132,4, 129,0, 124,1, 123,7, 120,0, 119,0, 108,3, 93,2, 80,5, 72,5, 62,1, 57,7, 44,3, 41,7, 37,3, 29,0; MS (ES+) *m/z* 393,3 (M + 1).

EJEMPLO 9.4

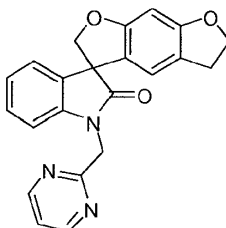
Síntesis de 1'-(4-piridin-2-ilbencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-(4-(clorometil)fenil)piridina en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 1'-(4-piridin-2-ilbencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (67%) como un sólido incoloro: p.f. 217-219 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,78-7,64 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,25-7,11 (m, 3H), 7,00 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 5,00 (ABq, 2H), 4,85 (ABq, 2H), 4,52 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,09-2,87 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 161,7, 161,2, 156,7, 149,6, 141,9, 138,9, 136,7, 136,4, 132,6, 128,6, 127,8, 127,3, 123,8, 123,4, 122,2, 120,4, 120,1, 119,9, 118,8, 109,3, 93,2, 80,6, 72,3, 57,7, 43,8, 29,0; MS (ES+) *m/z* 447,1 (M + 1).

EJEMPLO 9.5

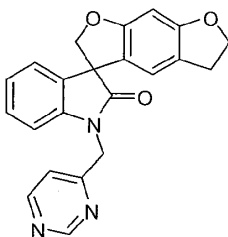
Síntesis de 1'-(pirimidin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-(clorometil)pirimidina en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 1'-(pirimidin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (84%) como un sólido incoloro: p.f. 203-205 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 58,68 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,24-7,15 (m, 3H), 7,03 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,22 (ABq, 2H), 4,89 (ABq, 2H), 4,53 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,07-2,93 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 164,6, 161,6, 161,1, 157,4, 142,2, 132,9, 128,4, 123,7, 123,2, 120,5, 119,7, 119,7, 119,4, 108,7, 93,0, 80,5, 72,2, 57,7, 45,7, 29,0; MS (ES+) *m/z* 372,3 (M + 1).

EJEMPLO 9.6

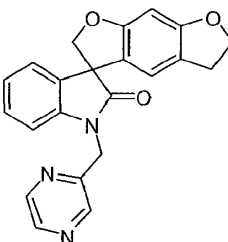
Síntesis de 1'-(pirimidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 4-(clorometil)pirimidina en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 1'-(pirimidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (70%) como un sólido incoloro: p.f. 158-160 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (s, 1 H), 8,68 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,30-7.15 (m, 3H), 7,05 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,04 (ABq, 2H), 4,84 (ABq, 2H), 4,51 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,06-2,91 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 164,1, 161,8, 161,2, 158,6, 157,3, 141,5, 132,4, 128,7, 124,0, 123,7, 119,9, 119,8, 118,9, 108,8, 93,1, 80,5, 72,3, 57,6, 44,9, 28,9; MS (ES+) *m/z* 372,3 (M + 1).

EJEMPLO 9.7

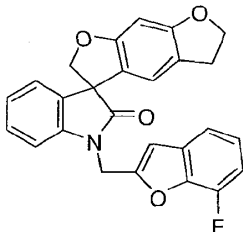
Síntesis de 1'-(pirazin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-(clorometil)pirazina en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 1'-(pirazin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (27%) como un sólido incoloro: p.f. 143-144 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (br s, 1 H), 8,58-8.59 (m, 2H), 7,24-7.17 (m, 2H), 7,09-7.02 (m, 1 H), 6,91-6,86 (m, 1 H), 6,54 (s, 1H), 6,43 (s, 1 H), 5,14 (ABq, 2H), 4,85 (ABq, 2H), 4,59-4,50 (m, 2H), 3,10-2,91 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 161,9, 161,3, 151,4, 144,2, 143,9, 143,8, 141,6, 132,7, 128,8, 124,0, 123,8, 120,0, 119,9, 119,0, 109,1, 93,2, 80,6, 72,4, 57,8, 43,8, 29,0; MS (ES+) *m/z* 372,3 (M + 1).

EJEMPLO 9.8

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

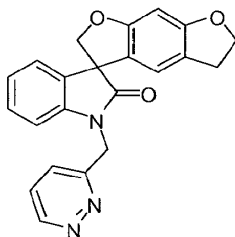


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-(bromometil)-7-fluorobenzofuran en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 1'-[(7-fluoro-1-benzofuran-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (83%) como un sólido incoloro: p.f. 192-193 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7.24 (m, 2H), 7,22-6,96 (m, 5H), 6,77-6,74 (m, 1H), 6,56 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,31-5.23 (m, 1 H), 5,03-4,95 (m, 2H), 4,75-4,68 (m, 1 H), 4,59-4,49 (m, 2H), 3,10-2,91 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 161,8, 161,2, 152,8, 147,8 (d, *J*_{C-F} = 249,7 Hz), 141,9 (d, *J*_{C-F} = 11,3 Hz), 141,4, 132,7, 131,6 (d, *J*_{C-F} = 3,2 Hz), 128,8, 123,9, 123,7, 123,6, 120,1 (d, *J*_{C-F}

= 5,2 Hz), 119,0, 116,6 (d, J_{C-F} = 3,9 Hz), 110,8 (d, J_{C-F} = 16,1 Hz), 109,0, 105,6 (d, J_{C-F} = 2,1 Hz), 93,2, 80,4, 72,4, 57,7, 37,5, 29,0; MS (ES+) m/z 428,3 (M + 1).

EJEMPLO 9.9

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



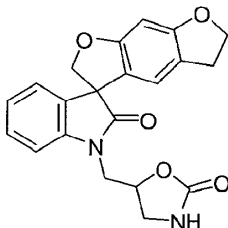
5

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 3-(clorometil)piridazina en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 1'-(piridazin-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (13%) como un sólido incoloro: p.f. 81-82°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.18-9.14 (m, 1 H), 7,58-7.44 (m, 2H), 7,28-7.15 (m, 2H), 7,12-7.02 (m, 2H), 6,47 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,39-5.22 (m, 2H), 4,84 (ABq, 2H), 4,60-4.49 (m, 2H), 3,10-2.91 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,1, 161,9, 161,4, 158,4, 151,1, 141,6, 132,4, 129,0, 127,3, 126,0, 123,9, 123,8, 120,0, 119,9, 118,8, 109,6, 93,3, 80,6, 72,4, 57,8, 44,6, 29,0; MS (ES+) m/z 372,3 (M + 1).

10

EJEMPLO 9.10

15 Síntesis de 1'-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



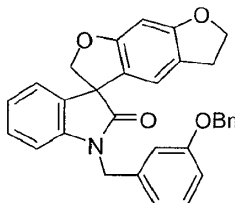
20

25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 5-clorometil-2-oxazolidinona en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 1'-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (32%) como un sólido incoloro: p.f. 197-198 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,58 (s, 1H), 7,37-7.29 (m, 1H), 7,26-7.20 (m, 1H), 7,19-7.13 (m, 1H), 7,09-7.01 (m, 1H), 6,49-6,39 (m, 2H), 4,98-4,75 (m, 2H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 2H), 4,15-3,84 (m, 2H), 3,67-3,56 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 177,9, 177,6, 161,2, 160,6, 160,5, 158,3, 142,6 (2C), 132,2, 132,0, 128,7, 128,6, 123,5, 123,4, 123,0, 120,6, 120,5, 119,9, 119,0, 118,9, 109,7, 109,6, 92,5, 92,4, 79,8, 73,3, 73,2, 72,1, 56,8, 43,1, 42,7, 42,6, 28,4; MS (ES+) m/z 379,3 (M + 1).

25

EJEMPLO 9.11

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



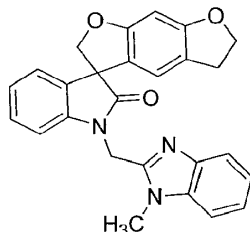
30

35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 1-(benciloxi)-3-(bromometil)benceno en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 1'-[3-(benciloxi)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (82%) como un sólido incoloro: p.f. 66-68°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7.14 (m, 8H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,97-6,87 (m, 3H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,10-5.00 (m, 3H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,84 (ABq,

2H), 4,56-4,47 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,9, 161,8, 161,3, 159,2, 142,1, 137,4, 136,6, 132,7, 129,9, 128,7, 128,6, 128,0, 127,5, 123,8, 123,4, 120,2, 119,9 (2C), 118,8, 114,0, 113,9, 109,3, 93,2, 80,5, 72,3, 70,0, 57,7, 44,0, 29,0; MS (ES+) m/z 476,1 (M + 1).

EJEMPLO 9.12

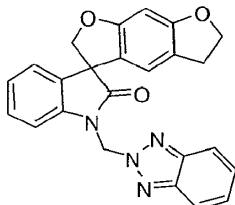
- 5 Síntesis de 1'-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-(bromometil)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 1'-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (70%) como un sólido incoloro: p.f. 244-246 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,95-7,86 (m, 1 H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,07 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 6,52-6,36 (m, 2H), 5,51 (ABq, 2H), 4,81 (ABq, 2H), 4,55 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,99 (t, J = 8,6 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 424,1 (M + 1).

15 EJEMPLO 9.13

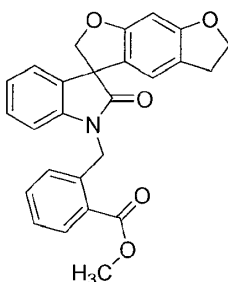
- Síntesis de 1'-(2*H*-benzotriazol-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-(clorometil)-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 1'-(2*H*-benzotriazol-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (67%) como un sólido incoloro: p.f. 102-105 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,14-7,96 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 1 H), 6,58 (ABq, 2H), 6,41 (s, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 4,77 (ABq, 2H), 4,51 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 8,6 Hz, 2H); MS (ES+) m/z 411,1 (M + 1).

EJEMPLO 9.14

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

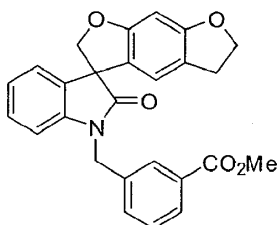


- 30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-(bromometil)benzoato de metilo en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoato de metilo se obtuvo (79%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1 H), 7,43

(ddd, $J = 7,5, 7,5, 1,5$ Hz, 1 H), 7,38-7,29 (m, 1 H), 7,22-7,11 (m, 3H), 7,07-6,99 (m, 1 H), 6,70 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,52-5,34 (m, 2H), 5,00 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 4,74 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 4,54 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,08-2,94 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,2, 167,5, 161,8, 161,4, 142,3, 137,5, 132,8, 132,7, 131,4, 129,1, 128,8, 128,6, 128,0, 127,4, 126,5, 123,9, 123,5, 120,2, 120,0, 119,0, 109,4, 93,3, 80,8, 72,4, 65,9, 57,9, 52,3, 42,4, 29,1, 15,3; MS (ES+) m/z 427,9 (M+1).

EJEMPLO 9.15

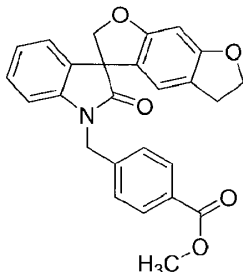
Síntesis de 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoato de metilo



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 3-(bromometil)benzoato de metilo en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoato de metilo (93%) como un sólido incoloro: p.f. 97-98 °C (hexanos/acetato de etilo); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,45 (s, 1 H), 5,16 (d, $J = 15,7$ Hz, 1 H), 5,02 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,89 (d, $J = 15,7$ Hz, 1 H), 4,74 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,60-4,52 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,13-2,96 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,1, 166,7, 162,0, 161,4, 141,9, 136,3, 132,8, 131,9, 130,9, 129,3, 129,2, 128,9, 128,4, 124,1, 123,7, 120,2, 120,1, 119,1, 109,2, 93,4, 80,7, 72,5, 57,9, 52,3, 43,9, 29,2; MS (ES+) m/z 428,1 (M + 1).

EJEMPLO 9.16

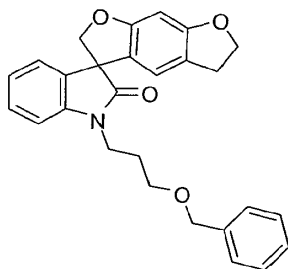
20 Síntesis de 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoato de metilo



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 4-(bromometil)benzoato de metilo en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoato de metilo (95%) como un sólido incoloro: p.f. 136-140 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,02 (dd, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,99 (ABq, 2H), 4,84 (ABq, 2H), 4,54 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,06-2,92 (m, 2H); MS (ES+) m/z 428,1 (M + 1).

EJEMPLO 9.17

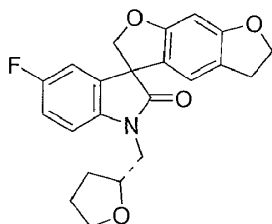
Síntesis de 1'-[3-(benciloxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y bencil 3-bromopropil éter en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, 1'-[3-(benciloxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona se obtuvo (89%) como un sólido incoloro: p.f. 112-113 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.27 (m, 6H), 7,14 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,41-6,39 (m, 2H), 4,63 (AB, 2H), 4,54-4,48 (m, 4H), 3,94-3,80 (m, 2H), 3,54 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,95 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 2,07-1,99 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 428,1 (M + 1).

EJEMPLO 9.18

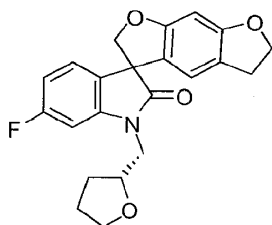
10 Síntesis de 5'-fluoro-1'-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahydrofurano-2-il)metilo en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 5'-fluoro-1'-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (60%) como un sólido incoloro: p.f. 167-169 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.06-6,85 (m, 3H), 6,47 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 4,76 (ABq, 2H), 4,52 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,28-4,20 (m, 1 H), 3,89-3,69 (m, 4H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,10-1,63 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 161,9, 161,2, 157,9, 138,7, 134,3, 120,0, 118,8, 115,1, 114,8, 111,7, 111,4, 110,5, 93,3, 80,5, 72,4, 68,2, 58,0, 44,8, 29,0, 28,9, 25,7; MS (ES+) *m/z* 382,1 (M + 1).

EJEMPLO 9.19

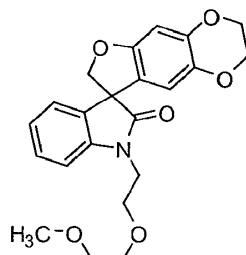
Síntesis de 6'-fluoro-1'-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahydrofurano-2-il)metilo en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 6'-fluoro-1'-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (47%) como un sólido incoloro: p.f. 137-139 °C (éter dietílico /hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.08-7.03 (m, 1 H), 6,88-6,83 (m, 1 H), 6,73-6,66 (m, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,74 (ABq, 2H), 4,52 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,25-4,20 (m, 1 H), 3,96-3,60 (m, 4H), 2,98 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 2,08-1,86 (m, 3H), 1,73-1,64 (m, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 161,9, 161,2, 128,1, 124,7, 120,0, 118,8, 109,5, 109,2, 98,8, 98,4, 93,2, 80,6, 72,4, 68,3, 57,3, 44,8, 29,2, 28,9, 25,7; MS (ES+) *m/z* 382,0 (M + 1).

EJEMPLO 9.20

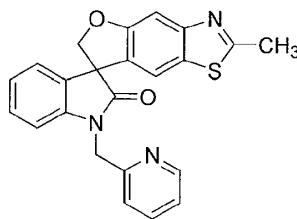
Síntesis de 1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, 1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona se obtuvo (65%) como un sólido incoloro: p.f. 90-91 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7.20 (m, 1H), 7,14-7.09 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,73 (ABq, 2H), 4,19-4,12 (m, 2H), 4,12-4,05 (m, 2H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 1 H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 155,2, 144,5, 142,5, 138,3, 132,3, 128,7, 123,7, 123,2, 121,2, 111,6, 109,2, 99,3, 80,0, 71,9, 70,4, 68,2, 64,5, 63,9, 59,0, 58,0, 402; MS (ES+) *m/z* 397,9 (M + 1).

EJEMPLO 9.21

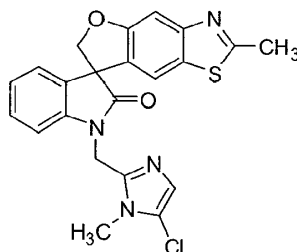
Síntesis de 2-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, e hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, 2-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona se obtuvo (38%) como un sólido incoloro: p.f. 249-250 °C (acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63-8.59 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 8:6 Hz, 1 H), 7,85-7.70 (m, 2H), 7,38-7.31 (m, 1 H), 7,27-7,1 (m, 3H), 7,02-6,95 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 4,96-4,84 (m, 3H), 2,67 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,4, 170,2, 160,2, 155,7, 149,3, 148,5, 142,3, 137,0, 131,9, 128,8, 128,1, 123,4, 123,1, 122,7, 120,7, 119,5, 109,3, 108,4, 81,0, 57,4, 45,6, 20,1; MS (ES+) *m/z* 400,0 (M + 1).

EJEMPLO 9.22

Síntesis de 1'-[(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

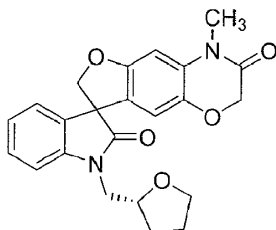


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, e hidrocloreto de 5-cloro-2-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, 1'-[(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona se obtuvo (68%) como un sólido incoloro: p.f. 177-178 °C (hexanos/acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (dd, *J* = 8,6, 1,1 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,29-7.23 (m, 1 H), 7,08-6,92 (m, 4H), 5,42 (d, *J* = 15,4 Hz, 1 H), 5,08-5.00 (m, 1 H), 4,85-4,74 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,8,

169,6, 160,5, 149,1, 142,1, 141,8, 132,1, 129,1, 124,6, 123,7, 123,3, 122,5, 119,6, 119,3, 110,7, 108,7, 81,3, 60,5, 58,2, 38,4, 31,2, 20,2; MS (ES+) m/z 437,0 (M + 1), 439,0 (M + 1).

EJEMPLO 9.23

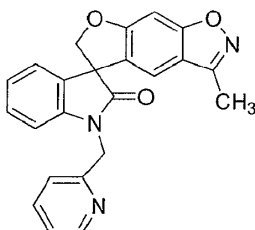
5 Síntesis de 4-metil-1'-(((R)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-4,7-dihidroespiro[benzofuro[5,6-b][1,4]oxazina-8,3'-indolina]-2',3(2H)-diona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-metil-2H-espiro[furo[2,3-g][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2',3(1'H,4H)-diona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahidrofurano-2-il)metilo en lugar de
 15 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 4-metil-1'-(((R)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-4,7-dihidroespiro[benzofuro[5,6-b][1,4]oxazina-8,3'-indolina]-2',3(2H)-diona (11%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7,35-7,30 (m, 1 H), 7,23-7,13 (m, 2H), 7,08-6,99 (m, 1H), 6,75 (s, 1 H), 6,35 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,92-4,87 (m, 1 H), 4,74 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,45-4,44 (m, 2H), 4,31-4,20 (m, 1 H), 3,97-3,62 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 1,95-1,66 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 178,8, 178,7, 166,1, 158,4 (2C), 145,3, 145,1, 141,5, 133,9, 133,7, 133,2, 130,6, 130,5, 125,6, 125,3 (2C), 125,1 (2C), 124,6, 124,3, 112,9, 112,7, 111,6, 111,5, 99,2, 99,1, 82,0, 81,8 (2C), 79,6, 78,2, 77,9, 75,7, 69,4, 69,3, 69,1, 59,6, 59,5, 46,0, 45,8, 30,7, 30,4, 29,8, 29,4, 27,2, 27,1; MS (ES+) m/z 406,9 (M + 1).

EJEMPLO 9.24

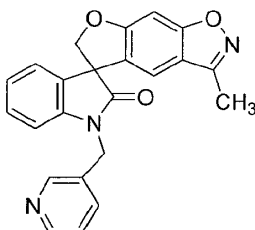
Síntesis de 3-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 3-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona (24%) como un sólido incoloro: p.f. 142-143 °C (acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 7,75-7,69 (m, 1 H), 7,75-7,69 (m, 1 H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,23-7,11 (m, 3 H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,45-4,89 (m, 4H), 2,45 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176,1, 164,0, 158,2, 155,3, 154,9, 149,3, 142,0, 137,3, 130,4, 129,4, 123,7, 123,6, 123,0, 122,7, 121,5, 117,9, 109,9, 108,9, 108,0, 81,4, 56,4, 46,4, 9,8; MS (ES+) m/z 383,9 (M + 1).

EJEMPLO 9.25

Síntesis de 3-metil-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona

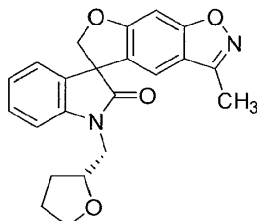


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 3-metil-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona (65%) como un sólido incoloro: p.f. 176-177 °C (acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,71 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 8,56-8,54 (m, 1 H), 7,81 (d, $J =$

6,0 Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,35-7,30 (m, 1 H), 7,23-7,11 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,28-4,81 (m, 4H), 2,44 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176,2, 164,0, 158,1, 155,0, 154,9, 149,4, 148,8, 141,5, 135,1, 131,0, 130,4, 129,4, 124,0, 123,9, 123,8, 123,1, 117,9, 109,4, 108,9, 108,0, 81,3, 56,3, 41,9, 9,8; MS (ES+) m/z 383,9 (M + 1).

5 EJEMPLO 9.26

Síntesis de 3-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

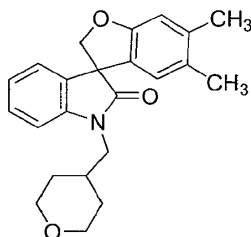


10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-metilbencenosulfonato de (R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 3-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (50%) como un sólido incoloro: p.f. 134-135 °C (acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,32-6,93 (m, 5H), 4,94 (ABq, 2H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,06-3,73 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,14-1,77 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176,8, 176,3, 164,0, 158,2, 154,8, 143,2, 142,6, 130,4, 129,3, 123,5, 123,3, 122,9, 117,9, 110,5, 109,6, 109,1, 107,9, 81,4, 81,3, 77,8, 77,5, 68,4, 68,3, 56,3, 56,2, 44,9, 44,6, 29,4, 28,5, 26,1, 25,6, 9,8; MS (ES+) m/z 377,0 (M + 1).

15

EJEMPLO 9.27

Síntesis de 5,6-dimetil-1'-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

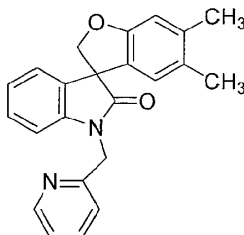


20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dimetilspiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 4-bromometiltetrahidropirane en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 5,6-dimetil-1'-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (55%) como un sólido incoloro: p.f. 199-201 °C (acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,32-7,27 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,71 (ABq, 2H), 4,12-3,95 (m, 2H), 3,75-3,54 (m, 2H), 3,39-3,28 (m, 2H), 2,19-2,02 (m, 7H), 1,62-1,28 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,9, 159,1, 142,8, 138,5, 132,6, 129,4, 128,7, 125,8, 124,0, 123,7, 123,2, 111,4, 108,5, 79,9, 67,4, 58,0, 46,0, 33,9, 30,8, 20,3, 19,3; MS (ES+) m/z 364,3 (M+1).

25

EJEMPLO 9.28

Síntesis de 5,6-dimetil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



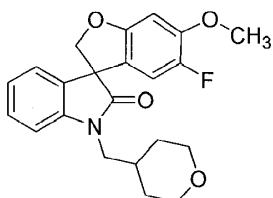
30

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dimetil-1'-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 5,6-dimetil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (76%) como

un sólido incoloro: p.f. 165-168 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,12-8.06 (m, 1 H), 7,59-7.55 (m, 2H), 7,26-7.23 (m, 1 H), 7,21-7.20 (m, 1 H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,74 (ABq, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,5, 159,1, 154,0, 146,7, 142,6, 141,5, 138,3, 132,6, 129,1, 126,7, 124,5, 124,4, 124,1, 123,7, 123,5, 111,3, 109,7, 79,5, 57,8, 43,7, 20,2, 19,2; MS (ES+) *m/z* 357,2 (M + 1).

EJEMPLO 9.29

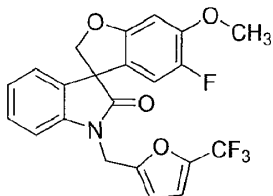
Síntesis de 5-fluoro-6-metoxi-1'-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona, y 4-(bromometil)tetrahidropiran en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 5-fluoro-6-metoxi-1'-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona (82%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,3 Hz, 1 H), 7,16-7.00 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 6,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 4,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,76-3,51 (m, 2H), 3,35 (t, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,18-2,00 (m, 1 H), 1,65-1,37 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 157,3 (d, *J* = 1,7 Hz), 149,3, 149,1, 149,0, 146,1, 142,7, 131,9, 129,1, 123,7 (d, *J* = 49,0 Hz), 118,9 (d, *J* = 6,4 Hz), 110,3 (d, *J* = 21,7 Hz), 96,4, 80,7, 67,41, 67,39, 57,9, 56,4, 46,1, 33,9, 30,8, 30,7; MS (ES+) *m/z* 384,2 (M + 1).

EJEMPLO 9.30

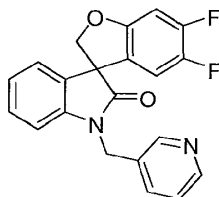
Síntesis de 5-fluoro-6-metoxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona, se obtuvo 5-fluoro-6-metoxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona (67%) como un sólido incoloro: p.f. 45-47 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,20-6,98 (m, 3H), 6,77-6,73 (m, 1 H), 6,61 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 6,44-6,38 (m, 2H), 5,05 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 4,96 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,90 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,8, 157,1 (d, *J* = 1,8 Hz), 151,8 (d, *J* = 1,4 Hz), 149,2, 149,1 (d, *J* = 12,3 Hz), 146,1, 141,5 (q, *J* = 42,6 Hz), 141,3, 131,6, 129,2, 124,0, 123,9, 118,7 (d, *J* = 265,4 Hz), 118,6 (d, *J* = 7,3 Hz), 112,6 (q, *J* = 2,8 Hz), 110,3 (d, *J* = 21,6 Hz), 109,1 (d, *J* = 25,1 Hz), 96,3, 80,4, 57,9 (d, *J* = 1,3 Hz), 56,4, 36,9; MS (ES+) *m/z* 433,9 (M + 1).

EJEMPLO 9.31

Síntesis de 5,6-difluoro-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona

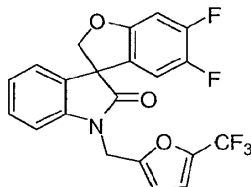


Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-difluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona, y 3-(bromometil)piridina hidrobromuro en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 5,6-difluoro-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona (57%) como un sólido incoloro: p.f. 175-177 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.98 (s, 1 H), 8,84 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,12 (dd, *J* = 8,1, 6,0

Hz, 1 H), 7,37 (ddd, $J = 7,5, 7,5, 1,2$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,93 (dd, $J = 10,5, 6,3$ Hz, 1 H), 6,76 (dd, $J = 9,6, 7,8$ Hz, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 5,00 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,83 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H); MS (ES+) m/z 365,2 (M + 1).

EJEMPLO 9.32

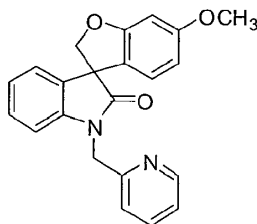
- 5 Síntesis de 5,6-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-difluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 5,6-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (64%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (dd, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,21-6,99 (m, 3H), 6,82-6,74 (m, 2H), 6,53-6,39 (m, 2H), 5,07 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 4,98 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 4,90 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 4,73 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H); MS (ES+) m/z 422 (M + 1).

EJEMPLO 9.33

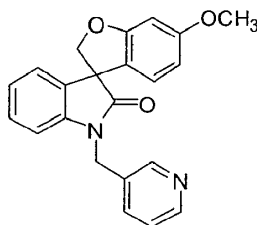
- Síntesis de 6-metoxi-1'-(piridin-2-ilmetil)-2H-espiro[benzofuran-3,3'-indolin]-2'-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, e hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 6-metoxi-1'-(piridin-2-ilmetil)-2H-espiro[benzofuran-3,3'-indolin]-2'-ona (67%) como un sólido incoloro: p.f. 122-123 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (s, 1 H), 7,63 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1 H), 7,32-7,09 (m, 3H), 7,0 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,52 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 6,36 (dd, $J = 7,8, 2,1$ Hz, 1 H), 5,18 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 4,98 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 5,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 3,74 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,6, 162,1, 161,5, 155,5, 149,4, 142,1, 137,0, 132,3, 128,7, 123,7, 123,6, 123,4, 122,7, 121,5, 120,8, 109,4, 107,5, 96,5, 80,4, 57,6, 55,5, 46,0; MS (ES+) m/z 359,4 (M + 1).

EJEMPLO 9.34

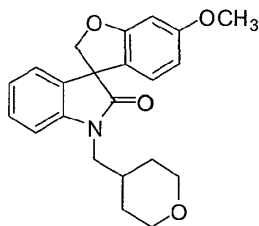
- Síntesis de 6-metoxi-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 3-(bromometil)piridina hidrobromuro en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 6-metoxi-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (63%) como un sólido incoloro: p.f. 164-165 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,33-7,13 (m, 3H), 7,03 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,61-6,51 (m, 2H), 6,37 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 15,6$ Hz, 1 H), 4,98 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,86 (d, $J = 15,6$ Hz, 1 H), 4,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 3,76 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,7, 162,1, 161,6, 149,3, 148,8, 141,5, 135,2, 132,4, 131,5, 128,8, 124,0, 123,8, 123,7, 123,4, 120,5, 108,8, 107,5, 96,6, 80,4, 57,5, 55,5, 41,6; MS (ES+) m/z 359,4 (M + 1).

EJEMPLO 9.35

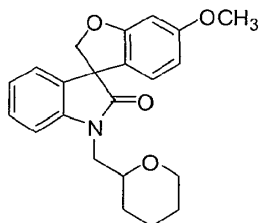
Síntesis de 6-metoxi-1'-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 4-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 6-metoxi-1'-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (84%) como una espuma incolora; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,04 (dd, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,36 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 4,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,80-3,30 (m, 4H), 2,21-2,05 (m, 1H), 1,74-1,38 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 162,1, 161,5, 142,7, 132,6, 128,7, 123,9, 123,3, 123,2, 120,8, 108,5, 107,5, 96,6, 80,6, 67,4, 67,3, 57,5, 55,5, 46,0, 33,9, 30,8, 30,7; MS (ES+) *m/z* 366,4 (M + 1).

EJEMPLO 9.36

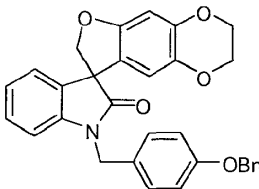
Síntesis de 6-metoxi-1'-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 2-(bromometil)tetrahidro-2*H*-piran en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 6-metoxi-1'-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (54%) como una espuma incolora; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,20-6,98 (m, 3H), 6,66-6,49 (m, 2H), 6,41-6,33 (m, 1H), 4,99-4,91 (m, 1 H), 4,74-4,66 (m, 1 H), 4,02-3,31 (m, 8H), 1,92-1,19 (m, 6H); MS (ES+) *m/z* 366,4 (M + 1).

EJEMPLO 9.37

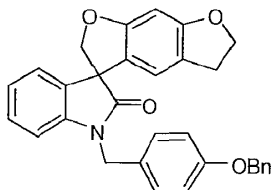
Síntesis de 1'-[4-(benciloxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



25 A una solución de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2,0 g, 6,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (45 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,35 g, 8,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y 4-benciloxibencil cloruro (2,2 g, 9,4 mmol) se agregó en una porción, seguido de yoduro de potasio (0,06 g, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se diluyó con agua (200 mL) y acetato de etilo (200 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 25% a 35% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-[4-(benciloxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2,49 g, 75%) como un sólido incoloro: p.f. 87-89 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,24 (m, 7H), 7,24-7,12 (m, 2H), 7,05-6,92 (m, 3H), 6,84-6,79 (m, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,06-4,90 (m, 4H), 4,82-4,62 (m, 2H), 4,24-4,08 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 158,4, 155,2, 144,6, 142,1, 138,3, 136,8, 132,3, 128,7 (2C), 128,6, 128,0 (2C), 127,5, 123,8, 123,3, 121,0, 115,2, 111,5, 109,3, 99,4, 80,2, 70,0, 64,5, 63,9, 58,0, 43,6; MS (ES+) *m/z* 492,0 (M + 1).

EJEMPLO 9.38

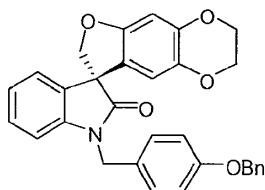
Síntesis de 1'-[4-(benciloxi)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9.37 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5,6-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[6,5-*b*]furan-3,3'-indolin]-2'-ona en lugar de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-[4-(benciloxi)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (77%) como un sólido incoloro: p.f. 169-170 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,13 (m, 9H), 7,05-6,91 (m, 3H), 6,86-6,79 (m, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,06-4,94 (m, 4H), 4,83-4,75 (m, 1 H), 4,73-4,66 (m, 1 H), 4,59-4,50 (m, 2H), 3,09-2,89 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 161,8, 161,3, 158,4, 142,1, 136,8, 132,8, 128,8, 128,6 (2C), 128,2, 128,0, 127,4, 123,8, 123,3, 120,3, 119,9, 118,9, 115,1, 109,2, 93,2, 80,6, 72,4, 70,0, 57,7, 43,6, 29,0; MS (ES+) *m/z* 476,0 (M + 1).

EJEMPLO 9.39

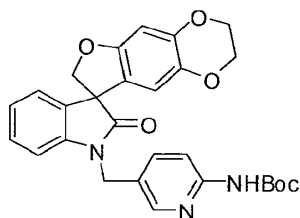
SÍNTESIS DE (8*S*)-1'-[4-(BENCILOXI)BENCIL]-2,3-DIHIROESPIRO[FURO[2,3-*G*][1,4]BENZODIOXINA-8,3'-INDOL]-2'(1'*H*)-ONA



15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (8*S*)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 4-benciloxibencil cloruro en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo (8*S*)-1'-[4-(benciloxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (95%) como un sólido incoloro: p.f. 151-153 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,45-7,23 (m, 8H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,05-6,97 (m, 4H), 6,53 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,07 (s, 2H), 4,86 (ABq, *J* = 27,9, 15,6 Hz, 2H), 4,73 (ABq, *J* = 39,9, 9,3 Hz, 2H), 4,22-4,07 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,6, 157,7, 154,6, 144,1, 142,1, 137,8, 136,9, 131,7, 128,7, 128,6, 128,4, 128,3, 127,8, 127,6, 123,5, 122,9, 121,2, 114,9, 110,8, 109,4, 98,8, 79,4, 69,1, 64,1, 63,5, 57,2, 42,4; MS (ES+) *m/z* 491,8 (M + 1).

EJEMPLO 9.40

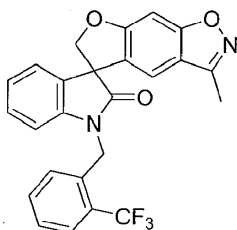
Síntesis de {5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y [5-(bromometil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo {5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo (74%) como un sólido incoloro: p.f. 238-239 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,81 (s, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1 H), 7,12-6,99 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,06 (s, 1 H), 4,89 (ABq, *J* = 22,9, 15,5 Hz, 2H), 4,74 (ABq, *J* = 44,4, 9,3 Hz, 2H), 4,23-4,05 (m, 4H), 1,45 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,7, 154,6, 152,6, 151,8, 146,9, 144,1, 141,8, 137,8, 137,2, 131,6, 128,7, 126,2, 123,6, 123,1, 121,1, 112,2, 110,8, 109,3, 98,8, 79,5, 79,3, 64,1, 63,5, 57,2, 27,9; MS (ES+) *m/z* 502,1 (M + 1).

EJEMPLO 9.41

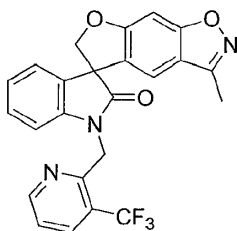
Síntesis de 3-metil-1'-[2-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(trifluorometil)bromuro de bencilo en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 3-metil-1'-[2-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona (60%): p.f. 192-194 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73-7.70 (m, 1H), 7,66-7.57 (m, 2H), 7,50-7.48 (m, 1 H), 7,41-7.36 (m, 1 H), 7,22-7.14 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,68-6,64 (m, 1H), 5,54-4,90 (m, 4H), 2,47 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,5, 164,1, 158,1, 155,0, 141,8, 133,3, 132,8, 130,4, 129,5, 127,7, 127,5, 127,4, 127,3, 126,3, 126,1, 123,8, 123,1, 117,9, 109,6, 108,9, 108,0, 81,5, 56,4, 40,9, 9,8; MS (ES+) *m/z* 450,8 (M + 1).

EJEMPLO 9.42

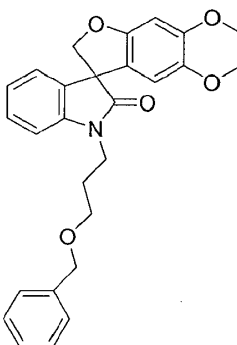
Síntesis de 3-metil-1'-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(clorometil)-3-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 3-metil-1'-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona (87%): p.f. 221-222 °C (acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66-8,64 (m, 1 H), 8,21-8,18 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,96 (ABq, 2H), 2,41 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,7, 164,4, 158,0, 155,7, 155,6, 153,1, 152,7, 143,7, 135,4, 135,3, 130,0, 129,7, 126,1, 124,5, 124,3, 123,5, 123,3, 123,1, 122,5, 117,9, 109,9, 108,9, 108,4, 81,7, 56,0, 42,8, 9,8; MS (ES+) *m/z* 451,8 (M + 1).

EJEMPLO 9.43

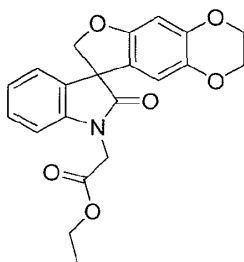
Síntesis de 1'-[3-(benciloxi)propil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando bencil 3-bromopropil éter en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-[3-(benciloxi)propil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (94%): p.f. 37-38 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,23 (m, 6H), 7,14-7,12 (m, 1 H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,47 (d, *J* = 0,9 Hz, 1 H), 6,18 (d, *J* = 0,9 Hz, 1 H), 4,70 (ABq, 2H), 4,47 (s, 1H), 4,18-4,08 (m, 4H), 3,96-3,78 (m, 2H), 3,53 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 443,9 (M + 1).

EJEMPLO 9.44

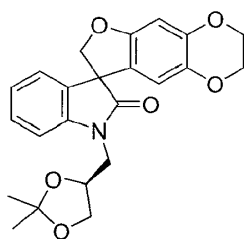
Síntesis de (2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando bromoacetato de etilo en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo (2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo (90%): p.f. 58-59 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,23 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,77-6,74 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,89-4,39 (m, 4H), 4,25-4,15 (m, 4H), 4,11-4,08 (m, 2H), 1,26 (t, J = 9,0 Hz, 3H); MS (ES⁺) m/z 381,8 (M + 1).
- 10

EJEMPLO 9.45

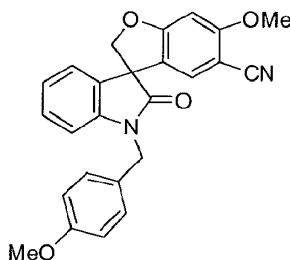
Síntesis de 1'-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 4-metilbencenosulfonato en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-{[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (98%): p.f. 55-57 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30-6,99 (m, 4H), 6,47-6,20 (m, 2H), 4,88-4,84 (m, 1 H), 4,63-4,59 (m, 1 H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,17-3,77 (m, 8H), 1,35-1,28 (m, 6H); MS (ES⁺) m/z 410,1 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 9.46

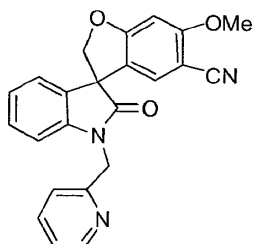
Síntesis de 6-metoxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando iodometano en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, y 6-hidroxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 6-metoxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (62%): p.f. 207-208 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,20 (m, 3H), 7,10-6,99 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 5,07-4,74 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (s, 3H); MS (ES⁺) m/z 412,9 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 9.47

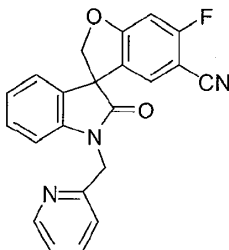
Síntesis de 6-metoxi-2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, y 6-metoxi-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 6-metoxi-2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (80%): p.f. 187-189 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57-8.55 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.12-7.00 (m, 3H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.97 (ABq, 2H), 3.90 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,7, 165,8, 164,1, 154,9, 149,6, 142,3, 137,1, 131,2, 129,4, 128,8, 123,7, 123,6, 122,9, 122,0, 121,7, 116,7, 109,8, 94,6, 81,2, 56,9, 56,3, 45,9; MS (ES+) *m/z* 383,8 (M + 1).
- 10

EJEMPLO 9.48

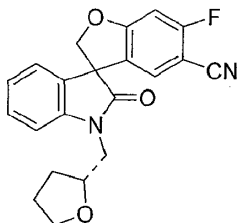
Síntesis de 6-fluoro-2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, y 6-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 6-fluoro-2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (55%): p.f. 108-109 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71-7.66 (m, 1H), 7,29-7.20 (m, 3H), 7,15-7.03 (m, 3H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1 H), 5,26-4,85 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 371,9 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 9.49

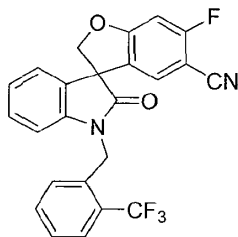
Síntesis de 6-fluoro-2'-oxo-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahidrofurano-2-il)metilo en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, y 6-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 6-fluoro-2'-oxo-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (34%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7.27 (m, 1 H), 7,12-7.06 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 1 H), 6,79-6,74 (m, 1 H), 4,94 (ABq, 2H), 4,31-4,21 (m, 1 H), 3,91-3,72 (m, 4H), 2,12-1,84 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 364,9 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 9.50

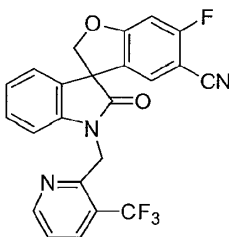
Síntesis de 6-fluoro-2'-oxo-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(trifluorometil)bromuro de bencilo en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, y 6-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 6-fluoro-2'-oxo-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (55%): p.f. 193-195 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,76-7,73 (m, 1H), 7,53-7,39 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 3H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 5,27-5,09 (m, 3H), 4,90-4,87 (m, 1H); MS (ES+) *m/z* 419,0 (M - 19).
- 10

EJEMPLO 9.51

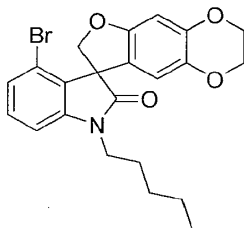
Síntesis de 6-fluoro-2'-oxo-1'-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(clorometil)-3-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, y 6-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 6-fluoro-2'-oxo-1'-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (67%): p.f. 209-211 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 7,58-7,54 (m, 1 H), 7,42-7,40 (m, 1 H), 7,31-7,23 (m, 3H), 7,06-7,01 (m, 1 H), 6,93-6,91 (m, 1 H), 5,21 (s, 2H), 5,03 (s, 2H); MS (ES+) *m/z* 440,2 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 9.52

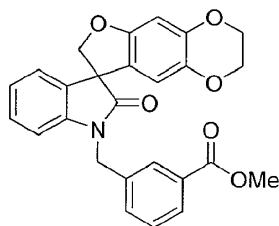
Síntesis de 4'-bromo-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-yodopentano en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, y 4'-bromo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 4'-bromo-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (54%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,15 (m, 2H), 6,87-6,83 (m, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 4,89 (ABq, 2H), 4,20-4,11 (m, 4H), 3,85-3,59 (m, 2H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,38-1,25 (m, 4H), 0,92-0,85 (m, 3H) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 117,0, 156,4, 144,7, 144,5, 137,9, 130,13, 130,10, 126,9, 119,9, 118,1, 111,0, 107,5, 98,9, 76,8, 64,4, 63,8, 59,3, 40,5, 28,9, 27,0, 22,3, 13,9; MS (ES+) *m/z* 443,9 (M+1), 445,9 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 9.53

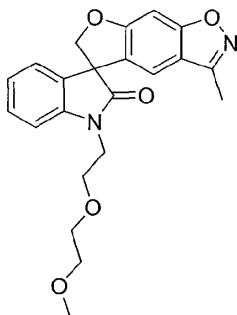
Síntesis de 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando metil 3-bromometilbenzoato en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, y 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo (99%) como un sólido incoloro: p.f. 89-97 °C (acetato de etilo/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98-7,95 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,03-7,01 (m, 1 H), 6,73-6,70 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,27 (s, 1 H), 5,19-5,13 (m, 1 H), 4,95-4,92 (m, 1 H), 4,84-4,79 (m, 1 H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,19-4,11 (m, 4H), 3,90 (s, 3H) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 166,7, 153,3, 144,7, 141,7, 138,4, 136,1, 132,3, 131,7, 130,8, 129,2, 128,9, 128,1, 124,0, 123,6, 120,9, 111,6, 109,2, 99,4, 80,2, 64,5, 63,9, 58,1, 52,3, 43,8, 29,7; MS (ES+) *m/z* 443,8 (M + 1).

EJEMPLO 9.54

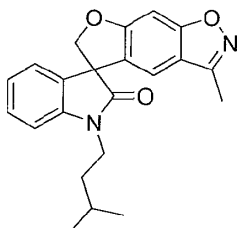
Síntesis de 1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona (98%) como un aceite incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,42 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1 H), 7,14-7,07 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 2H), 5,09-5,06 (m, 1 H), 4,85-4,82 (m, 1 H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,51-3,49 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,1, 163,9, 154,8, 142,8, 130,4, 129,2, 123,5, 123,3, 122,8, 117,9, 109,8, 107,9, 81,2, 72,0, 70,7, 68,6, 59,0, 56,3, 40,8, 30,9, 9,8; MS (ES+) *m/z* 394,8 (M + 1).

EJEMPLO 9.55

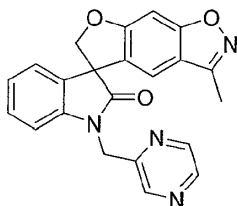
Síntesis de 3-metil-1'-(3-metilbutil)espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-bromo-3-metilbutano en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 3-metil-1'-(3-metilbutil)espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona (71%) como un sólido incoloro: p.f. 135-138 °C (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,42 (m, 1 H), 7,33-7,28 (m, 1 H), 7,11-7,09 (m, 1 H), 7,01-6,94 (m, 3H), 5,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,77-1,63 (m, 3H), 1,01-0,98 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175,7, 163,9, 158,3, 154,8, 142,5, 130,8, 129,3, 123,7, 123,1, 122,8, 117,9, 109,2, 108,9, 107,9, 81,2, 56,3, 39,1, 36,0, 26,0, 22,6, 22,4, 9,8; MS (ES+) *m/z* 362,8 (M + 1).

EJEMPLO 9.56

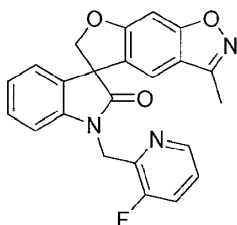
Síntesis de 3-metil-1'-(pirazin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(clorometil)pirazina (Newkome, G. R. et al., Synthesis, (1984) 8:676) en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 3-metil-1'-(pirazin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona (20%) como un sólido incoloro: p.f. 170-173 °C (metanol/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1 H), 8.63-8.47 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1 H), 7.21-6.91 (m, 5H), 5.34-5.29 (m, 1 H), 5.16-5.06 (m, 2H), 4.90-4.87 (m, 1 H), 2.44 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,2, 163,9, 158,1, 154,9, 151,0, 144,1, 141,7, 130,4, 129,4, 123,9, 123,1, 118,0, 109,6, 108,9, 107,9, 81,2, 56,4, 44,3, 9,8; MS (ES+) *m/z* 384,7 (M + 1).

EJEMPLO 9.57

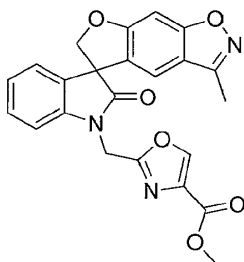
Síntesis de 1'-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(clorometil)-3-fluoropiridina en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 1'-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona (52%) como un sólido incoloro: p.f. 167-169 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38-8.36 (m, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.10-7.08 (m, 1 H), 6.99-6.94 (m, 2H), 5.29-5.14 (m, 3H), 4.88-4.85 (m, 1H), 2.44 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,0, 164,1, 158,4, 156,3, 154,8, 145,3, 143,0, 142,4, 130,3, 129,2, 124,4, 123,6, 123,5, 123,3, 122,9, 117,9, 109,7, 108,9, 107,9, 81,6, 56,4, 41,3, 9,8; MS (ES+) *m/z* 401,8 (M + 1).

EJEMPLO 9.58

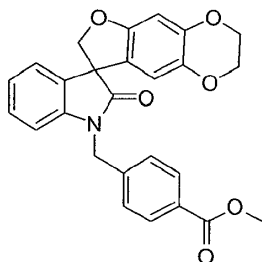
Síntesis de 2-[(3-metil-2'-oxospiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metilo en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, se obtuvo 2-[(3-metil-2'-oxospiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo (80%) como un sólido incoloro: p.f. 148-152 °C (diclorometano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1 H), 7.48-7.45 (m, 1 H), 7.30-7.27 (m, 1 H), 7.13-7.11 (m, 1 H), 7.06-6.95 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 5.14-5.11 (m, 1 H), 4.88-4.85 (m, 1 H), 3.91 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175,8, 163,9, 161,2, 159,0, 158,2, 154,9, 145,3, 141,1, 133,5, 130,1, 129,6, 124,1, 123,2, 118,0, 109,3, 108,7, 107,9, 81,2, 56,3, 52,3, 37,5, 30,9, 9,8; MS (ES+) *m/z* 431,8 (M + 1).

EJEMPLO 9.59

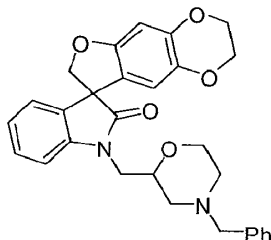
Síntesis de 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo



- 5 A una solución de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (3,50 g, 11,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (75 mL) a 0 °C, se agregó hidruro de sodio (60% p/p de dispersión en aceite mineral, 0,72 g, 17,9 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 0.5 h y se agregó 4-(bromometil)benzoato de metilo (3,00 g, 13,1 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, adicional hidruro de sodio (60% p/p de dispersión en aceite mineral, 0,30 g, 7,5 mmol) y 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,50 g, 2,2 mmol) se agregaron y la mezcla se agitó durante 1 h, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 25% a 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo (4,51 g, 86%) como un sólido incoloro: p.f. 167-169 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,03-6,96 (m, 1 H), 6,73-6,68 (m, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,10 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 4,92 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,84 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,19-4,04 (m, 4H), 3,87 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 166,6, 155,3, 144,7, 141,8, 140,9, 138,4, 132,2, 130,3, 129,8, 128,9, 127,3, 124,0, 123,6, 120,9, 111,5, 109,2, 99,5, 80,1, 64,5, 63,9, 58,1, 52,2, 43,9; MS (ES+) m/z 443,9 (M + 1).
- 10
- 15

EJEMPLO 9.60

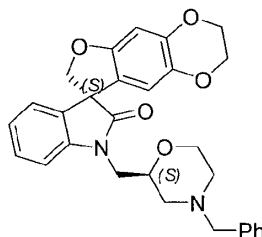
Síntesis de 1'-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 20 A una suspensión de hidruro de sodio (60% p/p de dispersión en aceite mineral, 0,48 g, 12 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) a 0 °C se agregó 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (2,95 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y 4-bencil-2-(clorometil)morfolina (2,71 g, 12 mmol) y yoduro de potasio (0,10 g, 0,60 mmol) se agregaron. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/hexanos (3/7) para proporcionar 1'-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,75 g, 74%) como un sólido incoloro: p.f. 88-100 °C; ¹H NMR (mezcla de diasteroisómeros, 300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,20 (m, 6H), 7,16-7,11 (m, 1 H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,25 (s, 0,5 H), 6,20 (s, 0,5H), 4,90-4,80 (m, 1 H), 4,64-4,57 (m, 1 H), 4,22-4,08 (m, 4H), 3,98-3,40 (m, 7H), 2,87-2,56 (m, 2H), 2,23-1,98 (m, 2H); MS (ES+) m/z 485,0 (M + 1).
- 25

EJEMPLO 9.61

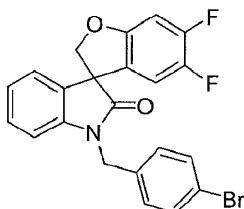
Síntesis de (8S)-1'-[(2S)-4-bencilmorfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9.60 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (S)-4-bencil-2-(clorometil)morfolina (Toshiya, M. et al., Heterociclos (1994), 38(5):1033-1040) en lugar de 4-bencil-2-(clorometil)morfolina, y (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo (8S)-1'-[(2S)-4-bencilmorfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (99%): MS (ES+) m/z 485,0 (M + 1).

EJEMPLO 9.62

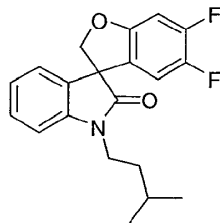
Síntesis de 1'-(4-bromobencil)-5,6-difluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-bromobromuro de bencilo en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, y 5,6-difluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-(4-bromobencil)-5,6-difluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (54%) como un aceite amarillo claro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,23-7,04 (m, 5H), 6,82-6,77 (m, 2H), 6,50 (dd, $J = 8,9, 8,9$ Hz, 1 H), 5,03-4,96 (m, 2H), 4,84-4,72 (m, 2H); MS (ES+) m/z 442,1 (M + 1), 444,1 (M + 1).

15 EJEMPLO 9.63

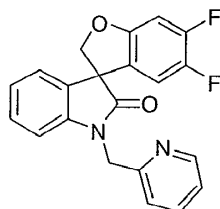
Síntesis de 5,6-difluoro-1'-(3-metilbutil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-bromo-3-metilbutano en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, y 5,6-difluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 5,6-difluoro-1'-(3-metilbutil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (96%) como un aceite amarillo claro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,16-7,04 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,77 (dd, $J = 10,3, 6,3$ Hz, 1 H), 6,50 (t, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 4,95 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,70 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 3,88-3,67 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 3H), 1,01 (d, 6,2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176,3, 156,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 11,0$ Hz), 151,1 (dd, $J_{\text{C-F}} = 248,1, 14,5$ Hz), 145,6 (dd, $J_{\text{C-F}} = 241,3, 14,0$ Hz), 142,3, 131,6, 129,2, 123,8, 123,3, 111,5 (d, $J = 20,5$ Hz), 108,7, 99,9 (d, $J = 22,3$ Hz), 80,7, 57,7, 38,8, 36,0, 26,0, 22,4, 22,3; MS (ES+) m/z 344,4 (M + 1).

EJEMPLO 9.64

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



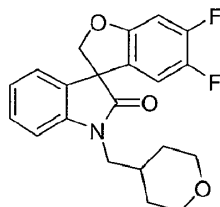
30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, y 5,6-difluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 5,6-difluoro-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (29%) como un aceite amarillo claro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (d, $J = 4,1$ Hz, 1 H), 7,71 (ddd, $J = 9,4, 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 3H), 7,15 (dd, $J = 7,4, 0,9$ Hz, 1 H), 7,05 (ddd, $J = 8,4, 7,5, 0,9$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 10,3, 6,3$

35

Hz, 1 H), 6,66 (dd, $J = 9,2, 7,9$ Hz, 1 H), 5,23 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 5,06-4,96 (m, 2H), 4,77 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H); MS (ES+) m/z 365,3 (M + 1).

EJEMPLO 9.65

Síntesis de 5,6-difluoro-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5

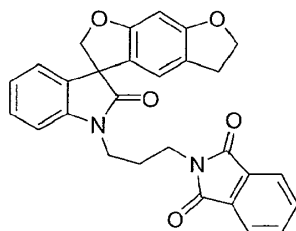
Si siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-(bromometil)tetrahydro-2H-piran en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, y 5,6-difluoro-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2- η][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 5,6-difluoro-1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (32%) como un aceite amarillo claro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (ddd, $J = 9,1, 7,7, 1,5$ Hz, 1 H), 7,16-7,05 (m, 2H), 6,93 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,78 (dd, $J = 10,3, 6,3$ Hz, 1 H), 6,49 (dd, $J = 9,1, 7,8$ Hz, 1 H), 4,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,00 (dd, $J = 11,6, 2,5$ Hz, 2H), 3,75-3,56 (m, 2H), 3,37 (ddd, $J = 14,0, 11,6, 2,3$ Hz, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,62-1,41 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176,8, 156,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 10,9$ Hz), 151,1 (dd, $J_{\text{C-F}} = 248,4, 14,5$ Hz), 145,6 (dd, $J_{\text{C-F}} = 241,4, 14,0$ Hz), 142,6, 131,3, 129,3, 124,0, 123,7 (dd, $J_{\text{C-F}} = 6,1, 3,1$ Hz), 123,5, 111,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 20,4$ Hz), 108,8, 100,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 22,3$ Hz), 80,9, 67,3, 57,7, 46,1, 33,8, 30,7; MS (ES+) m/z 372,1 (M + 1).

10

15

EJEMPLO 9.66

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



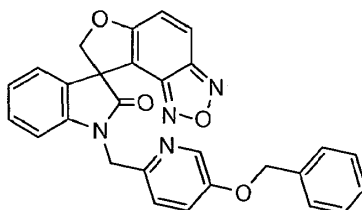
Si siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando *N*-(3-bromopropil)phthalimida en lugar de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan, y 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2- η][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 2-[3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (39%) como un sólido amarillo claro: p.f. 214-217 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (dd, $J = 5,6, 3,0$ Hz, 2H), 7,72 (dd, $J = 5,5, 3,0$ Hz, 2H), 7,31-7,28 (m, 1 H), 7,18 (dd, $J = 7,4, 0,8$ Hz, 1 H), 7,04 (ddd, $J = 8,4, 7,5, 0,8$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 4,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,53 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,98-3,89 (m, 1 H), 3,85-3,75 (m, 3H), 3,01 (ddd, $J = 10,6, 8,4, 1,7$ Hz, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,7, 168,1, 161,7, 161,2, 141,9, 134,0, 133,0, 131,9, 128,7, 124,0, 123,3, 123,2, 120,2, 119,9, 118,9, 108,2, 93,1, 80,4, 72,4, 57,6, 38,0, 35,7, 29,0, 26,8; MS (ES+) m/z 466,9 (M + 1).

20

25

EJEMPLO 9.67

Síntesis de 1'-{5-(benciloxi)piridin-2-il}metil}espiro[furo[3,2- η][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



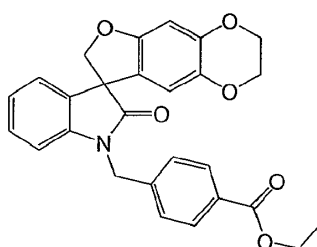
A una solución de 7H-espiro[benzofuro[4,5-*c*][1,2,5]oxadiazol-8,3'-indol]-2'-ona (0,400 g, 1,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (7 mL) se agregó hidruro de sodio (60% p/p de dispersión en aceite mineral, 0,086 g, 3,6 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se agregó 5-(benciloxi)-2-(clorometil)piridina (0,44 g, 1,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. Se agregó yoduro de potasio (~10 mg,

35

cantidad catalítica) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h, a temperatura ambiente durante 43 h, a 60 °C durante 7 h y a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregaron cloruro de amonio acuoso saturado (7 mL) y agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con hexanos/acetato de etilo (3/2), seguido de trituración en hexanos para proporcionar 1'-[[5-(benciloxi)piridin-2-il]metil]espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,034 g, 5%) como un sólido amarillo claro: p.f. 209-212 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,45-7,23 (m, 8H), 7,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,92 (*J* = 7,8 Hz, 1 H), 5,39 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 5,27 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 5,11 (s, 2H), 4,99 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,87 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,0, 163,0, 154,4, 148,3, 147,1, 144,9, 142,2, 137,8, 136,0, 129,8, 129,7, 128,7, 128,3, 127,6, 123,7, 123,6, 122,4, 122,3, 121,9, 119,3, 110,2, 107,0, 82,0, 70,4, 57,4, 46,0; MS (ES⁺) *m/z* 477,2 (M + 1).

EJEMPLO 9.68

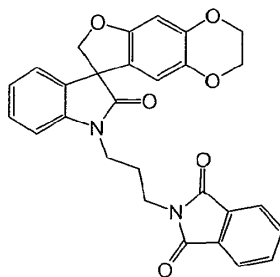
Síntesis de 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de etilo



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9.67 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 7*H*-espiro[benzofuro[4,5-c][1,2,5]oxadiazol-8,3'-indolin]-2'-ona, y etil 4-(bromometil)benzoato en lugar de 5-(benciloxi)-2-(clorometil)piridina, se obtuvo 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de etilo (95%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 5,14 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 4,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,87 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 4,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,22-4,19 (m, 2H), 4,15-4,12 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES⁺) *m/z* 458,1 (M + 1).

EJEMPLO 9.69

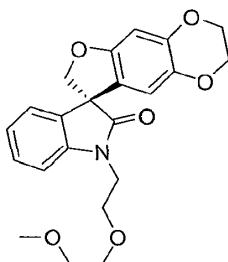
Síntesis de 2-[3-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9.67 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 7*H*-espiro[benzofuro[4,5-c][1,2,5]oxadiazol-8,3'-indolin]-2'-ona, y *N*-(3-bromopropil)phthalimida en lugar de 5-(benciloxi)-2-(clorometil)piridina, se obtuvo 2-[3-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (92%) como un sólido amarillo claro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,85-7,82 (m, 2H), 7,74-7,69 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,08-7,00 (m, 1 H), 6,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 4,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,18-4,10 (m, 4H), 3,94-3,77 (m, 4H), 2,19-2,10 (m, 2H).

EJEMPLO 9.70

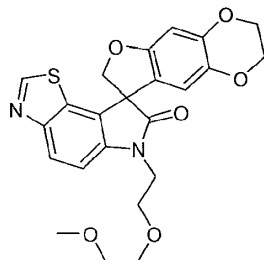
Síntesis de (8S)-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 A una solución de (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,27 g, 0,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (15 mL) se agregó hidruro de sodio (60% p/p de dispersión en aceite mineral, 0,054 g, 1,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se agregó 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (0,33 g, 1,8 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h y se concentró al vacío. agua (50 mL) se agregó a el residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con 40% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (8S)-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,31 g, 85%) como un aceite incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,20 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 6,46 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,73 (ABq, 2H), 4,20-4,04 (m, 4H), 4,05-3,83 (m, 2H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 155,1, 144,5, 142,5, 138,2, 132,3, 128,6, 123,7, 123,2, 121,2, 111,5, 109,2, 99,3, 80,0, 71,9, 70,4, 68,1, 64,5, 63,9, 59,0, 57,9, 40,2; MS (ES+) *m/z* 397,9 (M + 1).

EJEMPLO 9.71

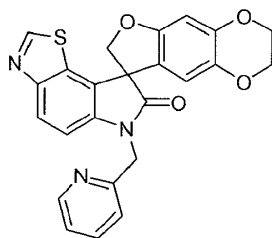
Síntesis de 6'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9.70 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona en lugar de (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 6'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona (37%): p.f. 156-158 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1 H), 8,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,83 (ABq, 2H), 4,23-4,04 (m, 6H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,67-3,61 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 1 H), 3,32 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 455,1 (M + 1).

EJEMPLO 9.72

Síntesis de 6'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona

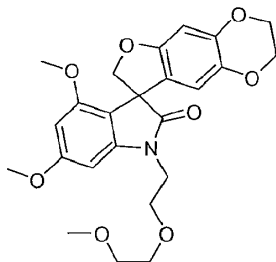


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9.70 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona en lugar de (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, e hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar

de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, se obtuvo 6'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona (41%) como un sólido incoloro: p.f. 156-158 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1 H), 8,60-8.53 (m, 1 H), 7,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,69-7.61 (m, 1 H), 7,32-7.26 (m, 1 H), 7,23-7.17 (m, 1 H), 7,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 5,17 (ABq, 2H), 4,87 (ABq, 2H), 4,24-4,03 (m, 4H); MS (ES+) m/z 444,1 (M + 1).

EJEMPLO 9.73

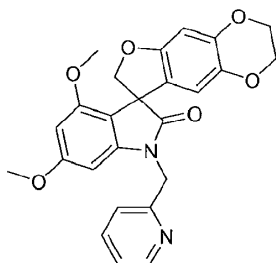
Síntesis de 4',6'-dimetoxi-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9.70 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4',6'-dimetoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 4',6'-dimetoxi-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (80%) como un sólido incoloro: p.f. 158-160 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.43 (s, 1H), 6,33 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 6,06 (d, $J = 4,2$ Hz, 1 H), 4,70-4,46 (m, 2H), 4,19-3,99 (m, 4H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,65-3,52 (m, 4H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,38-3,24 (m, 6H), 3,18-3,11 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,8, 162,0, 156,7, 155,6, 155,5, 144,7, 144,1, 137,6, 120,4, 110,9, 109,2, 98,8, 92,9, 89,2, 71,0, 70,4, 68,3, 64,4, 63,9, 59,0, 56,9, 55,6, 55,5, 40,3; MS (ES+) m/z 458,1 (M + 1).

EJEMPLO 9.74

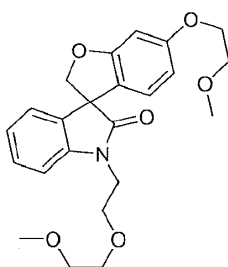
Síntesis de 4',6'-dimetoxi-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9.70 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4',6'-dimetoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, e hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, se obtuvo 4',6'-dimetoxi-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (78%) como un sólido incoloro: p.f. 187-188 °C; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59-8.34 (m, 1H), 7,86-7.66 (m, 1H), 7,44-7.19 (m, 2H), 6,51-6,32 (m, 1H), 6,32-6,14 (m, 3H), 5,17-4,80 (m, 2H), 4,79-4,50 (m, 2H), 4,25-3,95 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,61 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,7, 162,0, 156,7, 155,8, 155,6, 149,4, 144,3, 144,2, 137,7, 137,1, 122,7, 121,5, 120,3, 111,1, 108,9, 98,9, 93,1, 89,5, 64,5, 63,9, 57,1, 55,6, 46,2; MS (ES+) m/z 447,1 (M + 1).

EJEMPLO 9.75

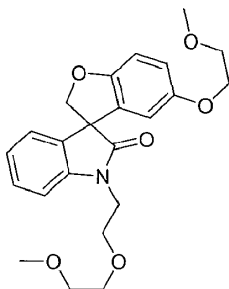
Síntesis de 6-(2-metoxietoxi)-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9.70 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 6-(2-metoxietoxi)-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (94%) como un aceite incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,32-7,27 (m, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1 H), 6,32 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,78 (ABq, 2H), 4,08-3,88 (m, 4H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,68-3,59 (m, 4H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,34 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 414,1 (M + 1).

EJEMPLO 9.76

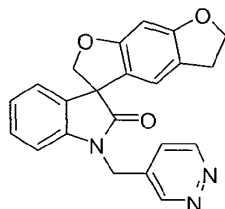
Síntesis de 5-(2-metoxietoxi)-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 9.70 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 5-(2-metoxietoxi)-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (80%) como un aceite incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,31-7,27 (m, 1 H), 7,15-7,10 (m, 1 H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,63-6,58 (m, 1 H), 6,56-6,53 (m, 1 H), 6,42-6,36 (m, 1 H), 4,81 (ABq, 2H), 4,11-4,02 (m, 2H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,69-3,54 (m, 4H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,33 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 414,1 (M+1).

EJEMPLO 10

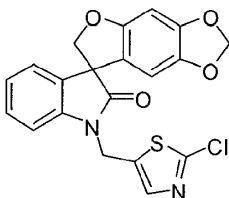
Síntesis de 1-(piridazin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 A una suspensión agitada de 5,6-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[6,5-*b*]furan-3,3'-indolin]-2'-ona (0,20 g, 0,72 mmol) y piridazin-4-ilmetanol (0,08 g, 0,72 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 mL) se agregó a 0 °C tributilfosfina (0,27 mL, 1,1 mmol), seguido de *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (0,19 g, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 64 h. Solución saturada acuosa de cloruro de amonio (10 mL) se agregó y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 mL). La solución orgánica combinada se lavó con agua (2 x 60 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo de 1:1 a 1:3) para proporcionar 1-(piridazin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,03 g, 11 %): p.f. 187-189 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,25-9,16 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,74-6,69 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,00 (ABq, 2H), 4,85 (ABq, 2H), 4,60-4,52 (m, 2H), 3,11-2,93 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 178,1, 162,1, 161,4, 151,3, 150,7, 141,0, 135,5, 132,5, 129,0, 124,7, 124,5, 124,3, 120,2, 119,5, 118,7, 108,4, 93,4, 80,6, 72,4, 57,7, 41,0, 29,0; MS (ES+) *m/z* 372,3 (M + 1);

EJEMPLO 11

Síntesis de 1'-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

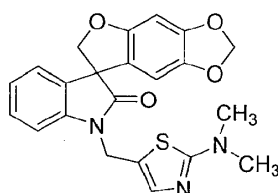


35

Una mezcla de 2-bromotiazol-5-metanol (0,80 g, 4,12 mmol) en cloruro de tionilo (10 mL) se sometió a reflujo durante 3 h, y la mezcla se evaporó a sequedad y se secó al vacío. El residuo se volvió a disolver en 2-butanona (15 mL), followed mediante la adición de carbonato de cesio (2.61 g, 8,0 mmol) y espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,12 g, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h, posteriormente concentrada a sequedad al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (200 mL), washed by agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con 25% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,70 g, 38%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (s, 1H), 7,30 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,22-7.17 (m, 1 H), 7,09 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 0,9 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,90-5.86 (m, 2H), 5,16-5.08 (m, 1H), 4,97(d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 4,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H); MS (ES+) *m/z* 413,0 (*M* + 1), 415,0 (*M* + 1).

EJEMPLO 11.1

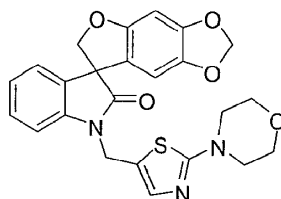
Síntesis de 1'-[[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



A una solución de 1'-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,10 g, 0,24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se agregó 2M dimetil amina en tetrahidrofurano (2,0 mL, 4,0 mmol) bajo nitrógeno en un tubo sellado. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 h. La reacción se inactivó con el agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con 30% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-[[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,08 g, 76%) como un sólido incoloro: p.f. 200-202 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,15 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,08-6,95 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,91-5.84 (m, 2H), 5,05 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 4,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,84 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 4,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 3,06 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 172,0, 156,1, 149,0, 142,5, 141,5, 139,1, 132,4, 129,1, 124,1, 123,7, 119,7, 119,5, 109,2, 103,3, 101,6, 93,7, 80,5, 58,2, 40,4, 37,2; MS (ES+) *m/z* 422,1 (*M* + 1).

EJEMPLO 11.2

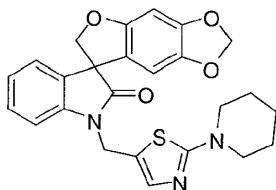
Síntesis de 1'-[[2-(morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



Si siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.1 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando morfolina en lugar de dimetil amina, se obtuvo 1'-[[2-(morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (71%) como un sólido incoloro: p.f. 97-99 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,05 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,91-5.84 (m, 2H), 5,05 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 4,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 3,78 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,43 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 172,3, 156,1, 149,1, 142,5, 141,4, 138,6, 132,4, 129,1, 124,2, 123,8, 120,9, 119,4, 109,1, 103,3, 101,7, 93,8, 80,5, 66,2, 58,2, 48,6, 37,0; MS (ES+) *m/z* 464,1 (*M* + 1).

EJEMPLO 11.3

Síntesis de 1'-[(2-piperidin-1-il-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

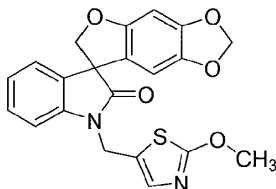


5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.1 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando piperidina en lugar de dimetil amina, se obtuvo 1'-[(2-piperidin-1-il-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (98%) como un sólido incoloro: p.f. 195-197 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,04 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,90-5,84 (m, 2H), 5,04 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 4,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 4,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,46-3,36 (m, 4H), 1,70-1,57 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 172,3, 156,1, 149,0, 142,5, 141,5, 138,6, 132,4, 129,1, 124,1, 123,7, 119,5, 119,4, 109,2, 103,3, 101,6, 93,7, 80,5, 58,2, 49,8, 37,1, 25,1, 24,1; MS (ES+) *m/z* 462,1 (M + 1).

10

EJEMPLO 11.4

Síntesis de 1'-[(2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona

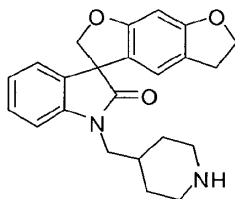


15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.1 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando sodio metoxida en lugar de dimetil amina, se obtuvo 1'-[(2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (19%) como un sólido incoloro: p.f. 164-166 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,11 (s, 1 H), 5,90-5,84 (m, 2H), 5,05 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 4,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,85 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 4,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,03 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 175,7, 156,1, 149,1, 142,5, 141,3, 136,2, 132,4, 129,1, 124,7, 124,3, 123,9, 119,3, 108,9, 103,2, 101,7, 93,8, 80,5, 58,4, 58,2, 37,2; MS (ES+) *m/z* 409,1 (M + 1).

20

EJEMPLO 11.5

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



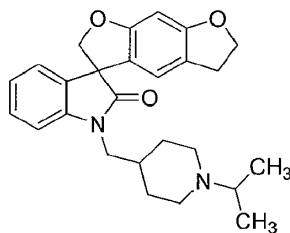
25 Una solución de 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,94 g, 1,98 mmol) y ácido trifluoroacético (2 mL) en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se hizo básica con 1M solución de hidróxido de sodio (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3 × 25 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1'-(piperidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,73 g, 98%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (dd, *J* = 7,8, 7,5 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,05 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,54 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,71 (dd, *J* = 13,9, 7,5 Hz, 1 H), 3,57 (dd, *J* = 13,9, 7,1 Hz, 1 H), 3,21-3,11 (m, 2H), 2,99 (td, *J* = 8,7, 2,7 Hz, 2H), 2,74 (br s, 1 H), 2,67-2,56 (m, 2H), 2,08-1,94 (m, 1 H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,44-1,30 (m, 2H).

30

35

EJEMPLO 11.6

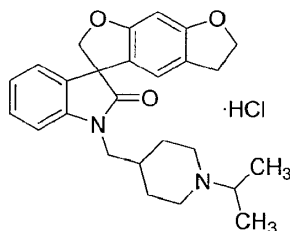
Síntesis de 1'-[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Una solución de 1'-(piperidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,29 g, 0,77 mmol), acetona (0,10 mL, 1,4 mmol), cianoborohidruro de sodio (0,10 g, 1,51 mmol) y ácido acético (6 gotas) en metanol (4 mL), se cerró en un recipiente de fondo redondo apropiadamente contenido, se agitó a 60 °C durante 16 h. La reacción se enfrió, se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3 × 25 mL). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna con diclorometano/metanol (14:1) proporcionó 1'-[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,21 g, 64%) como una espuma incolora: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,33 (ddd, *J* = 7,8, 7,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,14-7,05 (m, 3H), 6,44 (s, 1 H), 6,32 (s, 1H), 4,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,99 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,74 (dd, *J* = 14,0, 7,2 Hz, 1H), 3,65 (dd, *J* = 14,0, 7,1 Hz, 1H), 3,02-2,91 (m, 4H), 2,77 (septet, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,00-1,84 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,50-1,34 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 180,3, 163,2, 162,9, 144,1, 134,1, 123,0, 124,8, 124,6, 121,6, 121,4, 120,0, 110,5, 93,7, 81,7, 73,5, 59,2, 56,2, 49,5, 49,4, 46,6, 36,0, 30,7 (2C), 29,9, 18,3, 18,3; MS (ES+) *m/z* 419,2 (M + 1).

EJEMPLO 11.7

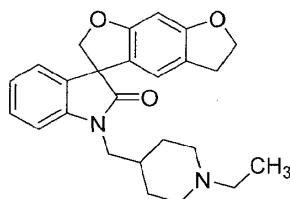
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



20 Una solución de 1'-[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,21 g, 0,49 mmol) y ácido clorhídrico 4M en 1,4-dioxano (0,50 mL, 2,0 mmol) en metanol (1,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se eliminó bajo presión reducida, el residuo se suspendió en acetato de etilo/hexanos y el precipitado resultante se recogió por filtración. El precipitado se secó para proporcionar hidrocloreto de 1'-[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,17 g, 76%) como un polvo incoloro: p.f. 167 °C (dec.) (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,36 (ddd, *J* = 7,8, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,19-7,08 (m, 3H), 6,48 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 4,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,67 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,51 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,80 (dd, *J* = 14,3, 7,5 Hz, 1 H), 3,73 (dd, *J* = 14,3, 7,1 Hz, 1H), 3,54-3,42 (m, 3H), 3,07-2,96 (m, 4H), 2,31-2,16 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 180,4, 163,3, 162,9, 143,8, 134,0, 130,1, 124,9, 124,8, 121,5 (2C), 120,1, 110,4, 93,7, 81,8, 73,5, 59,7, 59,3, 49,5, 45,8, 34,1, 29,9, 28,7, 28,67, 17,0; MS (ES+) *m/z* 419,3 (M + 1); Anal. calculada para C₂₆H₃₀N₂O₃·HCl·2H₂O: C, 63,60; H, 7,18; N, 5,71; Encontrados: C, 63,80; H, 6,83; N, 5,67.

EJEMPLO 11.8

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

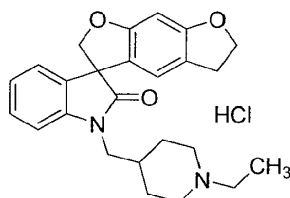


35

Una mezcla de 1'-(piperidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,37 g, 0,99 mmol), acetaldehído (0,08 mL, 1,4 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,32 g, 1,51 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 17.5 h. The orange reaction mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3 × 25 mL). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna con diclorometano/metanol (19:1) proporcionó 1'-[(1-etilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,32 g, 80%) como un yellow foam: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 7,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,04 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 0,8 Hz, 1 H), 6,90 (*d*, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,90 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,66 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,53 (*t*, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,73 (dd, *J* = 14,0, 7,4 Hz, 1 H), 3,60 (dd, *J* = 14,0, 7,1 Hz, 1 H), 3,10-2,95 (m, 4H), 2,52 (*q*, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,14-1,87 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,15 (*t*, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,2, 161,9, 161,5, 143,0, 132,9, 128,9, 124,1, 123,4, 120,3, 120,0, 118,9, 108,8, 93,4, 80,9, 72,5, 57,8, 52,6, 45,8, 34,5, 29,6, 29,5, 29,2, 11,7; MS (ES+) *m/z* 405,2 (M + 1).

EJEMPLO 11.9

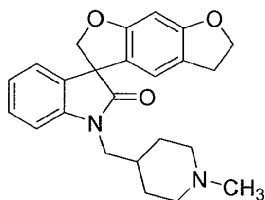
15 Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(1-etilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



Una solución de 1'-[(1-etilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,17 g, 0,41 mmol) y cloruro de hidrógeno (4,0 M en 1,4-dioxano, 0,40 mL, 1,6 mmol) en metanol (1,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 35 min. El solvente se eliminó bajo presión reducida, el residuo se suspendió en acetato de etilo/hexanos y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con hexanos. El precipitado se secó para proporcionar hidrocloreto de 1'-[(1-etilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,18 g, 100%) como un polvo blancuzco: p.f. 135 °C (dec.) (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,36 (dd, *J* = 6,9, 6,6 Hz, 1 H), 7,20-7,07 (m, 3H), 6,49 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 4,83 (*d*, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,67 (*d*, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,50 (*t*, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,84-3,68 (m, 2H), 3,65-3,54 (m, 2H), 3,21-3,10 (m, 2H), 3,02-2,87 (m, 4H), 2,31-2,16 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,76-1,58 (m, 2H), 1,35 (*t*, *J* = 6,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 180,4, 163,2, 162,9, 143,8, 133,9, 130,1, 124,9, 124,8, 121,5 (2C), 120,1, 110,5, 93,7, 81,8, 73,5, 59,2, 53,4, 53,0, 45,9, 34,0, 29,9, 28,7 (2C), 9,7; MS (ES+) *m/z* 405,2 (M + 1).

EJEMPLO 11.10

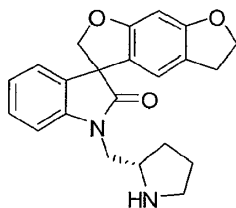
30 Síntesis de 1'-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



Una mezcla de 1'-(piperidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,354 g, 0,94 mmol), formaldehídoUna solución (37% en agua, 0,80 mL, 10,6 mmol) y ácido fórmico (0,80 mL, 21,2 mmol) en agua (2 mL) se agitó a 80 °C durante 14.5 h. La reacción se diluyó con hidróxido de sodio 1M (25 mL) y se extrajo con diclorometano (3 × 25 mL). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna con metanol/diclorometano/hidróxido de amonio (32:1:0.17, incrementado a 19:1:0.2) proporcionó 1'-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,18 g, 48%) como un sólido incoloro: p.f. 155-158 °C (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (dd, *J* = 7,8, 7,5 Hz, 1 H), 7,16 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,04 (dd, *J* = 7,5, 7,2 Hz, 1 H), 6,89 (*d*, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,91 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,66 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,54 (*t*, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,72 (dd, *J* = 14,0, 7,4 Hz, 1 H), 3,58 (dd, *J* = 14,0, 6,9 Hz, 1 H), 2,99 (td, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 2H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,53-1,38 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 161,9, 161,5, 143,0, 133,0, 128,8, 124,1, 123,3, 120,3, 120,0, 118,9, 108,7, 93,3, 80,9, 72,5, 57,7, 55,3, 46,5, 46,1, 34,3, 30,3, 29,2; MS (ES+) *m/z* 391,2 (M + 1); Anal. calculada para C₂₄H₂₆N₂O₃: C, 73,82; H, 6,71; N, 7,17; Encontrados: C, 73,46; H, 7,10; N, 7,22.

EJEMPLO 11.11

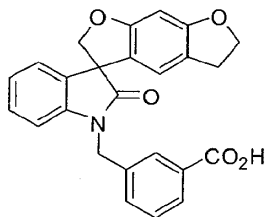
Síntesis de 1'-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.5 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando de terc-butilo (2*S*)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]pirrolidina-1-carboxilato en lugar de 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, tetrahidrofurano en lugar de diclorometano, se obtuvo 1'-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (89%) como un sólido amarillo claro: p.f. 83-86 °C (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 7,29 (dd, *J* = 7,8, 7,5 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,52, 6,46 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 4,95, 4,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,53 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,91-3,71 (m, 2H), 3,69-3,60 (m, 1 H), 3,14-2,90 (m, 5H), 1,98-1,70 (m, 3H), 1,66-1,51 (m, 1H); MS (ES⁺) *m/z* 363,1 (M + 1).

EJEMPLO 11.12

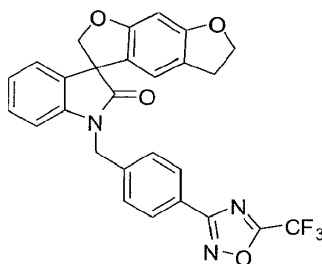
Síntesis de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico



15 A una solución de 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoato de metilo (2.80 g, 6,5 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) y agua (10 mL) se agregó hidróxido de monohidrato de litio (0,82 g, 19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mayor parte del tetrahidrofurano se eliminó al vacío y la solución resultante se lavó con éter dietílico (2 × 50 mL). La fase acuosa se estableció ácida a litmus mediante la adición de ácido clorhídrico 1M y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico (50 mL) y el sólido se recogió mediante filtración al vacío, se lavó con éter dietílico (20 mL), se secó al aire y se secó bajo alto vacío para proporcionar ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico (2.20 g, 81%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C (agua); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,06 (brs, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,55-7,47 (m, 1 H), 7,29-7,16 (m, 2H), 7,07-6,96 (m, 2H), 6,49 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 5,17-4,72 (m, 4H), 4,55-4,45 (m, 2H), 3,06-2,88 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,2, 167,1, 161,2, 160,7, 142,0, 136,9, 132,2, 131,8, 131,2, 129,1, 128,8, 128,4, 127,3, 123,8, 123,2, 120,5, 120,0, 118,9, 109,3, 92,5, 79,7, 72,1, 57,0, 42,5; MS (ES⁺) *m/z* 414,0 (M + 1).

EJEMPLO 11.13

30 Síntesis de 1'-{4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

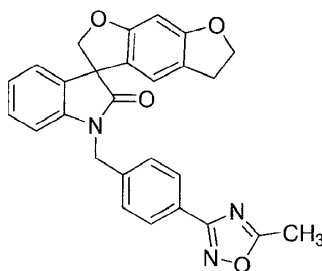


35 A una solución agitada de *N*'-hidroxi-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]bencenocarboximidamida (0,40 g, 0,94 mmol) y trifluoroanhidruo acético (0,4 mL) en piridina (2 mL) se calentó a 170 °C en un reactor de microondas for 30 min. La solución se concentró al vacío a sequedad, se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 20% a 40%) para proporcionar 1'-{4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,34 g, 71%) como un sólido incoloro: p.f. 178-179 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6,48 (s, 1H), 6,42 (s, 1 H), 5,15 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 4,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,54 (t, *J* = 8,62 Hz, 2H), 3,07-2,93 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 194,7, 178,0, 168,8, 162,0, 161,4, 141,8, 140,4, 132,7, 128,8, 128,3, 128,1, 124,5, 124,1, 123,7, 120,0, 118,8, 116,0 (q, *J* = 273,8 Hz), 109,1, 93,4, 80,7, 72,4, 57,8, 43,9, 29,1; MS (ES+) *m/z* 506,0 (M + 1).

EJEMPLO 11.14

- 10 Síntesis de 1'-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

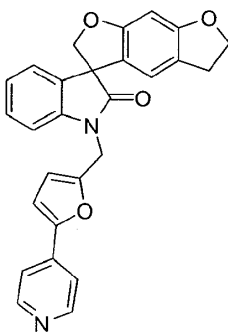


- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.13 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando cloruro de acetil en lugar de trifluoroacetic anhidruo, se obtuvo 1'-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (82%) como un sólido incoloro: p.f. 185-186 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,25-7,14 (m, 2H), 7,02 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 5,13 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 4,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,86 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 4,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,53 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,10-2,89 (m, 2H), 2,63 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 176,7, 168,0, 161,9, 161,4, 141,9, 139,0, 132,7, 128,8, 127,9 (2C), 126,4, 124,0, 123,6, 120,1, 120,0, 118,8, 109,2, 93,3, 80,6, 72,4, 57,8, 43,9, 29,1, 12,4; MS (ES+) *m/z* 451,9 (M + 1).

20

EJEMPLO 11.15

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

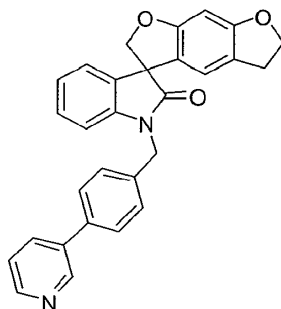


- 25 Una mezcla de 1'-[(5-bromofuran-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,22 g, 0,5 mmol), piridin-4-ilborónico ácido (0,09 g, 0,75 mmol), *tetrakis* (trifenilfosfina) palladio (0,06 g, 0,05 mmol) y carbonato de sodio (1 mL de 2M aguUna solución, 2,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se calentó en el reactor de microondas a 150 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo/hexanos (1:1) para proporcionar 1'-[(5-piridin-4-ilfuran-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,15 g, 66%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 2H), 7,52-7,00 (m, 6H), 6,83 (d, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 6,48 (d, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,00 (ABq, 2H), 4,81 (ABq, 2H), 4,52-4,44 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 161,8, 161,2, 151,0, 150,8, 149,7, 141,6, 137,3, 132,6, 128,7, 124,0, 123,7, 120,1, 119,9, 118,8, 117,7, 111,2, 110,0, 108,9, 93,2, 80,4, 72,3, 57,6, 37,2, 28,9; MS (ES+) *m/z* 436,8 (M + 1).

30

EJEMPLO 11.16

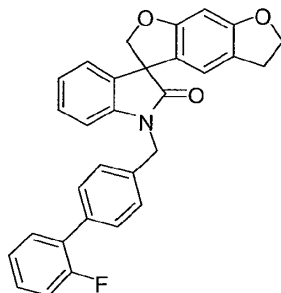
Síntesis de 1'-(4-piridin-3-ilbencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.15 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando piridin-3-ilborónico ácido en lugar de piridin-4-ilborónico ácido, y 1'-(4-bromobencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 1'-[(5-bromofuran-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-(4-piridin-3-ilbencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (42%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73-8.69 (m, 1H), 8.49-8.44 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.59-6.79 (m, 9H), 6.45 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.11-5.01 (m, 1H), 5.11-4.81 (m, 3H), 4.67 (dd, *J* = 9,1, 1,42 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3.05-2.86 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 181,4, 164,7, 164,2, 150,4, 150,0, 144,8, 139,7, 139,6, 138,9, 138,3, 135,4, 131,8, 131,1, 130,5, 127,1, 126,8, 126,7, 123,0, 121,8, 112,3, 96,0, 83,4, 75,3, 60,8, 46,6, 31,8; MS (ES+) *m/z* 446,8 (M + 1).
- 10

EJEMPLO 11.17

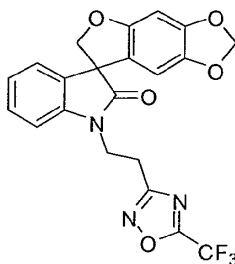
Síntesis de 1'-[(2'-fluorobifenil-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.15 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-fluorofenilborónico ácido en lugar de piridin-4-ilborónico ácido, y 1'-(4-bromobencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 1'-[(5-bromofuran-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-[(2'-fluorobifenil-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (34%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72-7.91 (m, 12H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.11 (ABq, 2H), 5.97 (ABq, 2H), 5.64 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4.20-4.01 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 161,8, 161,3, 158,0, 142,1, 135,3 (2C), 135,2, 132,8, 130,6 (2C), 129,5, 129,4, 129,2, 129,1, 128,7, 128,4, 128,3, 127,5, 124,4 (2C), 123,9, 123,4, 120,2, 119,9, 118,9, 116,3, 116,0, 109,3, 93,2, 80,6, 72,4, 57,7, 43,9, 29.0.
- 20

EJEMPLO 11.18

Síntesis de 1'-{2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

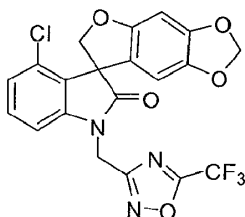


A una solución agitada de *N*'-hidroxi-3-(2'-oxo-6*H*-espiro[benzofuro[6,5-*d*][1,3]dioxol-7,3'-indolina]-1'-il)propanimidamida (0,50 g, 1,4 mmol) y diisopropilamina (0,3 mL, 2,0 mmol) en diclorometano (20 mL) se agregó

trifluorometilanhidruo acético (0,3 mL, 2,0 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, posteriormente se repartió con una solución saturada de cloruro de amonio en agua (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 15% a 50%) para proporcionar 1'-{2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,20 g, 33%) como un sólido incoloro: p.f. 45-48 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,20 (m, 1 H), 7,14 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,03 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,48 (s, 1H), 6,23 (s, 1 H), 5,87-5,83 (m, 2H), 4,74 (ABq, 2H), 4,27-4,05 (m, 2H), 3,28 (td, *J* = 6,4, 1,5 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 168,8, 166,0 (q, *J* = 44,5 Hz), 155,9, 148,9, 142,4, 141,4, 132,4, 128,8, 124,3, 123,6, 119,1, 115,8 (q, *J* = 273,9 Hz), 107,8, 103,3, 101,5, 93,5, 80,5, 58,1, 37,8, 24,2; MS (ES+) *m/z* 446,1 (M + 1).

EJEMPLO 11.19

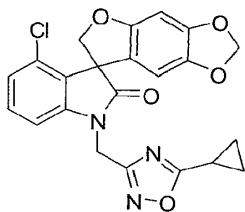
Síntesis de 4'-cloro-1'-{[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución agitada de 2-(4'-cloro-2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N'-hidroxiacetimidamida (0,39 g, 1,0 mmol) y diisopropilamina (0,20 mL, 1,5 mmol) en diclorometano (20 mL) se agregó trifluorometilanhidruo acético (0,21 mL, 1,5 mmol). La solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, posteriormente se concentró al vacío y se disolvió en acetato de etilo (50 mL). El acetato de etilo solución se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio en agua (2 x 25 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 15% a 50%) para proporcionar 1'-{2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,13 g, 29%) como un sólido incoloro: p.f. 138-140 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,34 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,30 (ABq, 2H), 4,81 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,8, 167,6, 165,8 (q, *J* = 106,3 Hz), 156,6, 149,1, 143,7, 142,0, 131,0, 130,3, 128,4, 124,3, 117,1, 116,0 (q, *J* = 273,2 Hz), 109,0, 103,2, 102,0, 93,4, 77,3, 58,4, 36,1; MS (ES+) *m/z* 466,0 (M + 1).

EJEMPLO 11.20

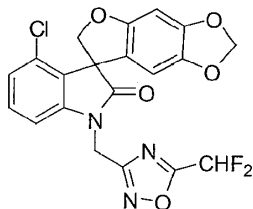
Síntesis de 4'-cloro-1'-{[5-(ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución agitada de 2-(4'-cloro-2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)-N'-[(ciclopropilcarbonil)oxi]etanimidamida (0,24 g, 0,52 mmol) en piridina (1 mL) se calentó a 170 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La solución se concentró al vacío a sequedad, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 15% a 50%) para proporcionar 4'-cloro-1'-{[5-(ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,36 g, 16%) como un sólido incoloro: p.f. 180-182 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (dd, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,28 (s, 1H), 5,86 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 5,04 (ABq, 2H), 4,94 (ABq, 2H), 2,20-2,10 (m, 1 H), 1,26-1,12 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 182,9, 177,0, 165,4, 156,8, 149,2, 143,0, 142,1, 131,6, 130,0, 128,4, 124,6, 116,5, 107,4, 103,0, 101,5, 93,2, 58,7, 36,1, 10,57, 10,53, 7,8; MS (ES+) *m/z* 438,1 (M + 1).

EJEMPLO 11.21

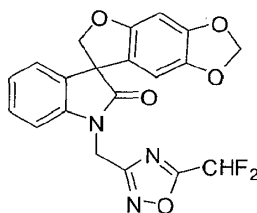
Síntesis de 4'-cloro-1'-{1-[5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.19 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando difluorometilanhidruo acético en lugar de anhídruo trifluorometilacético, se obtuvo 4'-cloro-1'-{1-[5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (35%) como un sólido incoloro: p.f. 179-182 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7.17 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (t, *J* = 52,0 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,86 (ABq, 2H), 5,15 (ABq, 2H), 4,94 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,1, 170,6 (t, *J* = 30,2 Hz), 166,3, 156,8, 149,3, 142,6, 142,2, 131,9, 130,3, 128,2, 124,9, 116,1, 107,1, 105,3 (t, *J* = 244,5 Hz), 102,9, 101,6, 93,3, 58,7, 35,8; MS (ES+) *m/z* 448,1 (M + 1).

EJEMPLO 11.22

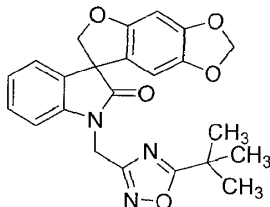
Síntesis de 1'-{[5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.19 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando difluorometilanhidruo acético en lugar de anhídruo trifluorometilacético, y *N*-hidroxi-2-(2'-oxo-6*H*-espiro[benzofuro[6,5-*d*][1,3]dioxol-7,3'-indolina]-1'-il)acetimidamida en lugar de 2-(4'-cloro-2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)-*N*-hidroxiacetimidamida, se obtuvo 1'-{[5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (67%) como un sólido incoloro: p.f. 137-139 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7.17 (m, 2H), 7,08 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (t, *J* = 52,0 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,85 (m, 2H), 5,16 (ABq, 2H), 4,82 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 170,5, 166,5, 155,8, 149,0, 142,4, 140,8, 132,2, 129,1, 124,2, 124,1, 119,2, 108,6, 105,4 (t, *J* = 244,2 Hz), 103,3, 101,5, 93,6, 80,2, 58,2, 35,6; MS (ES+) *m/z* 414,1 (M + 1).

EJEMPLO 11.23

- 25 Síntesis de 1'-{[5-(terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

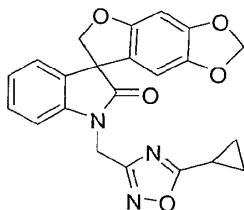


- A una solución agitada de *N*-hidroxi-2-(2'-oxo-6*H*-espiro[benzofuro[6,5-*d*][1,3]dioxol-7,3'-indolina]-1'-il)acetimidamida (0,20 g, 0,57 mmol) y diisopropilamina (0,40 mL, 2,9 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó trimetilanhidruo acético (0,2 mL, 1,1 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, posteriormente se concentró al vacío para proporcionar el intermediario 2-(2'-oxo-6*H*-espiro[benzofuro[6,5-*d*][1,3]dioxol-7,3'-indolina]-1'-il)-*N*-(pivaloiloxi)acetimidamida. El residuo en bruto se disolvió en piridina (3 mL) y se calentó a 170 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La solución se concentró al vacío a sequedad, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexano (gradiente de 15% a 50%) para proporcionar 1'-{[5-(terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,16 g, 67%) como un sólido incoloro: p.f. 183-185 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7.16 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 5,84 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 5,05 (ABq, 2H), 4,83 (ABq, 2H), 1,39 (s, 9H); ¹³C NMR (75

MHz, CDCl₃) δ 187,4, 177,4, 165,5, 155,7, 148,9, 142,4, 141,2, 132,4, 128,9, 123,9, 123,8, 119,7, 108,8, 103,5, 101,5, 93,5, 80,1, 58,3, 36,1, 33,7, 28,3; MS (ES+) *m/z* 420,2 (M + 1).

EJEMPLO 11.24

Síntesis de 1'-[[5-(ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



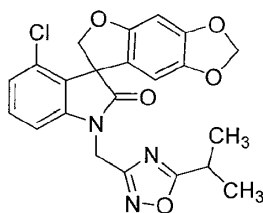
5

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.23 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ciclopropano carboxílico ácido cloruro en lugar de anhídrido trimetilacético, se obtuvo 1'-[[5-(ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (20%) como un sólido incoloro: p.f. 136-137 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,17 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,05 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 5,84 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 5,00 (ABq, *J* = 16,4 Hz, 2H), 4,82 (ABq, *J* = 9,0 Hz, 2H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,21-1,16 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 182,7, 177,3, 165,6, 155,7, 148,9, 142,4, 141,2, 132,3, 128,9, 123,9, 123,8, 119,6, 108,9, 103,5, 101,5, 93,5, 80,2, 58,2, 35,8, 10,50, 10,46, 7,8; MS (ES+) *m/z* 404,1 (M + 1).

10

EJEMPLO 11.25

15 Síntesis de 4'-cloro-1'-[[5-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



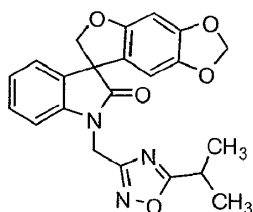
20

Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.23 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando cloruro de isobutirilo en lugar de anhídrido trimetilacético, y 2-(4'-cloro-2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)-*N*-hidroxiacetimidamida en lugar de *N*-hidroxi-2-(2'-oxo-6*H*-espiro[benzofuro[6,5-*d*][1,3]dioxol-7,3'-indolina]-1'-il)acetimidamida, 4'-cloro-1'-[[5-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona se obtuvo (26%) como un sólido incoloro: p.f. 165-167 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,00 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1 H), 6,77 (dd, *J* = 7,8, 0,7 Hz, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 5,85 (ABq, 2H), 5,04 (ABq, 2H), 4,95 (ABq, 2H), 3,17 (sep, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,36 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 185,2, 177,1, 165,3, 156,7, 149,2, 143,0, 142,1, 131,6, 130,1, 128,4, 124,6, 116,5, 107,3, 103,1, 101,5, 93,2, 77,1, 58,8, 36,2, 27,5, 20,1, 20,0; MS (ES+) *m/z* 440,1 (M + 1).

25

EJEMPLO 11.26

Síntesis de 1'-[[5-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



30

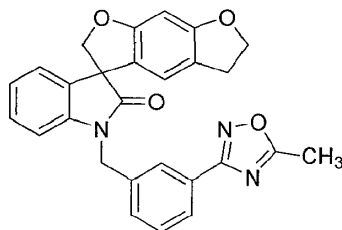
A una solución agitada de *N*-hidroxi-2-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)etanimidamida (0,35 g, 1,0 mmol) y anhídrido isobutírico (250 mL, 1,5 mmol) en piridina (3 mL) se calentó a 170 °C en un reactor de microondas for 30 min. La solución se concentró al vacío a sequedad, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 15% a 50%) para proporcionar 1'-[[5-(1-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,26 g, 64%) como un sólido incoloro: p.f. 196-199 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,15 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 6,86-6,82 (m, 2H), 5,06 (ABq, 2H), 4,83 (ABq, 2H), 3,18 (sep, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 1,36 (d, *J*

35

= 7,0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 185,0, 177,4, 165,6, 155,7, 148,9, 142,4, 141,2, 132,3, 128,9, 123,9, 123,8, 119,7, 108,9, 103,5, 101,5, 93,5, 80,1, 58,2, 36,0, 27,5, 20,1, 20,0; MS (ES+) m/z 406,2 (M + 1).

EJEMPLO 11.27

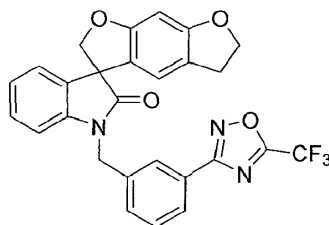
5 Síntesis de 1'-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



10 A una solución de *N*-hidroxi-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]bencenocarboximidamida (0,36 g, 0,84 mmol) en piridina (3 mL) se agregó cloruro de acetil (0,12 mL, 1,68 mmol). La reacción se agitó en un reactor de microondas (170 °C, 200 watts, 200 psi) durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 25% a 40%), y se recristalizó a partir de acetato de etilo y dietiléter para proporcionar 1'-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,27 g, 71%) como un sólido incoloro: p.f. 209-213 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06-8.03 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.18 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4.56-4.50 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.63 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,0, 176,7, 168,1, 161,9, 161,3, 141,9, 136,6, 132,8, 129,9, 129,6, 128,8, 127,5, 126,9, 126,0, 124,0, 123,6, 120,2, 120,1, 119,1, 109,2, 93,2, 80,6, 72,4, 57,8, 43,8, 29,1, 12,4; MS (ES+) m/z 451,8 (M + 1).

EJEMPLO 11.28

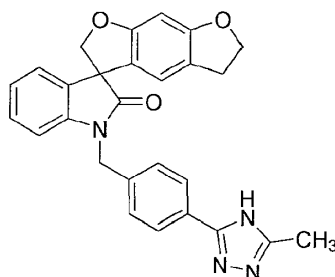
20 Síntesis de 1'-[3-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]encil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.27 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando trifluoroanhidruo acético en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo 1'-[3-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]encil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (71%) como un sólido incoloro: p.f. 182-188 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12-7.97 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.22 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4.57-4.51 (m, 2H), 3.07-2.92 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,1, 168,8, 161,9, 161,4, 141,7, 137,1, 132,8, 131,1, 129,9, 128,8, 127,3, 126,1, 125,6, 124,1, 123,7, 120,2, 120,1, 119,0, 109,1, 93,3, 80,6, 72,5, 65,9, 57,8, 43,7, 29,0, 15,3; MS (ES+) m/z 505,8 (M + 1).

EJEMPLO 11.29

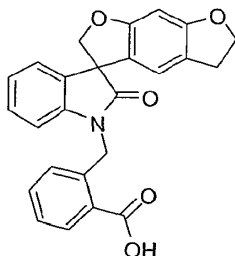
Síntesis de 1'-[4-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)encil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 A una solución de 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (0,40 g, 0,96 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agregó *N,N*-dimetilacetamida dimetil acetal (1,42 mL, 9,71 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 18 h, se concentró al vacío. Al residuo anterior se agregaron ácido acético (15 mL) y monohidrato de hidrazina (0,15 mL, 3,17 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 6 h, se enfrió a temperatura ambiente, se desactivó con bicarbonato de sodio saturado (15 mL), y se extrajo con cloroformo. La solución orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con 5% de metanol acetato de etilo, y se recristalizó a partir de diclorometano y hexanos para proporcionar 1'-[4-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazot-3-il)encil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,07 g, 16%) como un sólido incoloro: p.f. 169-180 °C (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,72 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,19-4,09 (m, 4H), 4,53-4,47 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,50 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,3, 161,9, 161,4, 141,9, 136,9, 132,7, 128,8, 127,8, 126,9, 123,9, 123,6, 120,0, 119,9, 118,8, 109,4, 93,2, 80,6, 72,4, 57,8, 44,0, 28,9, 11,7; MS (ES+) *m/z* 450,8 (M + 1).

15 EJEMPLO 11.30

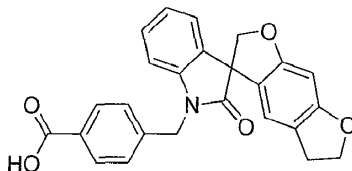
Síntesis de ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico



20 Hidróxido de monohidrato de litio (1,48 g, 35,2 mmol) se agregó a una solución de 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoato de metilo (6,00 g, 14,2 mmol) en un solvente de mezcla (tetrahydrofurán/agua = 2/1 v/v, 180 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mayor parte del tetrahydrofurano se eliminó al vacío, y se agregó 150 mL de agua. La solución se extrajo con 50 mL de solvente mezclado (acetato de etilo/hexanos: 1/3 v/v). La capa de agua se acidificó con solución de HCL 1N hasta un pH de 2. Después de la filtración y el secado en seco, se obtuvo ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico (5,60 g, 96%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,2 (br s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,12-6,96 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,39-5,18 (m, 2H), 4,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,47 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,95 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,8, 168,7, 161,6, 161,2, 143,0, 137,6, 133,0, 132,6, 131,5, 129,8, 129,2, 127,7, 126,4, 124,2, 123,6, 120,9, 120,4, 119,7, 109,7, 92,9, 80,5, 72,6, 57,5, 42,5, 28,8; MS (ES+) *m/z* 414,0 (M + 1).

30 EJEMPLO 11.31

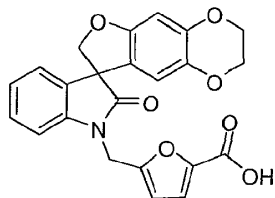
Síntesis de ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico



35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.30 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoato de metilo en lugar de 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoato de metilo, se obtuvo ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico (95%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12,93 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,22 (dd, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,98 (ABq, 2H), 4,77 (ABq, 2H), 4,47 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,01-2,85 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 414,1 (M + 1).

EJEMPLO 11.32

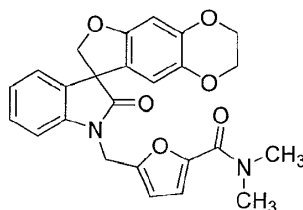
Síntesis de ácido 5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxílico



- 5 Una mezcla de 5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxilato de metilo (1,38 g, 3,17 mmol) e hidróxido de litio (0,76 g, 31,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (10 mL) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1M (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar ácido 5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxílico (1,36 g, cuantitativo) como un sólido incoloro: p.f. 192-195 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (br s, 1 H), 7,27 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1 H), 7,25 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,06 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,45 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 6,31 (s, 1H), 5,19 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 4,92 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,87 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,21-4,07 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 162,8, 155,2, 154,4, 144,8, 143,7, 141,3, 138,6, 132,3, 129,1, 124,2, 124,0, 121,1, 120,9, 111,8, 110,7, 109,0, 99,5, 80,0, 64,7, 64,0, 58,2, 37,5; MS (ES⁺) *m/z* 419,9 (*M* + 1).

EJEMPLO 11.33

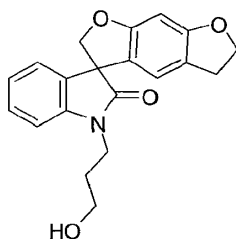
Síntesis de *N,N*-dimetil-5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxamida



- 20 Una solución de ácido 5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxílico (0,42 g, 1,00 mmol), hidrocloreto de dimetilamina (0,17 g, 2,04 mmol), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida Hidrocloreto de (0,26 g, 1,35 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,21 g, 1,54 mmol) y 4-metilmorfolina (0,30 mL, 2,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida, el residuo se recogió en acetato de etilo (75 mL) y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1M (2 x 50 mL), agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se diluyó adicionalmente con diclorometano hasta que todo el material estuvo en solución, posteriormente se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna con diclorometano/metanol (29:1) proporcionó *N,N*-dimetil-5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxamida (0,34 g, 77%) como un sólido incoloro: p.f. 224-226 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,32 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 7,8, 7,5 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,06 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,22-4,14 (m, 2H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,05 (br s, 3H), 2,94 (br s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,4, 158,9, 154,6, 150,8, 147,2, 144,2, 141,8, 137,8, 131,6, 128,8, 123,6, 123,3, 121,2, 116,5, 111,0, 109,9, 109,4, 98,8, 79,3, 64,2, 63,6, 57,2, 37,7, 36,7, 35,8; MS (ES⁺) *m/z* 446,9 (*M* + 1).

EJEMPLO 11.34

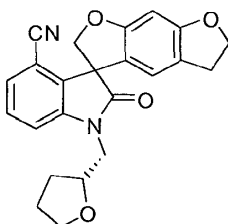
Síntesis de 1'-[3-(3-hidroxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



Una suspensión de 1'-[3-(benciloxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2.70 g, 6,31 mmol) y paladio 10% sobre carbono (1,00 g, 0,94 mmol) en metanol (50 mL) se hidrogenizó durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 20% a 50%) para proporcionar 1'-[3-(3-hidroxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2.07 g, 97%): p.f. 54-56 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7.28 (m, 1H), 7,19-7.17 (m, 1 H), 7,09-7.04 (m, 1 H), 6,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,77 (ABq, 2H), 4,53 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,02-3,84 (m, 2H), 3,63-3,54 (m, 2H), 3,07-2,90 (m, 3H), 1,94-1,83 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 338,1 (M + 1).

EJEMPLO 11.35

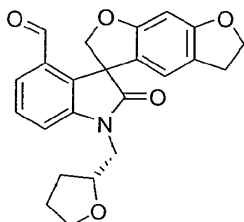
Síntesis de 2'-oxo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-4'-carbonitrilo



A una solución agitada de 4'-bromo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,20 g, 0,45 mmol), potasio hexacianoferrate(II) trihidrato (0,04 g, 0,1 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (5 mL) se agregó acetato de palladio(II) (0,01 g, 0,04 mmol) seguido de la adición de carbonato de sodio (0,10 g, 0,9 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C durante 18 h. La mezcla se filtró a través una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos, 1/2) para proporcionar 2'-oxo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-4'-carbonitrilo (0,03 g, 16%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7.25 (m, 3H), 6,46-6,38 (m, 2H), 4,98-4,88 (m, 2H), 4,53 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,28-4,15 (m, 1 H), 4,03-3,62 (m, 4H), 2,98 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,74-1,59 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 389,0 (M + 1).

EJEMPLO 11.36

Síntesis de 2'-oxo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-4'-carbaldehído

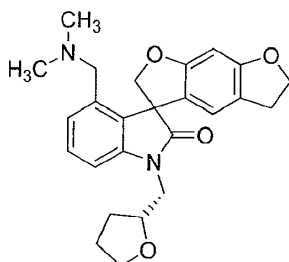


A una solución agitada de 4'-bromo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,80 g, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro se agregó terc-butillitio (2,7 mL 1.7M en pentano, 4,5 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 min, seguido por la adición de *N,N*-dimetilformamida (1,4 mL, 18,1 mmol). La mezcla se mantuvo a -78 °C durante 30 min antes de inactivarse con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos, 1/2) para proporcionar 2'-oxo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-

ilmetil]-1',2',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-4'-carbaldehído (0,19 g, 26%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9,94 (s, 1H), 7,56 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1 H), 7,45 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1 H), 7,39-7,33 (m, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,98 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,86 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,51 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,31-4,19 (m, 1 H), 4,05-3,66 (m, 4H), 3,04-2,85 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 392,0 (M + 1).

EJEMPLO 11.37

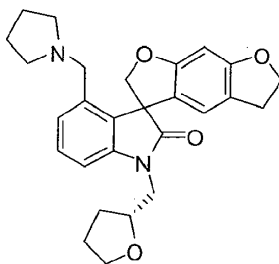
Síntesis de 4'-[(dimetilamino)metil]-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona



- 10 A una solución agitada de 2'-oxo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-4'-carbaldehído (0,10 g, 0,26 mmol) y dimetilamina (0,19 mL, 0,38 mmol) en dicloroetano se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,10 g, 0,46 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y se desactivó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (metanol/acetato de etilo, 5/100) para proporcionar 4'-[(dimetilamino)metil]-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (0,05 g, 46%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,20 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,98 (t, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 6,45-6,39 (m, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,07 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1 H), 4,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,52 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 4,33-4,21 (m, 1 H), 3,98-3,62 (m, 4H), 3,33 (dd, $J = 13,2, 3,3$ Hz, 1 H), 3,03-2,88 (m, 2H), 2,80 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,09-1,63 (m, 10H); MS (ES+) m/z 421,0 (M + 1).

EJEMPLO 11.38

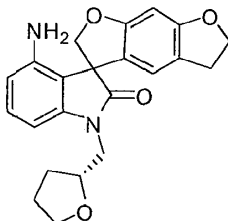
Síntesis de 4'-(pirrolidin-1-ilmetil)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.37 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando pirrolidina en lugar de dimetilamina, se obtuvo 4'-(pirrolidin-1-ilmetil)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (75%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,20 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,98 (dd, $J = 7,0, 7,0$ Hz, 1 H), 6,45-6,39 (m, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,10 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1 H), 4,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,51 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 4,32-4,20 (m, 1 H), 3,98-3,62 (m, 4H), 3,58 (dd, $J = 13,2, 3,3$ Hz, 1 H), 3,03-2,89 (m, 3H), 2,40-1,59 (m, 12H); MS (ES+) m/z 447,1 (M + 1).

EJEMPLO 11.39

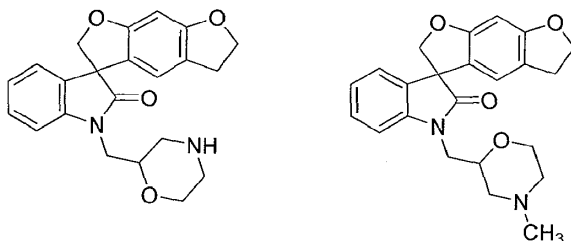
Síntesis de 4'-amino-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 A una solución agitada de 4'-bromo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,20 g, 0,45 mmol), benzofenona imina (0,11 mL, 0,68 mmol) y *rac*-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (0,10 g, 0,16 mmol) en tolueno (5 mL) se agregó tris(dibencilidanoacetona) dipaladio(0) (0,05 g, 0,05 mmol) seguido por la adición de terc-butoxida de sodio (0,09 g, 0,9 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h, se filtró a través una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío, y El residuo que se obtuvo se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL). Se agregó solución de hidrocloreto (2 mL de 2M solución) a la mezcla anterior. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo, 1/2) para proporcionar 4'-amino-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,07 g, 46%) como un sólido incoloro: p.f. 190-192 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (dd, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1 H), 6,60 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 6,48 (dd, *J* = 7,8, 3,0 Hz, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 6,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 4,80 (s, 2H), 4,52 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,33-4,22 (m, 1 H), 3,94-3,62 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,99 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,08-1,80 (m, 3H), 1,78-1,64 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 378,8 (M + 1).

EJEMPLO 11.40 Y EJEMPLO 11.41

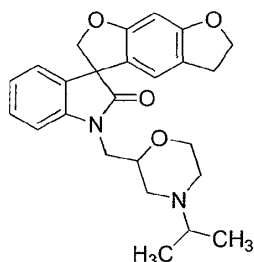
- 20 Síntesis de 1'-[(morfolin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona y 1'-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- Se suspendió 1'-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,19 g, 0,41 mmol) en metanol (20 mL) y acetato de etilo (20 mL) en a steel bomb, posteriormente hidróxido paladio 20% sobre carbono (0,03 g, 0,04 mmol) se agregó. Se realizó hidrogenación a 120 psi en la bomba de acero durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/metanol/amoníaco, 10:1:0.1) para proporcionar 1'-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,015 g, 10 %) como una espuma incolora como la primera fracción: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,25 (m, 1H), 7,17-6,99 (m, 3H), 6,48 (s, 0,5H), 6,44 (s, 0,5H), 6,39 (s, 1 H), 4,94-4,88 (m, 1 H), 4,69-4,63 (m, 1 H), 4,52 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,00-3,55 (m, 5H), 2,97 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 2,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 2,26 (s, 3H), 2,18-1,88 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 178,0, 161,8, 161,7, 161,2, 161,18, 142,7, 142,67, 132,7, 132,6, 128,7, 128,6), 123,7, 123,6, 123,3, 123,2, 120,4, 120,3, 119,8, 119,7, 118,9, 118,8, 109,6, 109,4, 93,2, 93,16, 80,5, 80,4, 73,7, 73,6, 72,3, 66,8, 66,6, 58,3 58,0, 57,6, 54,7, 54,6, 46,4, 46,3, 43,2, 43,17, 29,0; MS (ES+) *m/z* 393,0 (M + 1), y 1'-[(morfolin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,04 g, 26%) como una espuma incolora como la segunda fracción: MS (ES+) *m/z* 379,0 (M + 1).

EJEMPLO 11.42

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

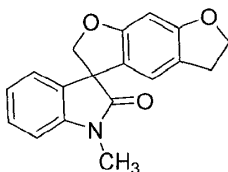


5 A una solución de acetona (0,04 mL, 0,53 mmol) en dicloroetano (5 mL) se agregó 1'-(morfolin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,04 g, 0,11 mmol) y triacetoxihidrobórato de sodio (0,11 g, 0,53 mmol), posteriormente la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio (15/1/0.1) para proporcionar 1'-[[4-(1-metiletil)morfolin-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,02 g, 54%) como una espuma incolora; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,25 (m, 1 H), 7,18-7,04 (m, 3H), 6,50 (s, 0,5H), 6,44 (s, 0,5H), 6,41 (s, 1 H), 4,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,53 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,00-3,55 (m, 5H), 2,97 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,85-2,55 (m, 3H), 2,37-2,03 (m, 2H), 1,05-0,98 (m, 6H); MS (ES+) *m/z* 421,0 (M + 1).

10

EJEMPLO 11.43

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



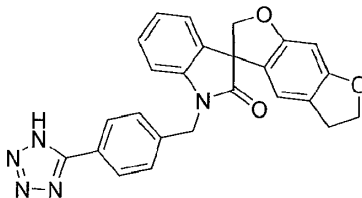
15 A una solución agitada de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,06 g, 0,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (10 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,20 g, 0,50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 min, y yodometano (0,14 g, 1,0 mmol) se agregó en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y posteriormente se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 0% a 30%) para proporcionar 1'-metil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,06 g, 88%); p.f. 187-190 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 57,32 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,06 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 4,79 (ABq, 2H), 4,52 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,98 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 161,6, 161,1, 142,9, 132,7, 128,6, 123,6, 123,2, 120,0, 119,7, 118,8, 108,1, 93,0, 80,4, 72,2, 57,6, 28,9, 26,6; MS (ES+) *m/z* 294,1 (M + 1).

20

25

EJEMPLO 11.44

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



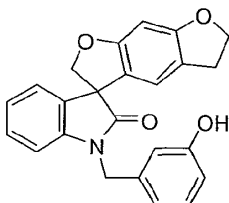
30 Un recipiente de fondo redondo se cargó con 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzonitrilo (0,50 g, 1,27 mmol), sodio azida (0,21 g, 3,17 mmol), e hidrocloreto de trietilamina (0,45 g, 3,17 mmol) en tolueno (20 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo argón for 24 h. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el producto se extrajo con agua. 36% ácido clorhídrico se agregó por goteo a la capa acuosa. El sólido se filtró y se secó bajo presión reducida para proporcionar 1'-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)encil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,38 g, 58%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,05-6,94 (m, 2H), 6,47 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 5,01 (ABq, 2H), 4,79 (ABq, 2H), 4,53-4,38 (m, 2H), 3,03-2,82 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD)

35

δ 177,6, 161,6, 161,2, 142,5, 140,1, 132,6, 129,1, 128,6, 127,9, 124,2, 123,6, 120,8, 120,4, 119,4, 109,8, 92,9, 80,3, 72,5, 57,4, 43,3, 28,8; MS (ES+) m/z 437,9 (M + 1).

EJEMPLO 11.45

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



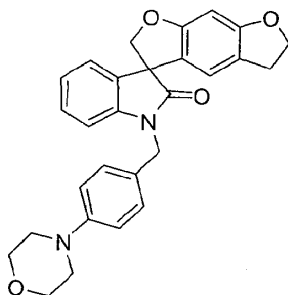
5

Una mezcla de 1'-[3-(benciloxi)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,30 g, 2,7 mmol) y se hidrogenizó paladio 10% p. sobre carbono (0,25 g) en metanol seco (14 mL) a temperatura ambiente bajo un balón de presión durante 16 h. La mezcla se filtró a través una almohadilla de celite y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo de 2:1 a 1:1) para proporcionar 1'-(3-hidroxibencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,97 g, 93%) como un sólido incoloro: p.f. 225-227 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,48 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,81-6,76 (m, 1H), 6,72-6,69 (m, 1 H), 6,68-6,63 (m, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 4,85 (ABq, 2H), 4,79 (ABq, 2H), 4,55-4,46 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,0, 161,1, 160,6, 157,6, 142,2, 137,6, 132,0, 129,7, 128,6, 123,6, 123,0, 120,4, 119,9, 118,9, 117,7, 114,4, 113,6, 109,4, 92,5, 79,8, 72,1, 56,9, 42,9, 28,3; MS (ES+) m/z 386,0 (M + 1).

15

EJEMPLO 11.46

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



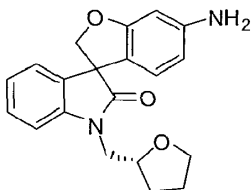
20

Una suspensión de 1'-(4-bromobencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,45 g, 1,0 mmol), morfolina (0,26 g, 3,0 mmol), diciclohexiloxalilhidrazida (0,14 g, 0,5 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,34 g, 1 mmol), cobre (II) oxida (0,05 g, 0,6 mmol) y carbonato de cesio (0,65 g, 2,0 mmol) se calentó en el reactor de microondas a 130 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se sometió a cromatografía en columna con diclorometano-metanol (100:1 - 10:1) para proporcionar 1'-(4-morfolin-4-ilbencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,35-6,74 (m, 8H), (0,09 g, 19%), 6,45 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,87 (ABq, 2H), 4,81 (ABq, 2H), 4,52 (t, J = 8,7, 8,7 Hz, 2H), 4,01-3,74 (m, 4H), 3,25-3,07 (m, 4H), 3,05-2,90 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,8, 161,8, 161,3, 142,1, 132,8, 128,6 (2C), 123,8, 123,3, 120,2, 119,9, 118,9, 116,0, 109,3, 93,2, 80,6, 72,3, 66,6, 57,7, 49,4, 43,6, 29,0; MS (ES+) m/z 454,87 (M + 1).

25

EJEMPLO 11.47

30 Síntesis de 6-amino-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

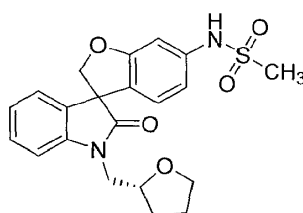


A una solución agitada de 6-bromo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,65 g, 4,1 mmol), benzofenona imina (0,90 g, 4,92 mmol), *tris*(dibencilidanoacetona)dipaladio(0) (0,46 g, 0,51 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (0,96 g, 1,6 mmol) en tolueno (50,0 mL) se agregó terc-butoxida de sodio (0,55 g,

5,8 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (75 mL), se filtró a través de celite y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (150 mL) y ácido clorhídrico 3M (15 mL). La solución se diluyó en acetato de etilo (250 mL), y se ajustó a básica con NaOH 5M. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 100 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 15% a 50%) para proporcionar 6-amino-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,84 g, 61%) como un sólido incoloro: p.f. 71-74 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mezcla de diastereómeros) δ 7,29-7,22 (m, 1H), 7,14-6,95 (m, 3H), 6,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,10 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1 H), 4,75 (ABq, 2H), 4,31-4,19 (m, 1H), 3,99-3,61 (m, 6H), 2,08-1,80 (m, 3H), 1,77-1,61 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, mezcla de diastereómeros) δ 178,3 (2), 162,1, 148,4, 142,9 (2), 132,7 (2), 128,6 (2), 123,7, 123,6 (2), 123,2 (2), 118,8 (2), 109,4 (2), 108,4, 97,2, 80,3 (2), 68,2 (2), 57,6 (2), 44,5 (2), 29,1 (2), 25,6 (2); MS (ES+) *m/z* 337,0 (M + 1).

EJEMPLO 11.48

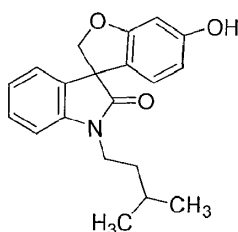
Síntesis de *N*-[2'-oxo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il]metanosulfonamida



A una solución agitada de 6-amino-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,20 g, 0,6 mmol), trietilamina (0,09 g, 0,9 mmol) en diclorometano se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,07 g, 0,6 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 4 h, posteriormente se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 50% a 75%) para proporcionar *N*-[2'-oxo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il]metanosulfonamida (0,15 g, 61%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 7,75 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1 H), 7,13-6,97 (m, 3H), 6,75 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,59-6,42 (m, 2H), 4,93 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,38-4,20 (m, 1 H), 3,99-3,64 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,16-1,77 (m, 3H), 1,77-1,61 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 178,2 (2), 161,7 (2), 142,8 (2), 138,9, 131,9 (2), 129,0 (2), 125,0 (2), 124,0 (2), 123,7 (2), 113,1 (2), 109,8 (2), 102,5 (2), 80,3 (2), 68,2 (2), 57,7 (2), 44,7 (2), 39,2, 25,6 (2); MS (ES+) *m/z* 415,0 (M + 1).

EJEMPLO 11.49

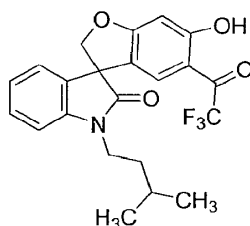
Síntesis de 6-hidroxi-1'-[(3-metilbutil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



Una suspensión de 6-(benciloxi)-1'-[(3-metilbutil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (7,80 g, 18,86 mmol) y paladio 10% sobre carbono (2,00 g, 1,88 mmol) en metanol (150 mL) se hidrogenizó durante 54 h. La mezcla se filtró a través una almohadilla de celite, el filtrado se concentró al vacío, y el residuo se cristalizó a partir de éter dietílico para proporcionar 6-hidroxi-1'-[(3-metilbutil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (5,20 g, 85%) como un sólido incoloro: p.f. 101-103 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,27 (m, 1H), 7,16-7,14(m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1 H), 6,40-6,38 (m, 1 H), 6,20-6,12 (m, 2H), 4,77 (AB, 2H), 3,86-3,70 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H); MS (ES+) *m/z* 324,3 (M + 1).

EJEMPLO 11.50

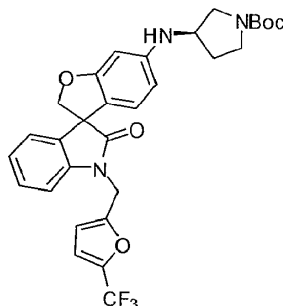
Síntesis de 6-hidroxi-1'-(3-metilbutil)-5-(trifluoroacetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 A una solución agitada de 6-hidroxi-1'-(3-metilbutil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,00 g, 3,10 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se agregó cloruro de isopropilmagnesio (1,6 mL, 2,0M tetrahidronfuran solución, 3,20 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h, posteriormente se agregó trifluoroanhidruo acético (0,8 mL, 5,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 52 h, se desactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se agitó durante 30 min. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente: 10% a 30%) para proporcionar 6-hidroxi-1'-(3-metilbutil)-5-(trifluoroacetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,12 g, 9%): p.f. 87-88 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11,78 (s, 1 H), 7,38-7,32 (m, 1 H), 7,14-7,03 (m, 3H), 7,07-7,02 (m, 1 H), 6,94-6,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,90 (ABq, 2H), 3,95-3,86 (m, 1 H), 3,71-3,62 (m, 1 H), 1,66-1,59 (m, 3H), 0,98 (d, J = 6,0 Hz, 6H); MS (ES+) m/z 420,1 (M + 1).

15 EJEMPLO 11.51

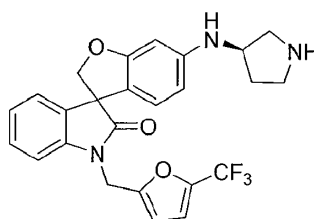
Síntesis de (3R)-3-[(2'-oxo-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



20 A una solución agitada de 6-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,80 g, 1,73 mmol), (R)-1-Boc-3-aminopirrolidina (0,48 g, 2,59 mmol) y (2-bifenil)di-terc-butilfosfina (0,08 g, 0,28 mmol) en tolueno (15 mL) se agregó acetato de paladio(II) (0,09 g, 0,14 mmol) seguido por la adición de terc-butoxida de sodio (0,42 g, 4,3 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se filtró a través una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano;1/2) para proporcionar (3R)-3-[(2'-oxo-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,47 g, 48%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,24 (m, 1H), 7,17 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,76-6,69 (m, 1 H), 6,45 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,36 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,19 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,02 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1 H), 5,05 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 4,95-4,81 (m, 2H), 4,65 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,00-3,90 (m, 1 H), 3,88-3,76 (m, 1H), 3,73-3,57 (m, 1 H), 3,52-3,34 (m, 2H), 3,30-3,11 (m, 1 H), 2,23-2,06 (m, 1 H), 1,96-1,77 (m, 1 H), 1,45 (s, 9H); MS (ES+) m/z 570,2 (M + 1).

EJEMPLO 11.52

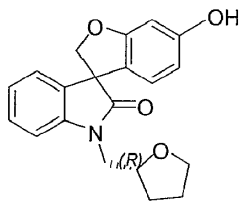
Síntesis de 6-[(3R)-pirrolidina-3-ilamino]-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución agitada de (3R)-3-[(2'-oxo-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il)amino]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,22 g, 0,47 mmol) en metanol (10 mL) se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (2 mL, 8,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente y excess cloruro de hidrógeno se eliminaron al vacío. El residuo se trató con metanol y éter dietílico to de un sólido. Se obtuvo 6-[(3R)-Pirrolidin-3-ilamino]-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona a través del filtrado (0,12 g, 47%) como un sólido incoloro: p.f. 122-125 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (dd, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1 H), 7,26-7,13 (m, 3H), 7,05-6,99 (m, 1 H), 6,68 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 6,58-6,47 (m, 2H), 6,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 5,24 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,31-4,24 (m, 1 H), 3,67-3,42 (m, 4H), 2,53-2,35 (m, 1 H), 2,27-2,11 (m, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 178,1, 162,3 (m), 152,8, 141,5, 132,2, 128,7, 123,7, 123,6, 123,4, 120,8, 117,3, 112,8 (m), 109,5, 109,1, 79,8, 57,7, 54,2 (m), 49,4, 44,3, 36,3, 29,5; MS (ES+) *m/z* 470,2 (M + 1).

EJEMPLO 11.53

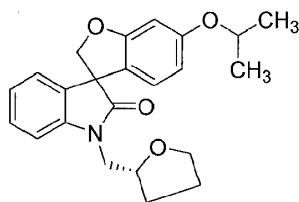
Síntesis de 6-hidroxi-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución de 1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-6-[[tris(1-metiletil)silil]oxi]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,69 g, 3,43 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 mL) bajo nitrógeno se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1M en tetrahidrofurano, 10 mL, 10 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (25 mL), se lavó con agua (2 × 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con 40% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 6-hidroxi-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,00 g, 86%) como un sólido incoloro: p.f. 72-74 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,18-7,01 (m, 3H), 6,80-6,67 (br., 1 H), 6,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,24 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6,17-6,09 (m, 1 H), 4,96-4,90 (m, 1 H), 4,69-4,63 (m, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,00-3,71 (m, 4H), 2,12-1,61 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 338,1 (M+1).

EJEMPLO 11.54

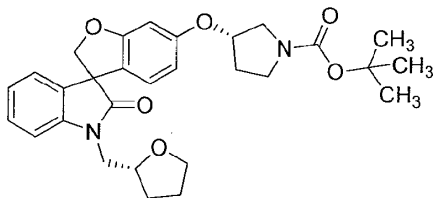
Síntesis de 6-(1-metiletoxi)-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución agitada de trifenilfosfina (0,23 g, 0,89 mmol) en anhidro tetrahidronfuran (200 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se agregaron azodicarboxilato de dietilo (0,14 mL, 0,89 mmol), isopropanol (0,23 mL, 2,97 mmol) y 6-hidroxi-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,20 g, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y posteriormente la reacción se inactivó con cloruro de amonio solución. El solvente se eliminó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL), que se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con 25% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 6-(1-metiletoxi)-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,19 g, 85%) como un líquido incoloro; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,25 (m, 1H), 7,16-6,99 (m, 3H), 6,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,50 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 6,33 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 4,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,53-4,43 (m, 1 H), 4,33-4,23 (m, 1 H), 4,00-3,66 (m, 4H), 2,10-1,66 (m, 4H), 1,31 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H); MS (ES+) *m/z* 380,0 (M + 1), 402,0 (M + 23).

EJEMPLO 11.55

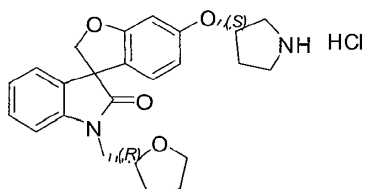
Síntesis de (3S)-3-({2'-oxo-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il}oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.54 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (*R*)-de terc-butilo 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato en lugar de isopropanol, se obtuvo (3S)-3-({2'-oxo-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il}oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (75%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7.26 (m, 1 H), 7,17-7.00 (m, 3H), 6,64-6,57 (m, 1 H), 6,50-6,45 (m, 1 H), 6,35-6,28 (m, 1 H), 4,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,85-4,78 (m, 1H), 4,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,00-3,40 (m, 8H), 2,22-1,65 (m, 6H), 1,47 (s, 9H); MS (ES+) m/z 529,1 (M + 23).

EJEMPLO 11.56

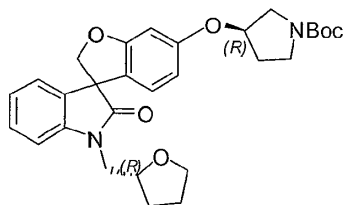
Síntesis de hidrocloreto de 6-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 A una solución agitada de (3S)-3-({2'-oxo-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il}oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,33 g, 0,65 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (4 mL, 16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, posteriormente anhídrido éter dietílico (20 mL) se agregó. El sólido blanco se precipitó out, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para proporcionar 6-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona Hidrocloreto de (0,24 g, 82%) como un sólido incoloro: p.f. 119-121 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,38-7.03 (m, 4H), 6,68-6,59 (m, 2H), 6,48-6,41 (m, 1H), 5,20-5.14 (m, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,73 (d, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 4,37-4,24 (m, 1H), 4,00-3,38 (m, 8H), 2,36-1,66 (m, 6H); MS (ES+) m/z 407,1 (M + 1).

EJEMPLO 11.57

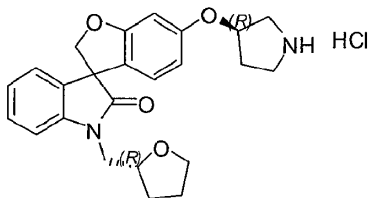
- 25 Síntesis de (3R)-3-({2'-oxo-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il}oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.54 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-terc-butilo en lugar de isopropanol, se obtuvo (3R)-3-({2'-oxo-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il}oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (80%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7.26 (m, 1H), 7,16-7.00 (m, 3H), 6,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 6,32 (d, $J = 8,4$, 2,1 Hz, 1 H), 4,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,85-4,78 (m, 1 H), 4,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,33-4,22 (m, 1 H), 4,00-3,39 (m, 8H), 2,23-1,65 (m, 6H), 1,47 (s, 9H); MS (ES+) m/z 529,1 (M + 23).

EJEMPLO 11.58

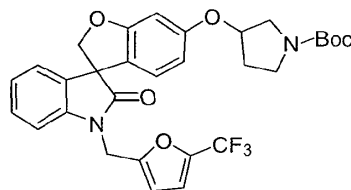
Síntesis de hidrocloreto de 6-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.56 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (3R)-3-({2'-oxo-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il}oxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de de terc-butilo (3S)-3-({2'-oxo-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il}oxi)pirrolidina-1-carboxilato, se obtuvo hidrocloreto de 6-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (87%) como un sólido incoloro: p.f. 120-130 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,38-7,04 (m, 4H), 6,68-6,59 (m, 2H), 6,48-6,41 (m, 1H), 5,20-5,14 (m, 1 H), 4,92-4,85 (m, 1 H), 4,73-4,70 (m, 1 H), 4,36-4,24 (m, 1 H), 3,99-3,38 (m, 8H), 2,36-1,66 (m, 6H); MS (ES+) *m/z* 407,1 (M + 1).

EJEMPLO 11.59

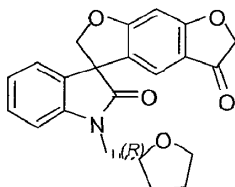
- 15 Síntesis de 3-[(2'-oxo-1'-[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il]oxi]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 20 A una solución agitada de 3-[(2'-oxo-1'-[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il]oxi]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,19 g, 0,45 mol) en *N,N*-dimetil formamida (10 mL) se agregó hidruro de sodio (0,02 g, 0,54 mmol) lentamente a 0 °C. Después de 30 min, 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)furan (0,12 g, 0,54 mmol) se agregó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y posteriormente se desactivó con cloruro de amonio saturado (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna (acetato de etilo/hexanos, 1/2) para proporcionar 3-[(2'-oxo-1'-[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il]oxi]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,14 g, 55%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,76-6,70 (m, 1 H), 6,54 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,40-6,35 (m, 1 H), 6,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 5,06 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 4,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,86 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,64-3,37 (m, 4H), 2,22-1,96 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 593,2 (M + 23).

EJEMPLO 11.60

- 30 Síntesis de 1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2',5'(1'H,6H)-diona

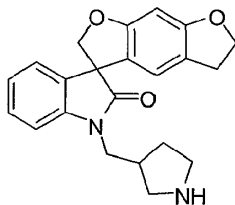


- 35 A una solución de ácido (2'-oxo-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il]oxi)acético (0,42 g, 1,06 mmol) en benceno se agregaron oxaly cloruro (0,28 mL, 3,18 mmol) y una gota de *N,N*-dimetil formamida, posteriormente la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se secó sobre alto vacío pump. El residuo se volvió a disolver en diclorometano anhidro (30 mL), y posteriormente se agregó tricloruro de aluminio (0,21 g, 1,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y posteriormente reflujoed for 2 h. La reacción se inactivó by saturated amonio cloruro, y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida con 50% de acetato de etilo en hexanos

para proporcionar 1'-[(2*R*)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]espiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2',5-(1'*H*,6*H*)-diona (0,28 g, 69%) como un sólido incoloro: p.f. 142-144 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,29 (m, 1 H), 7,16-7,00 (m, 4H), 6,64-6,60 (m, 1H), 5,08 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,85-4,80 (m, 1 H), 4,61 (s, 2H), 4,31-4,19 (m, 1H), 3,98-3,68 (m, 4H), 2,11-1,84 (m, 3H), 1,76-1,62 (m, 1H); MS (ES+) *m/z* 377,9 (M + 1), 399,9 (M + 23).

5 EJEMPLO 11.61

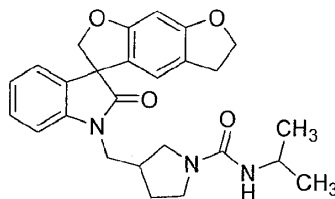
Síntesis de 1'-(pirrolidin-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.5 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, tetrahydrofurano en lugar de diclorometano, se obtuvo 1'-(pirrolidin-3-ilmetil)-5,6-
15 dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (66%) como un sólido incoloro: p.f. 85-95 °C (diclorometano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 7,309 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 0,5 Hz), 7,305 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 0,5H), 7,180 (*d*, *J* = 7,5, Hz, 0,5H), 7,177 (*d*, *J* = 7,5 Hz, 0,5H), 7,063 (dd, *J* = 7,5, 0,6 Hz, 0,5H), 7,060 (dd, *J* = 7,5, 0,6 Hz, 0,5H), 6,96 (*d*, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,452 (s, 0,5H), 6,450 (s, 0,5H), 6,41 (s, 1 H), 4,92 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 0,5H), 4,91 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 0,5H), 4,67 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 0,5H), 4,66 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 0,5H), 4,54 (*t*, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,85 (dd, *J* = 14,1, 8,7 Hz, 0,5H), 3,83 (dd, *J* = 13,8, 7,8 Hz, 0,5H), 3,67 (dd, *J* = 13,8, 7,5 Hz, 0,5H), 3,65 (dd, *J* = 13,9, 6,8 Hz, 0,5H), 3,18-2,92 (m, 4H), 2,84-2,65 (m, 2H), 2,55-2,36 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 178,2, 161,9, 161,4, 142,41, 142,38, 132,9, 128,9, 124,1, 123,5, 120,3, 120,2, 120,1, 120,0, 118,8, 108,7, 93,3, 80,7, 72,48, 72,47, 57,8, 50,4, 46,30, 46,25, 43,41, 43,39, 37,8, 29,91, 29,86, 29,13; MS (ES+) *m/z* 363,3 (M + 1).

EJEMPLO 11.62

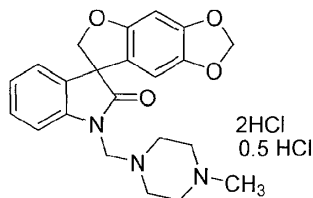
Síntesis de *N*-(1-metiletil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-idol]-1'(2'*H*)-il)metil]pirrolidina-1-carboxamida



25 A una solución de 1'-(pirrolidin-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,24 g, 0,65 mmol) y trietilamina (0,15 mL, 1,1 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó isocianato de isopropilo (0,10 mL, 1,0 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 35 min. La reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado (40 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). La solución orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna con diclorometano/éter dietílico (2/1) proporcionó *N*-(1-metiletil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]pirrolidina-1-carboxamida (0,24 g, 81%) como un sólido incoloro: p.f. 107-115 °C (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 7,31 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 0,5H), 7,30 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 0,5H), 7,18 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,07 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,90 (*d*, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,912 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 0,5H), 4,906 (*d*, *J* = 8,9 Hz, 0,5H), 4,67 (*d*, *J* = 8,9 Hz, 0,5H), 4,66 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 0,5H), 4,53 (*t*, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,03-3,44 (m, 6H), 3,35-3,17 (m, 2H), 3,00 (*t*, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,77 (septet, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 1H), 1,15 (*d*, *J* = 5,7 Hz, 3H), 1,14 (*d*, *J* = 6,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 178,33, 178,26, 162,0, 161,4, 156,3, 142,41, 142,36, 132,80, 132,75, 129,0, 124,25, 124,23, 123,6, 120,16, 120,10, 120,07, 118,9, 118,8, 108,4, 93,39, 93,36, 80,8, 72,5, 57,8, 49,2, 44,7, 44,6, 42,6, 42,5, 42,43, 42,40, 37,7, 37,5, 29,35, 29,32, 29,1, 23,7; MS (ES+) *m/z* 448,2 (M + 1).

EJEMPLO 11.63

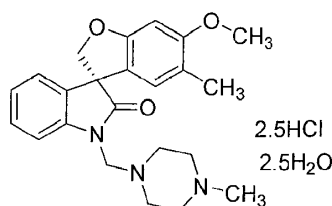
Síntesis de hidrógeno cloruro de 1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 A una solución agitada de espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,0 g, 3,6 mmol), *N*-metilpiperazina (3,6 g, 36,0 mmol) y formaldehído (solución 37% p en agua, 2,9 mL, 36,0 mmol) en metanol se sometió a reflujo durante 20 h. La solución se concentró al vacío a sequedad y se recrystalizó a apartir de éter en hexanos para proporcionar la base libre de 1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona como un sólido anaranjado pálido (1,15 g, 81%). A una solución de 1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,50 g, 12,7 mmol) en metanol (5 mL) se agregó ácido metanol clorhídrico saturado (10 mL). El precipitado que se formó se filtró y se secó al vacío para proporcionar 1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona cloruro de hidrógeno (0,65 g, cuantitativo) como un sólido incoloro: p.f. > 175 °C (dec.); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,59 (br s, 1 H), 9,43 (br s, 1 H), 7,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,31 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7,06 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 5,89 (s, 2H), 4,86-4,73 (m, 3H), 4,61 (d, *J* = 9,5 Hz, 1 H), 3,54-3,28 (m, 4H), 3,27-2,94 (m, 4H), 2,71 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 394,0 (*M* + 1). Anal. calculada para C₂₀H₂₃N₃O₄·2HCl·0,5H₂O: C, 55,59; H, 5,51; N, 8,84; Encontrados: C, 55,47; H, 5,43; N, 8,78.

EJEMPLO 11.64

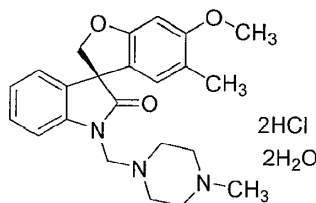
- 20 Síntesis de hidrógeno cloruro de (3*S*)-6-metoxi-5-metil-1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Se sometió a reflujo una solución agitada de (3*S*)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,50 g, 1,8 mmol), *N*-metilpiperazina (1,80 g, 17,8 mmol) y formaldehído (solución 37% p en agua, 1,45 mL, 17,8 mmol) en metanol durante 3 h. La solución se concentró al vacío a sequedad y se disolvió en metanol (5 mL) y ácido metanol clorhídrico saturado (25 mL) y el producto se precipitó con la adición de NaOH 5M (15 mL). El sólido se filtró y se secó al aire para proporcionar (3*S*)-6-metoxi-5-metil-1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,65 g, 93%). A una solución agitada del producto anterior (0,20 g) en metanol (1 mL) se agregó ácido metanol clorhídrico saturado (2 mL). La solución se agitó durante 20 min, posteriormente se agregó éter dietílico (25 mL) y la suspensión se filtró y se secó al aire para proporcionar hidrógeno cloruro de (3*S*)-6-metoxi-5-metil-1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,19 g, 71%) como un sólido incoloro: p.f. > 200 °C (dec.); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (s, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,33 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 7,17-7,03 (m, 2H), 6,69 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 4,89-4,70 (m, 2H), 4,65 (d, *J* = 9,40 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3H), 3,52-2,91 (m, 5H), 2,72 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 394,0 (*M* + 1); Anal. calculada para C₂₃H₂₇N₃O₃·2,5HCl·2,5H₂O: C, 52,15; H, 6,57; N, 7,93; Encontrados: C, 52,07; H, 6,32; N, 8,50.

EJEMPLO 11.65

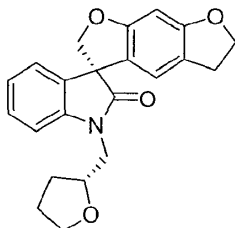
Síntesis de cloruro de (3*R*)-6-metoxi-5-metil-1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona hidrógeno



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.64 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (3*R*)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de (3*S*)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo (3*R*)-6-metoxi-5-metil-1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona cloruro de hidrógeno (27%) como un sólido incoloro: p.f. >200 °C (dec.); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,49 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15-6,99 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,87-4,67 (m, 2H), 4,62 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,51-2,86 (m, 5H), 2,69 (s, 3H), 1,95 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 393,99 (M + 1); Anal. calculada para C₂₃H₂₇N₃O₃·2HCl·2H₂O: C, 54,98; H, 6,62; N, 8,36; Encontrados: C, 54,92; H, 6,33; N, 8,32.

EJEMPLO 11.66

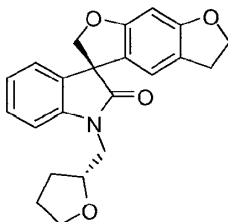
- 10 Síntesis de (3*S*)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 Se resolvió 1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en columna HPLC IA chiral semi-prep con terc-butilmetil éter 99% y acetonitrilo 1% para proporcionar (3*S*)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (66%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-6,97 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,77 (ABq, 2H), 4,50 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,32-4,21 (m, 1H), 3,92-3,68 (m, 4H), 2,96 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,10-1,64 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,2, 161,7, 161,2, 142,8, 132,7, 128,6, 123,6, 123,2, 120,4, 119,8, 118,9, 109,5, 93,1, 80,7, 76,8, 72,3, 68,1, 57,6, 44,5, 29,0, 29,0, 25,6; MS (ES+) *m/z* 363,8 (M + 1).

EJEMPLO 11.67

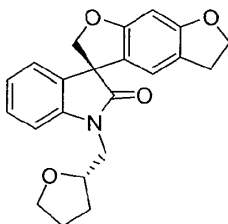
- 20 Síntesis de (3*R*)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 25 Se resolvió 1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en columna HPLC IA chiral semi-prep con terc-butilmetil éter (99%) y acetonitrilo (1%) para proporcionar (3*R*)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (66%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-6,98 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,78 (Abq, 2H), 4,51 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,31-4,21 (m, 1H), 3,99-3,63 (m, 4H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,10-1,62 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 161,7, 161,2, 142,8, 132,6, 128,6, 123,6, 123,2, 120,3, 119,8, 118,8, 109,4, 93,1, 80,6, 76,9, 72,3, 68,2, 57,6, 44,6, 29,2, 29,0, 25,5; MS (ES+) *m/z* 363,8 (M + 1).

EJEMPLO 11.68

- 30 Síntesis de (3*R*)-1'-[(2*S*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

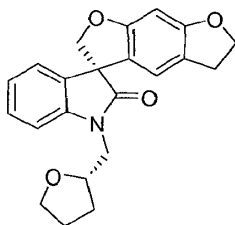


- 35 Se resolvió 1'-[(2*S*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en columna HPLC IA chiral semi-prep con terc-butilmetil éter (100%) para proporcionar (3*R*)-1'-[(2*S*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (64%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-6,98 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,77 (ABq, 2H), 4,51 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,31-4,21 (m, 1H), 3,98-3,64 (m,

4H), 3,05-2,88 (m, 2H), 2,09-1,64 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,2, 161,7, 161,2, 142,8, 132,6, 128,6, 123,6, 123,2, 120,3, 119,8, 118,8, 109,4, 93,1, 80,6, 76,9, 72,3, 68,2, 57,6, 44,6, 29,2, 29,0, 25,5; MS (ES+) m/z 363,8 (M + 1).

EJEMPLO 11.69

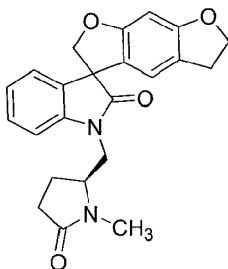
- 5 Síntesis de (3S)-1'-[(2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona



10 1'-[(2S)-Tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona se resolvió en columna HPLC IA chiral semi-prep con terc-butilmetil éter (100%) para proporcionar (3S)-1'-[(2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona (64%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,32-6,97 (m, 4H), 6,48 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,77 (ABq, 2H), 4,51 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,32-4,21 (m, 1H), 3,91-3,68 (m, 4H), 2,97 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,10-1,63 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,3, 161,7, 161,2, 142,8, 132,7, 128,6, 123,6, 123,2, 120,4, 119,8, 118,9, 109,5, 93,1, 80,6, 76,8, 72,3, 68,1, 57,6, 44,5, 29,0, 25,6; MS (ES+) m/z 363,8 (M + 1).

EJEMPLO 11.70

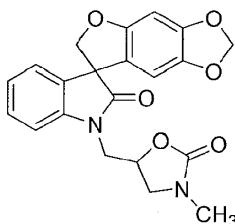
- 15 Síntesis de 1'-[(2S)-1-metil-5-oxopirrolidin-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona



20 A una solución agitada de 1'-[(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona (0,235 g, 0,623 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (10 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,04 g, 1,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 min, y yodometano (0,28 g, 2,0 mmol) se agregó en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y concentrada a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexanos/acetato de etilo; gradient 0% a 30%) para proporcionar 1'-[(2S)-1-metil-5-oxopirrolidin-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona (0,15 g, 62%) como un sólido incoloro: p.f. 72-76 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,09 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 1 H), 6,91 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,46-6,38 (m, 2H), 4,77 (ABq, 2H), 4,53 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,03-3,75 (m, 3H), 3,11-2,83 (m, 5H), 2,61-2,42 (m, 1 H), 2,42-2,27 (m, 1 H), 2,26-2,07 (m, 1 H), 2,03-1,84 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,4, 178,4, 175,1, 175,0, 161,8, 161,3, 161,2, 142,1, 141,9, 132,5, 132,4, 128,9 (2C), 124,3, 124,2, 123,7 (2C), 120,0, 119,9, 119,7, 119,6, 118,6, 118,5, 108,0, 93,2, 80,5, 72,3, 58,1, 58,0, 57,5 (2C), 43,0, 42,9, 29,3, 29,2, 28,9, 28,7 (2C), 22,6 (2C); MS (ES+) m/z 391,1 (M + 1).

EJEMPLO 11.71

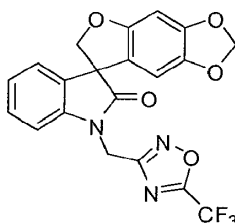
- Síntesis de 1'-[(3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2''(1'*H*)-ona



Una mezcla de 1'-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,32 g, 0,84 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,05 g, 0,16 mmol), hidróxido de sodio acuoso (0,10 g, 2,52 mmol) y sulfato de dimetilo (0,21 g, 1,68 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo (30%) en hexanos para proporcionar 1'-[(3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,13 g, 40%): p.f. 98-102 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,07 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,84 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,74 (ABq, 2H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,82-3,74 (m, 1H), 2,92 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,55-2,40 (m, 1 H), 2,36-2,26 (m, 1 H), 2,20-2,07 (m, 1 H), 1,95-1,85 (m, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,2, 178,1, 175,2, 175,1, 156,1, 156,0, 149,1, 142,5, 142,4, 142,2, 142,0, 132,1, 132,0, 129,2, 124,5, 124,4, 123,9, 123,8, 119,0, 118,9, 108,1, 102,8, 102,7, 101,6, 93,8, 93,7, 80,5, 80,4, 58,2, 58,1, 58,0, 57,9, 43,1, 43,0, 29,3, 29,2, 28,8, 28,7, 22,8, 22,7; MS (ES+) *m/z* 417,3 (M + 1).

EJEMPLO 11.72

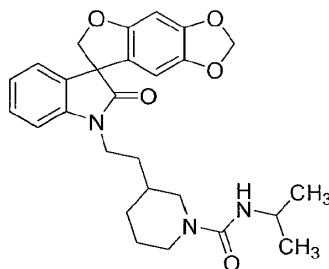
Síntesis de 1'-[[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



A una mezcla de *N*-hidroxi-2-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)etanimidamida (0,53 g, 1,50 mmol) en diclorometano (30 mL) se agregó diisopropiletil amina (3,88 g, 3,00 mmol) y trifluoroanhidruo acético (0,41 g, 1,95 mmol) a 0 °C para proporcionar una solución amarilla transparente. La reacción solución se agitó durante 2 h. La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (3 x 15 mL), salmuera (3 x 15 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (30%) para proporcionar 1'-[[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,47 g, 73%) como un sólido incoloro: p.f. 139-140 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,30 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,05 (ddd, *J* = 7,5, 7,5, 0,8 Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,89 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 5,28 (ABq, 2H), 4,74 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,1, 167,8, 165,5 (d, ²*J*_{CF} = 42 Hz), 155,7, 148,9, 142,2, 141,8, 132,1, 129,3, 124,2, 124,0, 120,2, 116,1 (d, ¹*J*_{CF} = 273 Hz), 109,9, 103,5, 101,9, 93,8, 79,9, 57,9, 35,9; MS (ES+) *m/z* 432,2 (M + 1).

EJEMPLO 11.73

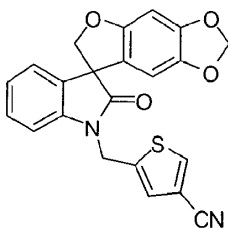
Síntesis de *N*-isopropil-3-[2-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)etil]piperidina-1-carboxamida



A una mezcla de 1'-(2-piperidin-3-ilet)espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,82 g, 2,09 mmol) y diisopropiletilamina (1,08 g, 8,37 mmol) en diclorometano anhidro (25 mL) se agregó isocianato de isopropilo (0,36 g, 4,18 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con metanol en diclorometano (gradiente de 2% a 10%) para proporcionar *N*-isopropil-3-[2-(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)etil]piperidina-1-carboxamida (0,21 g, 21%) como un sólido incoloro: p.f. 206-208 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,34 (ddd, *J* = 7,8, 7,8, 1,0 Hz, 1 H), 7,16 (dd, *J* = 6,4, 6,4 Hz, 2H), 7,05 (dd, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 5,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 5,92 (s, 2H), 4,77 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 3,84-3,60 (m, 5H), 2,66 (t, *J* = 10,7 Hz, 1H), 2,55-2,47 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 1 H), 1,57-1,10 (m, 6H), 1,03 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,6, 156,5, 155,4, 148,2, 142,2, 141,7, 131,9, 128,9, 123,6, 122,9, 119,7, 109,0, 102,8, 101,4, 93,3, 79,8, 57,4, 48,8, 43,9, 41,7, 37,5, 33,0, 30,6, 30,5, 24,4, 22,9, 22,8; MS (ES+) *m/z* 478,5 (M + 1).

EJEMPLO 11.74

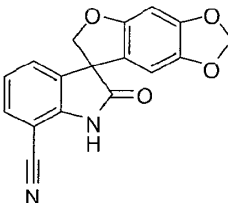
Síntesis de 5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]tiofene-3-carbonitrilo



5 A una mezcla en suspensión de 1'-[(4-bromo-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,456 g, 1,0 mmol) y zinc cianuro (0,117 g, 1,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (5 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfina)palladio (0,04 g, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un equipo de reactor de microondas a 100 W a 133 °C durante 7 min. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (40 mL). El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 10% a 30%) para proporcionar 5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]tiofene-3-carbonitrilo (0,25 g, 62%) como un sólido incoloro: p.f. 207-209 °C (diclorometano/hexano); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,93 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 5,14 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 4,81 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4,69 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,5, 155,4, 148,3, 141,7, 141,5, 141,3, 137,8, 131,5, 128,8, 127,9, 123,7, 123,3, 119,4, 115,1, 109,3, 108,7, 102,8, 101,4, 93,3, 79,7, 57,3, 37,9; MS (ES+) *m/z* 403,2 (M + 1).

EJEMPLO 11.75

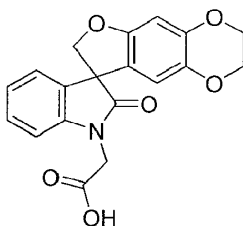
Síntesis de 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo



20 A una mezcla en suspensión de 7'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,44 g, 1,2 mmol) y zinc cianuro (0,28 g, 2,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (12 mL) se agregó *tetrakis*(trifenilfosfina)palladio (0,14 g, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (40 mL). El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 20% a 30%) para proporcionar 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo (0,28 g, 76%) como un sólido incoloro: p.f. 205-207 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,55 (s, 1 H), 7,62 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,93 (dd, *J* = 3,4, 0,8 Hz, 2H), 4,78 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,4, 155,4, 148,3, 145,2, 141,7, 133,8, 131,6, 128,3, 122,5, 118,9, 115,9, 103,2, 101,3, 93,1, 92,6, 79,6, 57,5; MS (ES+) *m/z* 307,3 (M + 1).

EJEMPLO 11.76

30 Síntesis de ácido (2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético

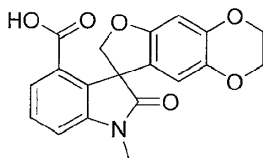


35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.30 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo en lugar de 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo, ácido (2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético se obtuvo (83%): p.f. 193-196 °C (agua); ¹H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,26-7,21 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 6,45 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 4,66 (ABq, 2H), 4,29-4,05 (m, 6H); MS (ES+) m/z 353,7 (M + 1).

EJEMPLO 11.77

Síntesis de ácido 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxílico



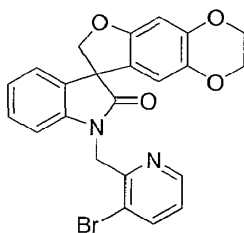
5

A una solución de 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxilato de fenilo (2,00 g, 4,65 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) y agua (10 mL) se agregó hidróxido de monohidrato de litio (1,00 g, 23,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró al vacío. El residuo se neutralizó hasta un pH de 4 - 5 con ácido clorhídrico 10% p/v. El precipitado resultante se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar ácido 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxílico (1,40 g, 85%); p.f. 297-299 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,54-7,43 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,77 (ABq, 2H), 4,12-4,02 (m, 4H), 3,15 (s, 3H); MS (ES+) m/z 376,0 (M + 23).

10

EJEMPLO 11.78

15 Síntesis de 3'-[(3-bromopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona



20

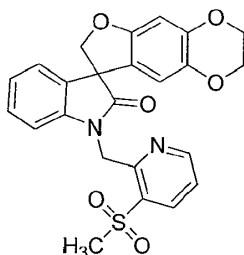
25

Una mezcla de (3-bromopiridin-2-il)metanol (0,100 g, 0,530 mmol) y cloruro de tionilo (0,070 mL, 0,97 mmol) en diclorometano (3 mL) y *N,N*-dimetilformamida (1 gota) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y tetrahidrofurano (5 mL) y *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se agregaron, seguido de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,121 g, 0,41 mmol), carbonato de cesio (0,374 g, 1,15 mmol), y yoduro de potasio (0,038 g, 0,23 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se trituroó secuencialmente con agua y metanol y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna y se eluyó con a gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar 3'-[(3-bromopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona (0,113 g, 59%) como un sólido incoloro: p.f. 217-218 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,41 (d, 1 H, $J = 4,0$ Hz), 8,15 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,13 (ABq, 2H), 4,75 (ABq, 2H), 4,14-4,09 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 177,3, 155,0, 152,6, 148,3, 144,6, 143,3, 141,3, 138,2, 132,4, 129,1, 125,1, 123,9, 123,3, 122,1, 120,2, 112,3, 109,7, 99,0, 79,7, 64,7, 64,1, 57,7, 44,7; MS (ES+) m/z 464,6 (M + 1), 466,6 (M + 1).

30

EJEMPLO 11.79

Síntesis de 3'-[[3-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona



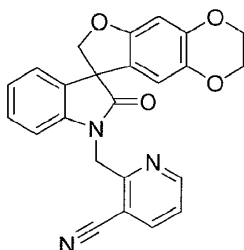
35

Una mezcla de 3'-[(3-bromopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona (0,233 g, 0,50 mmol), sodio metanosulfonato (0,071 g, 0,60 mmol), cobre yoduro (0,010 g, 0,05 mmol), y la sal de sodio de L-prolina (0,014 g, 0,10 mmol) se combinaron en sulfóxido de dimetilo (1 mL) y se calentó a 95 °C durante 48 h, posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de

etilo (50 mL) y se lavó con agua (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró a partir de metanol y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna, y se eluyó con un gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar 3'-[[3-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona (0,103 g, 44%) como un sólido incoloro : p.f. > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 8,69 (d, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 8,35 (dd, *J* = 8,0, 0,5 Hz, 1 H), 7,64 (dd, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 1 H), 7,24 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,50 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,50 (ABq, 2H), 4,76 (ABq, 2H), 4,19-4,12 (m, 4H), 3,52 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,6, 155,0, 153,7, 153,6, 144,6, 143,4, 138,4, 138,2, 135,9, 132,4, 129,1, 124,1, 123,9, 123,3, 122,1, 112,2, 109,8, 99,1, 79,6, 64,7, 64,1, 57,7, 44,2, 42,7; MS (ES+) *m/z* 465,0 (M + 1).

10 EJEMPLO 11.80

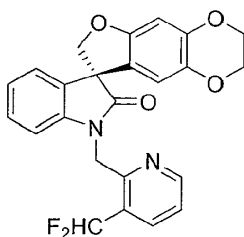
Síntesis de 2-[(2'-oxo-2,2',3,3'-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-3'-il)metil]piridina-3-carbonitrilo



Se combinaron 3'-[[3-Bromopiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona (0,233 g, 0,500 mmol), níquel (II) cloruro hexahidrato (0,113 g, 0,500 mmol), y cianuro de sodio (0,050 g, 1,0 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona (1 mL) y se calentó a 200 °C durante 30 min bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna, y se eluyó con un gradiente de 50% a 75% de acetato de etilo en hexanos, para proporcionar 2-[(2'-oxo-2,2',3,3'-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-3'-il)metil]piridina-3-carbonitrilo (0,593 g, 29%) como un sólido incoloro: p.f. 230-233 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,71 (dd, *J* = 4,8, 1,4 Hz, 1 H), 8,38 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,56 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 7,27-7,15 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (s, 1 H), 5,30 (s, 2H), 4,74 (ABq, 2H), 4,19-4,11 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,3, 158,2, 155,0, 153,1, 144,6, 143,1, 142,1, 138,2, 132,4, 129,1, 124,0, 123,4, 121,9, 116,5, 112,2, 109,8, 108,0, 99,1, 79,8, 64,7, 64,1, 57,7, 44,1; MS (ES+) *m/z* 412,0 (M + 1).

EJEMPLO 11.81

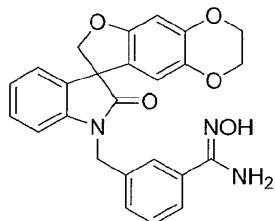
Síntesis de (8S)-1'-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Si siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.78 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (8S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, y 3-(difluorometil)piridin-2-il]metanol Hidrocloruro de en lugar de hidrocloreto de (3-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol, se obtuvo (8S)-1'-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (50%) como un sólido incoloro: p.f. 181-182 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 8,08 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,52-7,50 (m, 1 H), 7,52-7,42 (m, 1 H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,01 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,42 (s, 1H), 5,18 (ABq, 2H), 4,72 (ABq, 2H), 4,19-4,12 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,4, 155,0, 152,9 (t, *J*_{C-F} = 4,3 Hz), 151,4, 144,6, 143,2, 138,2, 135,0 (t, *J*_{C-F} = 7,0 Hz), 132,5, 129,1, 128,0 (t, *J*_{C-F} = 22,6 Hz), 123,9, 123,5, 123,3, 122,0, 113,8 (t, *J*_{C-F} = 236,6 Hz), 112,3, 109,7, 99,1, 79,7, 64,7, 64,1, 57,8, 42,3; MS (ES+) *m/z* 436,9 (M+1).

EJEMPLO 11.82

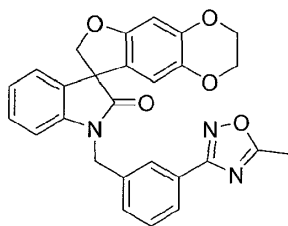
Síntesis de *N*'-hidroxi-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]bencenocarboximidamida



- 5 A una solución de 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzocarbonitrilo (0,40 g, 0,98 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 mL) se agregó hidroxilamina (50% p/p solución en agua, 0,66 mL, 10,7 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 3 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. se agregó agua, lo que provocó que se depositara un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar *N*'-hidroxi-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]bencenocarboximidamida
- 10 (0,40 g, 93%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (br s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,43-7,38 (m, 4H), 7,15-7,11 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,67-6,64 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,33-5,28 (m, 1 H), 4,96-4,58 (m, 3H), 4,19-4,16 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 444,0 (M + 1).

EJEMPLO 11.83

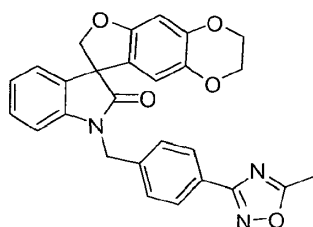
- 15 Síntesis de 1'-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.27 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando *N*'-hidroxi-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]bencenocarboximidamida en lugar de *N*'-hidroxi-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]bencenocarboximidamida, se obtuvo 1'-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (65%) como un sólido incoloro: p.f. 90-95 °C (acetato de etilo/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,89-7,87 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,50 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,15-4,64 (m, 4H), 4,16-4,07 (m, 4H), 2,62 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 177,3, 167,8, 155,2, 144,7, 142,4, 138,4, 137,9, 132,2, 130,8, 130,2, 129,3, 127,2, 126,3, 125,5,
- 25 124,2, 123,7, 121,5, 111,6, 109,9, 99,3, 80,0, 64,7, 64,0, 57,8, 43,1, 12,4; MS (ES+) *m/z* 467,8 (M + 1).

EJEMPLO 11.84

Síntesis de 1'-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

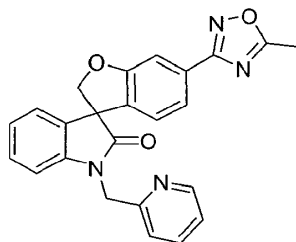


- 30 A una solución de 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzocarbonitrilo (0,41 g, 1,0 mmol) en dimetilsulfoxida (20 mL) se agregó hidroxilamina (50% p/p solución en agua, 2,0 mL, 33 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL), lo que provocó que se depositara un precipitado. El sólido se recogió por filtración y combined con piridina (2,0 mL) y anhídrido acético (0,2 g, 2,0 mmol) en a 10 mL microwave reaction vessel. La mezcla se calentó a 170 °C durante
- 35 15 min bajo irradiación de microondas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 15% a 50% de acetato de etilo en

5 hexanos para proporcionar 1'-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,52 g, 85%) como un sólido incoloro: p.f. 174-175 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06-8.00 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 1 H), 6.75 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6.50 (s, 1H), 6.23 (s, 1 H), 5.12 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 4.94 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4.85 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 4.66 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4.21-4.07 (m, 4H), 2.63 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,6, 176,6, 168,0, 155,3, 144,7, 141,9, 138,4, 132,2, 128,9, 128,0, 127,8, 126,5, 124,0, 123,6, 120,9, 111,5, 109,2, 99,5, 80,1, 58,1, 43,9, 12,4; MS (ES+) *m/z* 467,9 (M + 1).

EJEMPLO 11.85

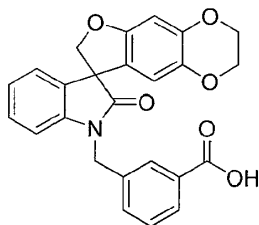
Síntesis de 6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.84 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo en lugar de 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzonitrilo, se obtuvo 6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (61%) como un sólido incoloro: p.f. 147-148 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7.32-7.11 (m, 4H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.95-6.86 (m, 1 H), 5.20 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 5.07 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 5.00 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2.63 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,0, 176,5, 168,1, 161,1, 155,4, 149,6, 142,2, 137,1, 132,2, 131,9, 129,1, 128,5, 124,0, 123,8, 123,7, 122,9, 121,7, 120,9, 109,7, 109,3, 80,0, 58,1, 46,2, 12,4; MS (ES+) *m/z* 410,9 (M + 1).

EJEMPLO 11.86

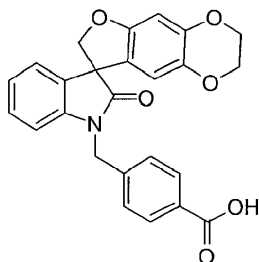
Síntesis de 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil] ácido benzoico



25 Una solución de 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo (5,20 g, 11.73 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL) y agua (80 mL) se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno e hidróxido de litio (1,13 g, 47,4 mmol) se agregó lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante un adicional 16 h y se concentró al vacío. El residuo se vertió en cold (0 °C) ácido clorhídrico 1M (100 mL), lo que provocó que se depositara un precipitado. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con agua y hexanos para proporcionar ácido 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico (5,08 g, 99%) como un sólido incoloro: p.f. 254-258 °C (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03-8.00 (m, 2H), 7.59-7.44 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 1 H), 6.73-6.71 (m, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 5.24-4.60 (m, 5H), 4.15-4.07 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 170,7, 155,2, 144,7, 141,7, 138,5, 136,3, 132,56, 132,3, 130,0, 129,7, 129,3, 128,9, 128,6, 124,1, 123,7, 120,9, 111,6, 109,1, 99,5, 80,0, 64,5, 63,9, 58,1, 43,6; MS (ES+) *m/z* 429,7 (M + 1).

EJEMPLO 11.87

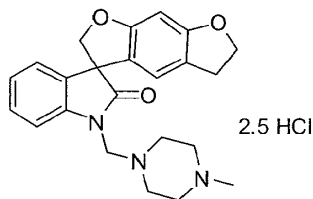
Síntesis de ácido 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.12 y realizando variaciones sin gran importancia
 utilizando 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo en
 lugar de metil 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato, se obtuvo
 ácido 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico (89%) como un
 sólido incoloro: p.f. 234-237 °C (agua); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.94 (s, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.46-7.40 (m,
 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.04-6.92 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.07-4.90 (m, 2H), 4.80 (d, *J*
 10 = 9,3 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4.19-4.03 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 167,5, 155,2, 144,7,
 142,6, 141,9, 138,3, 132,1, 130,5, 130,2, 129,3, 127,8, 124,2, 123,7, 121,6, 111,6, 109,8, 99,3, 79,9, 64,7, 64,1,
 57,7, 43,4; MS (ES+) *m/z* 429,9 (M + 1).

EJEMPLO 11.88

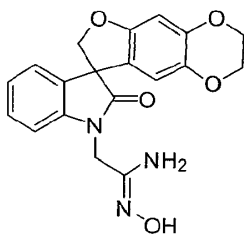
15 Síntesis de hidrocloreto de 1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-
 2'(1'H)-ona



20 Una mezcla de 5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,35 g, 1,2 mmol), *N*-
 metilpiperazina (1,4 mL, 11 mmol), formaldehído 37% p/p acuoso (1,0 mL, 11 mmol) y metanol (2 mL) se calentó for
 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL), lo que provocó que se depositara un precipitado. El sólido se
 recogió por filtración y se disolvió en diclorometano. La solución resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se
 filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol anhidro (2 mL) y se agregó cloruro de hidrógeno
 metanólico saturado (5 mL), lo que provocó que se depositara un precipitado. La mezcla de reacción se diluyó con
 éter dietílico (20 mL) y el sólido se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico (2 x 10 mL) para proporcionar
 hidrocloreto de 1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona
 25 (0,38 g, 65%) como un sólido incoloro: p.f. 181 °C (decomp.) (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.36 (br
 s, 1H), 7.37-7.24 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.99 (br s, 4H), 4.82-4.58
 (m, 4H), 4.45 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3.45-2.73 (m, 10H), 2.67 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179,1, 161,6, 161,0,
 143,3, 132,5, 129,0, 124,0, 123,8, 120,8, 120,6, 120,0, 110,6, 92,8, 80,6, 72,6, 60,7, 57,4, 52,0, 47,2, 47,1, 42,3,
 28,9, 11,9; MS (ES+) *m/z* 392,0 (M + 1). Anal. calculada para C₂₃H₂₅N₃O₃·2.5HCl: C, 57,24; H, 5,74; N, 8,71.
 30 Encontrados: C, 57,23; H, 5,66; N, 8,34.

EJEMPLO 11.89

Síntesis de *N*-hidroxi-2-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)etanimidamida

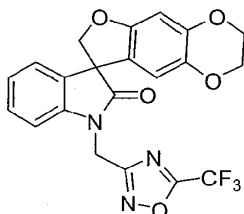


35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.82 y realizando variaciones sin gran importancia
 utilizando (2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetronitrilo en lugar de 3-[(2'-oxo-

2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il]metil]benzonitrilo, se obtuvo *N*'-hidroxi-2-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il]etanimidamida (75%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 367,9 (M + 1).

EJEMPLO 11.90

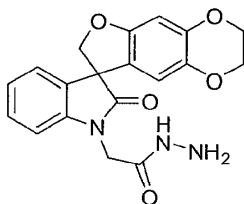
- 5 Síntesis de 1'-[[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.27 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando *N*'-hidroxi-2-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il]etanimidamida en lugar de *N*'-hidroxi-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il]metil]bencenocarboximidamida, se obtuvo 1'-[[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (55%) como un sólido incoloro: p.f. 159-160 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ. 7.31-7.23 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 167,0, 155,2, 144,8, 140,7, 138,4, 132,2, 129,0, 124,3, 124,2, 120,7, 115,7 (q, *J* = 274,0 Hz), 111,9, 108,5, 99,4, 79,9, 64,5, 63,9, 58,0, 35,6; MS (ES+) *m/z* 445,9(M+1).
- 15

EJEMPLO 11.91

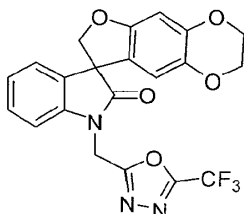
Síntesis de 2-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il]acetohidrazida



- 20 A una solución de (2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il]acetato de etilo (0,35 g, 0,92 mmol) en etanol (10 mL) se agregó hidrato de hidrazina (0,15 mL, 1,84 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 16 h. Al dejarse enfriar a temperatura ambiente un sólido se formó en precipitado. El sólido se filtró y se lavó con etanol (2 mL) para proporcionar 2-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il]acetohidrazida (0,285 g, 84%) como un sólido incoloro: MS (ES+) *m/z* 367,9 (M + 1).

EJEMPLO 11.92

Síntesis de 1'-[[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

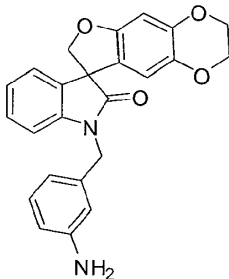


- 30 A una solución de 2-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il]acetohidrazida (0,21 g, 0,57 mmol) en piridina (3,0 mL) a 0 °C se agregó trifluoroanhidruo acético (0,50 mL, 3,59 mmol) la solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se vertió en ácido clorhídrico 1M (25 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 10% a 50% de acetato de etilo en hexanos seguido de recristalización a partir de éter dietílico para proporcionar 1'-[[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,05 g, 18%) como un sólido amarillo claro: p.f. 137-139 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ
- 35

7,34-7.17 (m, 2H), 7,14-7.07 (m, 1 H), 6,94 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 5,36-5.17 (ABq, 2H), 4,91 (d, $J = 9,06$ Hz, 1 H), 4,66 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,21-4,07 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,2, 163,4, 155,2, 144,9, 140,3, 138,5, 131,8, 129,2, 124,5, 124,4, 120,3, 111,6, 108,5, 99,5, 79,9, 64,6, 63,9, 58,0, 34,8; MS (ES+) m/z 445,9 ($M + 1$).

5 EJEMPLO 11.93

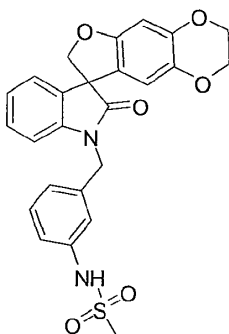
Síntesis de 1'-(3-aminobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



10 Una suspensión de 1'-(3-nitrobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2.7 g, 6,3 mmol), hidrato de hidrazina (2.5 g, 50 mmol) y Raney níquel (0,1 g) en metanol (50 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La recristalización del residuo a partir de cloroformo/hexanos (1/1, 20 mL) proporcionó 1'-(3-aminobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,93 g, 76%) como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 400,9 ($M + 1$).

EJEMPLO 11.94

15 Síntesis de *N*-{3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]fenil}metanosulfonamida

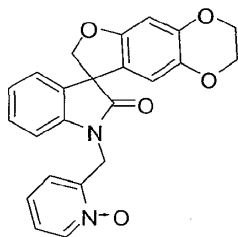


20 Un recipiente de fondo redondo de 50 mL se cargó con 1'-(3-aminobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,4 g, 1,0 mmol), piridina (0,16 g, 2,0 mmol) y diclorometano (10 mL). Una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,115 g, 1,0 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó a 5 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó con agua (50 mL) y ácido clorhídrico 1M (50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación of el residuo mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo en diclorometano proporcionó *N*-{3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]fenil}metanosulfonamida (0,39 g, 82%) como un sólido blancuzco: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.81 (s, 1H), 7,32-6,90 (m, 8H), 6,49 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,89 (ABq, 2H), 4,71 (, 2H), 4,18-4,04 (m, 4H), 2,90 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 177,2, 155,2, 144,6, 142,7, 139,3, 138,3, 138,0, 132,0, 130,1, 129,2, 124,1, 123,5, 122,8, 121,4, 118,7, 117,9, 111,7, 109,9, 99,2, 80,0, 64,6, 64,0, 57,7, 43,3; MS (ES+) m/z 478,9 ($M + 1$).

30

EJEMPLO 11.95

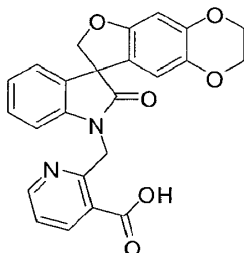
Síntesis de 1'-[(1-oxidopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'-(1'H)-ona



- Una solución de 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'-(1'H)-ona (0,39 g, 1,0 mmol) y ácido 3-clorobenzoperoxoico (60% p/p, 0,43 g, 1,5 mmol) en diclorometano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 5% a 10% de metanol en diclorometano para proporcionar 1'-[(1-oxidopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'-(1'H)-ona (0,23 g, 57%) como un sólido blancuzco: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,31-8,26 (m, 1H), 7,30-6,94 (m, 7H), 6,48 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,24 (, 2H), 4,78 (ABq, 2H), 4,20-4,06 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 177,9, 155,3, 146,0, 144,7, 141,6, 139,8, 138,3, 131,8, 129,2, 125,8, 124,9, 124,4, 124,0, 123,9, 120,6, 111,4, 109,4, 99,5, 80,2, 64,5, 63,9, 58,1, 39,1; MS (ES+) m/z 402,8 (M + 1).

EJEMPLO 11.96

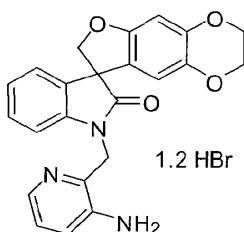
- 15 Síntesis de ácido 2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-3-carboxílico



- Un recipiente de fondo redondo de 250mL se cargó con 2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-3-carboxilato de etilo (2,3 g, 5,0 mmol), hidróxido de litio (0,48 g, 20,0 mmol), tetrahydrofurano (30.mL), agua (50.mL) y metanol (30 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a reflujo durante 5 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (100 mL) y se acidificó hasta un pH de 1 mediante la adición de ácido clorhídrico 10M, lo que provocó que se depositara un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se recristalizó a partir de etanol (50 mL) para proporcionar ácido 2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-3-carboxílico (1,96 g, 91%) como un sólido blancuzco: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,57-8,45 (m, 1 H), 8,33-8,26 (m, 1 H), 7,42 (dd, $J = 7,82, 4,77$ Hz, 1H), 7,21-6,83 (m, 4H), 6,49-6,44 (m, 2H), 5,39 (ABq, 2H), 4,72 (ABq, 2H), 4,24-4,00 (m, 4H).

EJEMPLO 11.97

- 30 Síntesis de hidrobromuro de 1'-[(3-aminopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'-(1'H)-ona

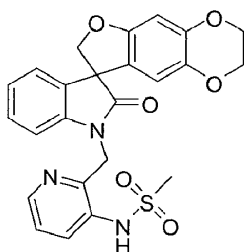


Un recipiente de fondo redondo de 50 mL se cargó con ácido 2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-3-carboxílico (0,86 g, 2,0 mmol), fosforazidato de difenilo (0,69 g, 2,5 mmol), trietilamina (0,25 g, 2,5 mmol), terc-butanol (1,48 g, 20,0 mmol) y Tolueno (20 mL). La mezcla de

reacción se agitó bajo nitrógeno a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con a gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo en diclorometano. El sólido resultante se disolvió en diclorometano (20 mL) y se agregó una solución 30% p/p de hidrógeno bromuro en ácido acético (2.4 g, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó tres veces a partir de metanol (20 mL) para proporcionar hidrobromuro de 1'-[(3-aminopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,28 g, 32%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7,7 (m, 3H), 7,54 (dd, *J* = 8,5, 5,5 Hz, 1 H), 7,30 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,14-7,00 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,67 (ABq, 2H), 4,17-3,98 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 402,0 (*M* + 1). Cálculo anal. para C₂₃H₂₀N₃O₄• 1.2 HBr: C, 55,41; H, 4,08; N, 8,43; Encontrados: C, 55,84; H, 4,36; N, 8,29.

EJEMPLO 11.98

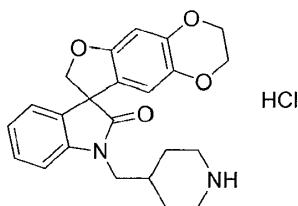
Síntesis de *N*-{2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-3-il}metanosulfonamida



Un recipiente de fondo redondo de 50 mL se cargó con hidrobromuro de 1'-[(3-aminopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,56 g, 1,0 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,12 g, 1,1 mmol), piridina (0,25 g, 3,0 mmol) y diclorometano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 h y se diluyó con diclorometano (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo en diclorometano, seguido de recristalización a partir de metanol (10 mL) para proporcionar *N*-{2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-3-il}metanosulfonamida (0,18 g, 38%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,64 (s, 1 H), 8,27 (dd, *J* = 4,6, 1,2 Hz, 1 H), 7,78 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1 H), 7,34 (dd, *J* = 8,0, 4,7 Hz, 1 H), 7,21-7,10 (m, 2H), 6,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,46 (s, 1H), 5,17 (ABq, 2H), 4,73 (ABq, 2H), 4,18-4,05 (m, 4H), 3,14 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,6, 154,9, 151,0, 147,1, 144,5, 143,2, 138,1, 134,5, 132,6, 132,2, 132,1, 129,0, 123,8, 123,2, 122,2, 112,3, 109,4, 99,0, 79,6, 64,6, 64,1, 57,8, 41,8, 40,6; MS (ES+) *m/z* 479,9 (*M* + 1).

EJEMPLO 11.99

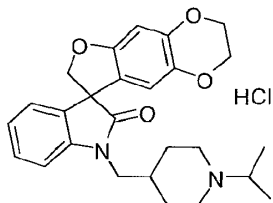
Síntesis de hidrocloreto de 1'-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución de 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,10 g, 9,53 mmol) en metanol (10 mL) se agregó éter cloruro de hidrógeno 2M (20 mL, 40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró al vacío. El residuo se trituró en éter dietílico (50 mL) para proporcionar hidrocloreto de 1'-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (3,50 g, 86 %): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,06-8,50 (br s, 2H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,22-7,02 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 6,19 (s, 1 H), 4,73 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,23-4,06 (m, 4H), 3,73-3,52 (m, 2H), 3,31-3,19 (m, 2H), 2,92-2,70 (m, 2H), 2,16-2,00 (m, 1H), 1,87-1,71 (m, 2H), 1,52-1,30 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 393,0 (*M* + 1).

EJEMPLO 11.100

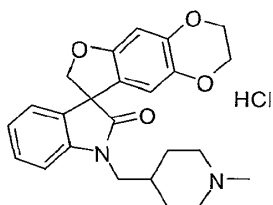
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 A una mezcla de acetona (0,19 mL, 2,5 mmol) y 1,2-dicloroetano (5,0 mL), se agregaron hidrocloreto de 1'-((piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,36 g, 0,84 mmol), trietilamina (0,35 mL, 2,5 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,534 g, 2,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/metanol/hidróxido de amonio (20/1/0.2) para proporcionar 1'-[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona. A una solución de este compuesto en metanol (5 mL) se agregó una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (1,0 mL, 4,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró al vacío. La trituración secuencial del residuo en hexanos y éter dietílico proporcionó hidrocloreto de 1'-[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,21 g, 53%) como un sólido blancuzco: p.f. 213-216 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.02-9.80 (brs, 1H), 7.40-7.02 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.74 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 4.62 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 4.23-4.06 (m, 4H), 3.73-3.21 (m, 4H), 3.00-2.78 (m, 2H), 2.20-1.52 (m, 5H), 1.32-1.12 (m, 7H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,8, 154,7, 144,0, 142,5, 137,7, 131,6, 128,7, 123,5, 122,8, 121,0, 111,1, 109,2, 98,6, 79,7, 64,1, 63,5, 57,1, 56,7, 47,1, 44,2, 32,1, 26,6, 26,4, 16,1; MS (ES+) *m/z* 435,1 (M + 1).

20 EJEMPLO 11.101

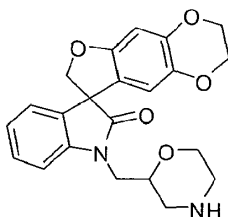
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.100 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando formaldehído 37% p/p acuoso en lugar de acetona, y tetrahidrofurano en lugar de diclorometano, hidrocloreto de 1'-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona se obtuvo (60%) como un sólido incoloro: mp 186 - 202 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.07-10.03 (br s, 1 H), 7.48-6.94 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 6.15 (s, 1 H), 4.80-4.50 (m, 2H), 4.25-4.00 (m, 4H), 3.74-2.50 (m, 9H), 2.10-1.38 (m, 5H); MS (ES+) *m/z* 407,1 (M + 1).

30 EJEMPLO 11.102

Síntesis de 1'-((4-bencilmorfolin-2-il)metil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



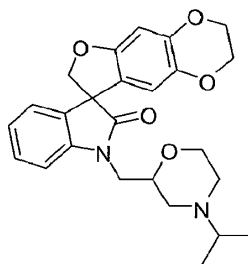
- 35 Se suspendió 1'-[[4-bencilmorfolin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (3,36 g, 6,93 mmol) en metanol (20 mL) y acetato de etilo (20 mL) en un recipiente Parr, y se agregó paladio sobre carbono (20% p/p, 0,50 g). La mezcla se agitó en un aparato de hidrógenoación Parr a 50 psi y a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con acetato de

etilo/metanol/ metanólico amoníaco 7N (10:1:0.1) para proporcionar 1'-(morfolin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,7 g, 62%) como una espuma incolora: p.f. 154-159 °C; ¹H NMR (mezcla de diastereoisómeros, 300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7.24 (m, 1 H), 7,17-7.00 (m, 3H), 6,49 (s, 0,5H), 6,48 (s, 0,5H), 6,24 (s, 0,5H), 6,21 (s, 0,5H), 4,91-4,85 (m, 1 H), 4,66-4,60 (m, 1 H), 4,22-4,08 (m, 4H), 3,94-3,51 (m, 5H), 3,00-2,61 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 395,1 (M + 1).

5

EJEMPLO 11.103

Síntesis de 1'-[[4-(1-metiletil)morfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



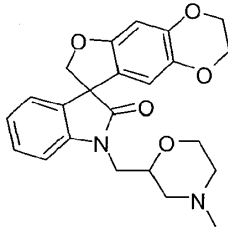
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.100 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-(morfolin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-[[4-(1-metiletil)morfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (88%) como un sólido incoloro: p.f. 102-125 °C; ¹H NMR (mezcla de diastereoisómeros, 300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7.26 (m, 1H), 7,20-7.00 (m, 3H), 6,49 (s, 0,5H), 6,48 (s, 0,5H), 6,26 (s, 0,5H), 6,20 (s, 0,5H), 4,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,67-4,61 (m, 1 H), 4,21-4,07 (m, 4H), 4,00-3,56 (m, 5H), 2,85-2,56 (m, 3H), 2,35-2,05 (m, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); MS (ES+) *m/z* 437,2 (M + 1).

10

15

EJEMPLO 11.104

Síntesis de 1'-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



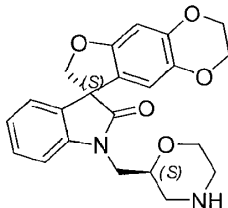
Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.100 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando formaldehído 37% p/p acuoso en lugar de acetona, tetrahidrofurano en lugar de diclorometano, y 1'-(morfolin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (91%) como un sólido incoloro: p.f. 102-112 °C; ¹H NMR (mezcla de diastereoisómeros, 300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7.26 (m, 1 H), 7,17-7.00 (m, 3H), 6,48 (s, 1 H), 6,26 (s, 0,5H), 6,21 (s, 0,5H), 4,91-4,85 (m, 1 H), 4,66-4,60 (m, 1 H), 4,22-4,08 (m, 4H), 3,94-3,58 (m, 5H), 2,77 (d, *J* = 11,7 Hz, 1 H), 2,61 (d, *J* = 11,7 Hz, 1 H), 2,28 (s, 3H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 1H); MS (ES+) *m/z* 409,2 (M + 1).

20

25

EJEMPLO 11.105

Síntesis de (8S)-1'-[(2S)-morfolin-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

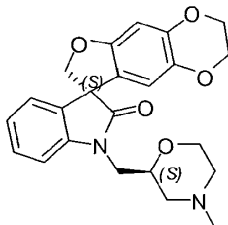


30

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.102 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (8S)-1'-[(2S)-4-bencilmorfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo (8S)-1'-[(2S)-morfolin-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (56%); MS (ES+) *m/z* 395,1 (M + 1).

EJEMPLO 11.106

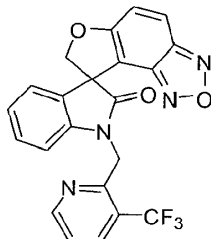
Síntesis de (8S)-1'-[[[(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.100 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando formaldehído 37% p/p acuoso en lugar de acetona, tetrahidrofurano en lugar de 1,2-dicloroetano y (8S)-1'-[[[(2S)-morfolin-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de hidrocloreto de 1'-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, (8S)-1'-[[[(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona se obtuvo (68%) como un sólido incoloro: p.f. 85-90 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15-6,98 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,20 (s, 1 H), 4,86 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,19-4,05 (m, 4H), 3,92-3,56 (m, 5H), 2,76 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 2,60 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 2,26 (s, 3H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 155,1, 144,5, 142,6, 138,2, 132,0, 128,7, 123,6, 123,2, 121,0, 111,4, 109,4, 99,2, 80,0, 73,5, 66,7, 64,4, 63,8, 58,1, 57,8, 54,6, 46,3, 43,1; MS (ES+) m/z 409,2 (M + 1).

15 EJEMPLO 11.107

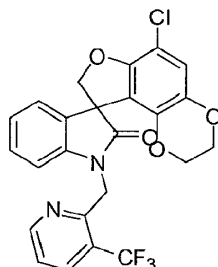
Síntesis de 1'-[[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- A una solución enfriada (0 °C) de hidrocloreto de 3-trifluorometil-piridin-2-il]metanol (0,24 g, 1,1 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó *N,N*-dimetilformamida (2 gotas, cantidad catalítica) y cloruro de tionilo (0,15 mL). La solución se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) y se agregaron carbonato de cesio (0,98 g, 3,0 mmol), yoduro de potasio (100 mg) y espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,28 g, 1,0 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 3 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 15% a 30% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-[[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,28 g, 64%) como un sólido incoloro: p.f. 212-215 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 9,6, 0,9 Hz, 1 H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,46 (d, J = 17,4 Hz, 1 H), 5,30 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 5,21 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 9,3 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,9, 163,2, 152,5, 152,2, 148,4, 145,0, 142,8, 134,1 (q, J = 5,2 Hz), 129,8, 129,6, 125,6, 124,5, 124,1, 123,7, 123,4, 122,1, 121,9, 121,8, 119,3, 82,4, 57,3, 42,7 (q, J = 3,3 Hz); MS (ES+) m/z 439,1 (M + 1).

EJEMPLO 11.108

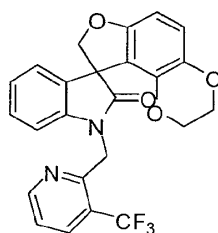
Síntesis de 6-cloro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.107 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-cloro-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de espiro[furo[3,2-*e*][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 6-cloro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (70%) como un sólido incoloro: p.f. 273-275 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.70 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,26-8.21 (m, 1 H), 7,58-7.51 (m, 1 H), 7,26-7.18 (m, 2H), 7,08-6,98 (m, 1 H), 6,94-6,88 (m, 2H), 5,24 (ABq, 2H), 4,79 (ABq, 2H), 4,14-3,96 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 489,2 (M + 1), 491,2 (M + 1).

EJEMPLO 11.109

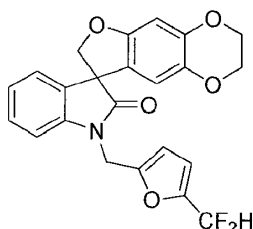
Síntesis de 1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.107 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de espiro[furo[3,2-*e*][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (70%) como un sólido incoloro: p.f. 245-247 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 7,34-7.26 (m, 1H), 7,20-7.12 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 1 H), 6,74 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 6,63-6,58 (m, 1 H), 6,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 5,56 (d, *J* = 17,4 Hz, 1 H), 5,06 (d, *J* = 16,8 Hz, 1 H), 4,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,17-3,92 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 156,2, 152,9, 152,4, 152,3, 142,3, 140,0, 138,6, 138,1, 134,1 (q, *J* = 5,3 Hz), 131,7, 128,3, 124,5, 123,5, 122,9, 122,0, 118,0, 115,6, 108,4, 102,2, 81,8, 64,7, 63,9, 57,2, 42,6 (q, *J* = 3,1 Hz); MS (ES+) *m/z* 455,2 (M + 1).

EJEMPLO 11.110

Síntesis de 1'-[[5-(difluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

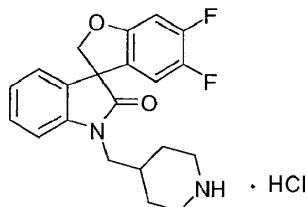


- 30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.107 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de espiro[furo[3,2-*e*][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona e hidrocloreto de (5-(difluorometil)furan-2-il)metanol en lugar de 3-trifluorometil-piridin-2-il)metanol, se obtuvo 1'-[[5-(difluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (35%) como un sólido incoloro: p.f. 173-175 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,2 (m, 1H), 7,21-7.14 (m, 1H), 7,11-6,96 (m, 2H), 6,63-6,58 (m, 1 H), 6,57 (t, *J*_{H-F} = 54,3 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,37-6,34 (m, 1H), 6,20 (s, 1 H), 5,04 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 4,94-4,83 (m, 2H), 4,65 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H),

4,23-4,07 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,1, 155,2, 151,1 (t, $J_{\text{C-F}} = 2,2$ Hz), 146,5, 144,6, 141,5, 138,3, 132,1, 128,9, 123,9, 123,7, 120,8, 111,5, 111,3 (t, $J_{\text{C-F}} = 4,1$ Hz), 109,2, 108,9, 108,2 (t, $J_{\text{C-F}} = 233,6$ Hz), 99,4, 80,0, 64,5, 63,9, 57,9, 37,0; MS (ES+) m/z 425,9 (M + 1).

EJEMPLO 11.111

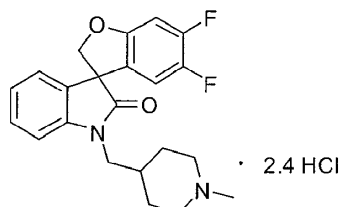
- 5 Síntesis de hidrocloreto de 5,6-difluoro-1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 10 A una solución de 4-[(5,6-difluoro-2'-oxospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,47 g, 1,01 mmol) en metanol anhidro (8 mL) y diclorometano anhidro (3 mL) se agregó una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4,0 mL, 16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Anhidro éter dietílico (30 mL) se agregó a la mezcla de reacción, lo que provocó que se depositara un precipitado. La trituración del sólido resultante en éter dietílico (2 × 30 mL) proporcionó hidrocloreto de 5,6-difluoro-1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,36 g, 88%) como un sólido incoloro: p.f. > 200 °C; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,24-7,12 (m, 3H), 6,92 (dd, $J = 10,7, 6,4$ Hz, 1 H), 6,69 (dd, $J = 9,5, 8,0$ Hz, 1 H), 4,91 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 4,76 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 3,85-3,65 (m, 2H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,32-2,16 (m, 1 H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 179,3, 158,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 13,0$ Hz), 152,6 (dd, $J_{\text{C-F}} = 246,7, 14,5$ Hz), 146,9 (dd, $J_{\text{C-F}} = 239,8, 14,0$ Hz), 144,0, 132,7, 130,7, 125,7 (dd, $J_{\text{C-F}} = 6,5, 3,2$ Hz), 125,1, 112,9 (d, $J_{\text{C-F}} = 22,2$ Hz), 110,7, 100,9 (d, $J_{\text{C-F}} = 22,7$ Hz), 82,2, 59,4, 46,1, 44,8, 33,8, 27,8; MS (ES+) m/z 371,3 (M + 1). Calc. analítico para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 61,99; H, 5,20; N, 6,89. Encontrados: C, 61,73; H, 5,28; N, 7,03.

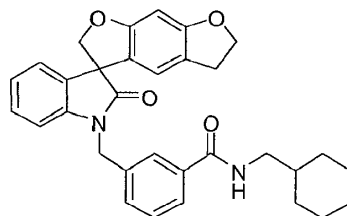
EJEMPLO 11.112

- 20 Síntesis de hidrocloreto de 5,6-difluoro-1'-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



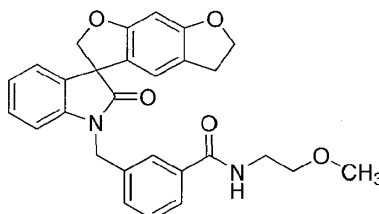
- 25 A una solución de hidrocloreto de 5,6-difluoro-1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,240 g, 0,590 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó trietilamina (0,08 mL, 1,18 mmol), formaldehído (37% p/p en agua, 0,18 mL, 2,24 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (0,375 g, 1,77 mmol), y ácido acético (3 gotas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h y se concentró al vacío. agua (10 mL) se agregó a el residuo y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 × 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (10/1/0.2) para proporcionar hidrocloreto de 5,6-difluoro-1'-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,205 g, 90%) como un sólido incoloro: p.f. 162-164 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 1 H), 7,23-7,12 (m, 3H), 6,92 (dd, $J = 10,7, 6,4$ Hz, 1 H), 6,69 (dd, $J = 9,4, 8,0$ Hz, 1 H), 4,91 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 4,76 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 3,76 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,30-1,92 (m, 3H), 1,65-1,56 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 179,0, 158,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 10,3$ Hz), 152,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 247,1$ Hz), 146,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 238,3$ Hz), 143,9, 132,5, 131,1, 125,4, 125,0, 113,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 19,8$ Hz), 112,3, 100,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 22,2$ Hz), 83,1, 59,0, 57,0, 56,7, 46,7, 34,0, 29,6, 29,5; MS (ES+) m/z 385,3 (M + 1). Calc. analítico para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2,4\text{HCl}$: C, 55,99; H, 5,21; N, 5,94. Encontrados: C, 55,75; H, 5,19; N, 5,97.

EJEMPLO 12

Síntesis de
il)metil]benzamida*N*-(ciclohexilmetil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-

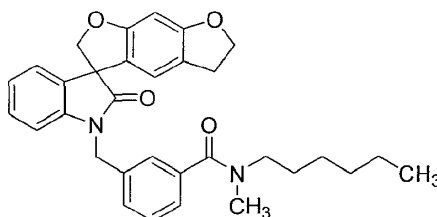
- 5 Una suspensión de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico (2.13 g, 5,1 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (0,001 mL, cantidad catalítica) en diclorometano anhidro (30 mL) se trató con cloruro de oxalilo (4,50 mL, 5,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El producto en bruto se concentró al vacío para proporcionar cloruro de 3-((2'-oxo-5,6-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[6,5-*b*]furan-3,3'-indolina]-1'-il)metil)benzoil como un sólido amarillo claro. Una solución de cloruro de 3-((2'-oxo-5,6-
- 10 dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[6,5-*b*]furan-3,3'-indolina]-1'-il)metil)benzoil (0,27 g, 0,6 mmol), ciclohexanometilamina (0,17 mL, 1,3 mmol), trietilamina (0,44 mL, 3,2 mmol), y 4-(dimetilamino)piridina (0,005 g, cantidad catalítica) en diclorometano anhidro (5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 20 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 mL) y ácido cítrico acuoso (10 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío.
- 15 El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 0% a 100%) para proporcionar *N*-(ciclohexilmetil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (0,33 g, 65%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1 H), 7,63 (*d*, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 1 H), 6,79 (*d*, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,19-6,09 (m, 1 H), 5,08 (*d*, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,99 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,91 (*d*, *J* = 15,7 Hz, 1 H), 4,72 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,55 (*t*, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,07-2,95 (m, 2H), 1,82-1,64 (m, 5H), 1,34-1,13 (m, 4H), 1,07-0,86 (m, 2H); MS (ES⁺) *m/z* 509,0 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 12.1

Síntesis de
il)metil]benzamida*N*-(2-metoxietil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-

- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-metoxietilamina en lugar de ciclohexanometilamina, se obtuvo *N*-(2-metoxietil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (67%) como un sólido incoloro: p.f. 72-73 °C (hexanos/acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83, (s, 1H), 7,65 (*d*, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 1 H), 6,78 (*d*, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6,56-6,51 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,43 (s, 1 H), 5,08 (*d*, *J* = 15,7 Hz, 1 H), 4,99 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,91 (*d*, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,72 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,57-4,51 (m, 2H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,05-2,98 (m, 2H); MS (ES⁺) *m/z* 471,0 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 12.2

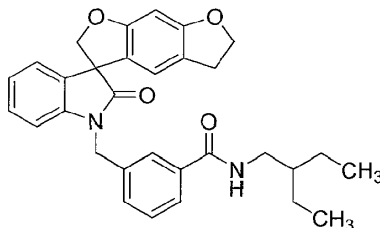
Síntesis de
il)metil]benzamida*N*-hexil-*N*-metil-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-

- 35

- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando *N*-hexilmetilamina en lugar de ciclohexanometilamina, se obtuvo *N*-hexil-*N*-metil-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (80%) como un sólido incoloro: p.f. 73-74 °C (hexanos/acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,36 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,82-6,75 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,08 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,55 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,05-2,84 (m, 5H), 1,64 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,38-1,34 (m, 3H), 1,22-1,04 (m, 3H), 0,96-0,79 (m, 3H); MS (ES+) *m/z* 511,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.3

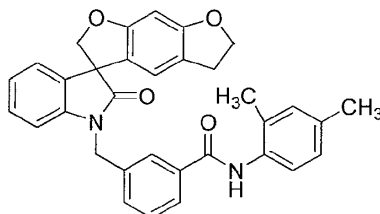
- 10 Síntesis de *N*-(2-etilbutil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-etil-*n*-butilamina en lugar de ciclohexanometilamina, se obtuvo *N*-(2-etil butil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (40%) como un sólido incoloro: p.f. 105-106 °C (hexanos/acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,10-6,01 (m, 1H), 5,09 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,55 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,44-3,38 (m, 2H), 3,05-2,96 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,42-1,32 (m, 4H), 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 6H); MS (ES+) *m/z* 497,0 (M + 1).

EJEMPLO 12.4

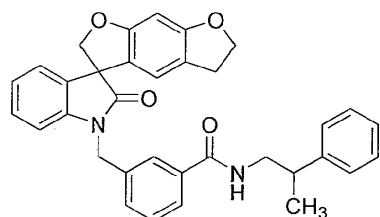
- Síntesis de *N*-(2,4-dimetilfenil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,4-dimetilanilina en lugar de ciclohexanometilamina, se obtuvo *N*-(2,4-dimetilfenil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (57%) como un sólido incoloro: p.f. 234-235 °C (hexanos/acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,57-7,45 (m, 3H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,19 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 5,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,53-4,35 (m, 2H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 516,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.5

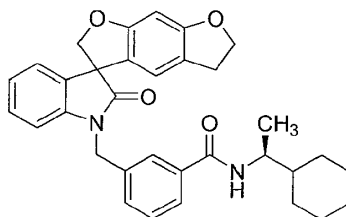
- Síntesis de 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-*N*-(2-fenilpropil)benzamida



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-fenilpropan-1-amina en lugar de ciclohexanometilamina, se obtuvo 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-N-(2-fenilpropil)benzamida (82%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7,88 (s, 1 H), 7,83-7,73 (m, 1 H), 7,70 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,45-7,38 (m, 1 H), 7,34-7,14 (m, 7H), 7,09-7,01 (m, 1 H), 6,93 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,63 (s, 1H), 6,34 (s, 1 H), 5,15 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 4,76 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,53 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,19-2,93 (m, 3H), 1,28 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 531,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.6

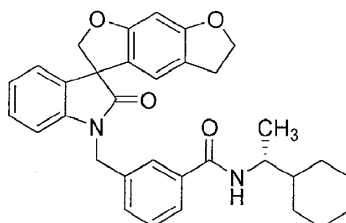
10 Síntesis de *N*-[(1*S*)-1-ciclohexiletil]-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (*S*)-(+)-1-ciclohexiletilamina en lugar de ciclohexanometilamina, se obtuvo *N*-[(1*S*)-1-ciclohexiletil]-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (87%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, $J = 6,1$, 1 H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 1 H), 6,79 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,08 (d, $J = 15,7$ Hz, 1 H), 4,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,92 (d, $J = 15,7$ Hz, 1 H), 4,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,55 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,06-2,95 (m, 2H), 1,85-1,61 (m, 5H), 1,58 (s, 3H), 1,49-1,35 (m, 1 H), 1,19-0,97 (m, 6H); MS (ES+) m/z 523,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.7

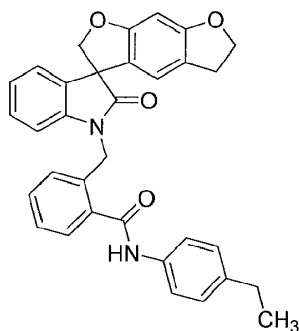
20 Síntesis de *N*-[(1*R*)-1-ciclohexiletil]-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (*R*)-(-)-1-ciclohexiletilamina en lugar de ciclohexanometilamina, se obtuvo *N*-[(1*R*)-1-ciclohexiletil]-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (60%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (d, $J = 6,1$, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 1 H), 6,79 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,08 (d, $J = 15,7$ Hz, 1 H), 4,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,92 (d, $J = 15,7$ Hz, 1 H), 4,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,55 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,06-2,95 (m, 2H), 1,85-1,61 (m, 5H), 1,58 (s, 3H), 1,49-1,35 (m, 1H), 1,19-0,97 (m, 6H); MS (ES+) m/z 523,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.8

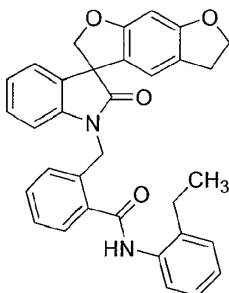
Síntesis de *N*-(4-etilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-etilanilina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(4-etilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida (87%) como un sólido incoloro: p.f. >230 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1H), 7.68-7.55 (m, 3H), 7.49-7.35 (m, 2H), 7.23-7.10 (m, 5H), 6.99 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 5.15-4.99 (m, 2H), 4.83 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4.68 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4.46 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.54 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,8, 167,4, 161,6, 161,2, 142,8, 139,7, 137,2, 136,7, 134,4, 132,7, 130,8, 129,1, 129,3, 127,8, 127,1, 124,1, 123,6, 120,9, 120,4, 120,3, 119,6, 109,7, 92,9, 80,4, 72,6, 57,4, 41,5, 28,8, 28,1, 16,3; MS (ES+) *m/z* 517,2 (M + 1).

EJEMPLO 12.9

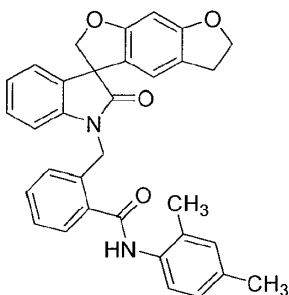
Síntesis de *N*-(2-etilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-etilanilina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(2-etilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida (95%) como un sólido incoloro: p.f. 184-186 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.06 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 1 H), 7.50-7.34 (m, 3H), 7.31-7.13 (m, 6H), 7.01 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 5.20-5.01 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4.72 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4.47 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2.68 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1.16 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,9, 168,1, 161,6, 161,2, 142,8, 139,8, 136,4, 135,8, 134,5, 132,7, 130,8, 129,1, 129,0, 128,3, 127,9, 127,8, 127,0, 126,9, 126,5, 124,2, 123,6, 120,9, 120,4, 119,6, 109,7, 92,9, 80,4, 72,6, 57,5, 41,4, 28,8, 24,5, 14,8; MS (ES+) *m/z* 517,2 (M + 1).

EJEMPLO 12.10

Síntesis de *N*-(2,4-dimetilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida

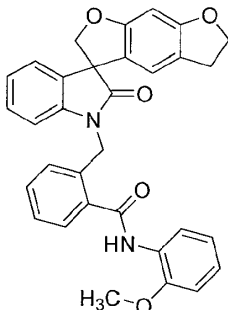


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,4-dimetilanilina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(2,4-dimetilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida (90%) como un sólido incoloro: p.f. 207-208 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.95 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.49-7.34 (m, 2H), 7.31-7.13 (m, 4H), 7.09-6.95 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 5.20-5.01 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4.71 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,9, 167,7, 161,6, 161,2, 142,8, 136,6, 135,6, 134,4, 133,9, 133,5, 132,7, 131,3, 130,8, 129,1, 128,4, 127,8, 126,9, 126,7, 124,2, 123,6, 120,9, 120,4, 119,6, 109,7, 92,9, 80,4, 72,6, 65,4, 57,5, 41,4, 28,8, 21,0, 18,4, 15,6; MS (ES+) *m/z* 517,2 (M + 1).

EJEMPLO 12.11

Síntesis de
il)metil]benzamida

N-(2-metoxifenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-

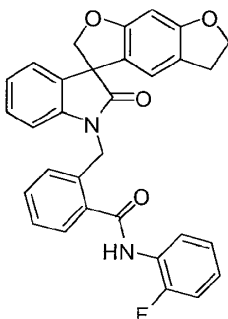


- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando *o*-anisidine en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(2-metoxifenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (84%) como un sólido incoloro: p.f. 172-174 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.66 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7.60 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7.49-7.32 (m, 2H), 7.24-6.86 (m, 8H), 6.52 (s, 1H), 6.40 (s, 1 H), 5.19-5.00 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3H), 2.93 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,9, 167,6, 161,6, 161,2, 152,1, 142,8, 136,5, 134,4, 132,6, 130,8, 129,1, 128,2, 127,8, 127,1, 126,8, 126,5, 124,9, 124,1, 123,6, 120,9, 120,7, 120,4, 119,6, 112,0, 109,7, 92,9, 80,4, 72,6, 57,4, 56,2, 41,4, 28,8; MS (ES+) *m/z* 519,2 (M + 1).

15 EJEMPLO 12.12

Síntesis de
il)metil]benzamida

N-(2-fluorofenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-

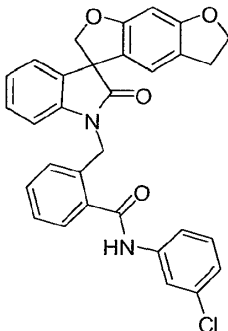


- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-fluoroanilina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(2-fluorofenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (57%) como un sólido incoloro: p.f. 195-197 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (s, 1H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.51-7.35 (m, 2H), 7.34-7.11 (m, 6H), 7.00 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 5.19-5.00 (m, 2H), 4.85 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4.47 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,8, 161,6, 161,2, 142,8, 135,8, 134,6, 132,7, 131,1, 129,1, 128,6, 127,8, 127,4, 127,3, 127,0, 126,0, 125,8, 124,8, 124,7, 124,2, 123,6, 120,9, 120,4, 119,6, 116,4, 116,2, 109,7, 92,9, 80,5, 72,6, 57,5, 41,4, 28,8; MS (ES+) *m/z* 529,2 (M + 23).

EJEMPLO 12.13

Síntesis de
il)metil]benzamida

N-(3-clorofenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-

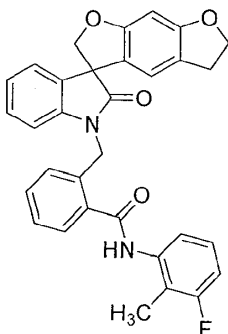


- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-cloroanilina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(3-clorofenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (81%) como un sólido incoloro: p.f. >230 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.71 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.52-7.31 (m, 3H), 7.26-7.10 (m, 4H), 6.99 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6.50 (s, 1H), 6.38 (s, 1 H), 5.16-4.99 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4.67 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4.46 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3.01-2.83 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,8, 167,8, 161,6, 161,2, 142,8, 140,9, 136,1, 134,5, 133,5, 132,7, 131,1, 130,8, 129,1, 128,5, 127,9, 127,4, 124,1, 123,9, 123,6, 120,9, 120,3, 119,8, 119,6, 118,7, 109,8, 92,9, 80,4, 72,6, 57,4, 41,7, 28,8; MS (ES+) *m/z* 523,1 (M + 1).

15 EJEMPLO 12.14

Síntesis de
il)metil]benzamida

N-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-

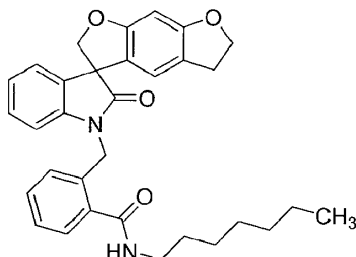


- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-fluoro-2-metilfenilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(3-fluoro-2-metilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (84%) como un sólido incoloro: p.f. >230 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.23 (s, 1 H), 7.68 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 7.51-7.37 (m, 2H), 7.33-7.13 (m, 5H), 7.11-6.97 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 5.16-5.02 (m, 2H), 4.85 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4.47 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2.21-2.14 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,8, 167,8, 162,8, 161,6, 161,2, 159,6, 142,8, 138,3, 138,2, 136,1, 134,6, 132,7, 131,0, 129,1, 128,5, 127,9, 127,1, 127,0, 126,9, 124,2, 123,6, 122,7, 121,1, 126,9, 120,3, 119,6, 113,0, 112,7, 109,7, 92,9, 80,4, 72,6, 65,4, 57,4, 41,4, 28,8, 15,6, 10,4, 10,3; MS (ES+) *m/z* 543,1 (M + 23).

30

EJEMPLO 12.15

Síntesis de *N*-heptil-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida

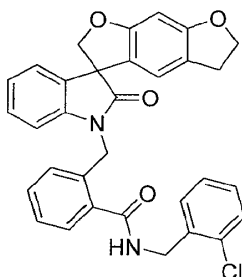


5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando heptilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-heptil-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (75%) como un sólido incoloro: p.f. 196-198 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 3H), 7.23-7.06 (m, 3H), 6.99 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1H), 6.40 (s, 1 H), 5.10-4.92 (m, 2H), 4.85 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4.71 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4.55-4.39 (m, 2H), 3.23 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3.03-2.84 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 2H), 1.38-1.14 (m, 8H), 0.81 (t, *J* = 6,6 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,8, 168,7, 161,6, 161,2, 142,8, 136,9, 134,1, 132,6, 130,4, 129,1, 128,1, 127,8, 126,8, 124,1, 123,6, 120,9, 120,3, 119,6, 109,6, 92,9, 80,4, 72,6, 57,4, 41,3, 31,7, 29,4, 28,9, 28,8, 26,9, 22,5, 14,4; MS (ES+) *m/z* 511,2 (M + 1).

15 EJEMPLO 12.16

Síntesis de
il)metil]benzamida

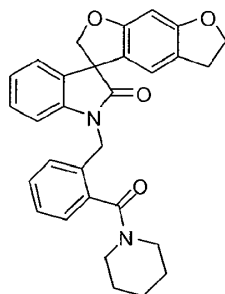
N-(2-clorobencil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-clorobencilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(2-clorobencil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (88%) como un sólido incoloro: p.f. 148-150 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7,2, 1,5 Hz, 1 H), 7.51-7.24 (m, 6H), 7.23-7.11 (m, 3H), 7.00 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 5.15-4.95 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4.57-4.41 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,8, 169,0, 161,6, 161,2, 142,8, 136,6, 135,9, 134,6, 132,6, 132,5, 130,8, 129,7, 129,4, 129,2, 129,1, 128,4, 127,7, 127,0, 124,2, 123,6, 120,9, 120,4, 119,6, 109,7, 92,9, 80,4, 72,6, 57,4, 41,4, 41,1, 28,8; MS (ES+) *m/z* 537,2 (M + 1).

EJEMPLO 12.17

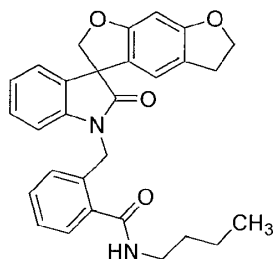
30 Síntesis de 1'-[2-(piperidin-1-ilcarbonil)encil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando piperidina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico, se obtuvo 1'-[2-(piperidin-1-ilcarbonil)encil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (88%) como un sólido incoloro: p.f. 168-170 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,42-7,10 (m, 6H), 6,99 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6,65-6,44 (br, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,90-4,64 (m, 4H), 4,54-4,39 (m, 2H), 3,77-3,42 (br, 2H), 3,21-3,07 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1 H), 1,66-1,33 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,7, 167,9, 161,6, 161,2, 142,7, 136,4, 132,6, 129,6, 129,1, 128,1, 126,6, 124,1, 123,5, 120,9, 120,3, 109,8, 92,9, 80,5, 72,6, 65,4, 57,4, 47,9, 42,3, 41,4, 28,8, 26,4, 25,7, 24,4, 15,6; MS (ES+) *m/z* 481,2 (M + 1).

10 EJEMPLO 12.18

Síntesis de *N*-butil-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida

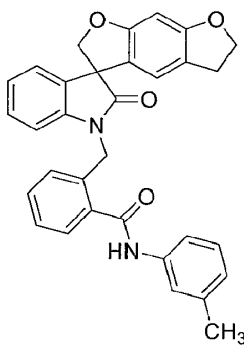


15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando butilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-butil-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (77%) como un sólido incoloro: p.f. 176-178 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,41 (m, 1H), 7,37-7,14 (m, 6H), 7,09-6,99 (m, 3H), 6,55-6,37 (m, 3H), 5,25-5,07 (m, 2H), 4,94 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,70 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,52 (*t*, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,47 (*q*, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,98 (*t*, *J* = 8,7 Hz, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H), 0,95 (*t*, *J* = 6,6 Hz, 1 H); MS (ES+) *m/z* 491,1 (M + 23).

20

EJEMPLO 12.19

Síntesis de *N*-(3-metilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida

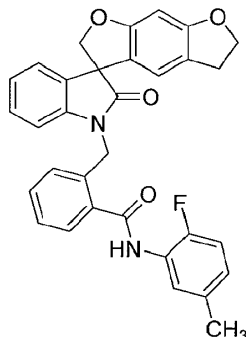


25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando *m*-toluidine en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(3-metilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (81%) como un sólido incoloro: p.f. 229-231 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,32-7,16 (m, 4H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,96 (*d*, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,40 (s, 2H), 5,22-5,05 (m, 2H), 4,93 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,67 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,52 (*t*, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,96 (*t*, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 525,11 (M + 23).

30

EJEMPLO 12.20

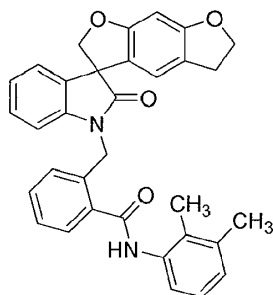
Síntesis de *N*-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-fluoro-5-metilfenilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(2-fluoro-5-metilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (77%) como un sólido incoloro: p.f. 214-216 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25-8.06 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.07-6.86 (m, 4H), 6.46 (s, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 5.27 (s, 2H), 4.95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4.68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4.52 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,96 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 543,1 (M + 23).

EJEMPLO 12.21

15 Síntesis de *N*-(2,3-dimetilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida

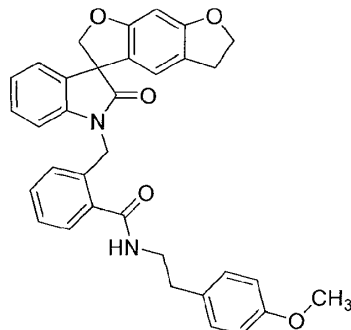


- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dimetilfenilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(2,3-dimetilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (87%) como un sólido incoloro: p.f. >230 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1 H), 7.69-7.53 (m, 2H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.33-7.11 (m, 6H), 7.11-6.99 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.40 (s, 1 H), 5.34-5.17 (m, 2H), 4.93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4.68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4.52 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,96 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 539,1 (M + 23).

25

EJEMPLO 12.22

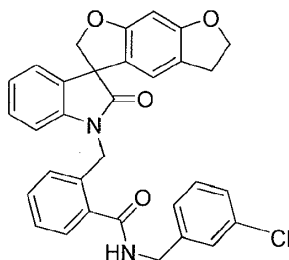
Síntesis de *N*-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(4-metoxifenil)etilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-[2-(4-metoxifenil)etil]-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (85%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,13 (m, 8H), 7,08-6,95 (m, 2H), 6,86-6,78 (m, 2H), 6,52-6,39 (m, 3H), 5,10-4,90 (m, 3H), 4,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 3,81-3,62 (m, 5H), 2,98 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 569,2 (M + 23).

EJEMPLO 12.23

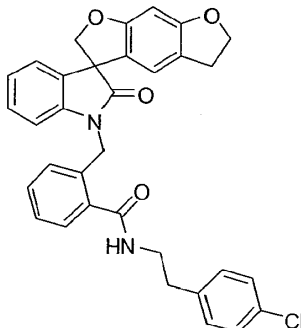
- 15 Síntesis de *N*-(3-clorobencil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida



- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-clorobencilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(3-clorobencil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (84%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,47 (m, 1H), 7,39-7,15 (m, 9H), 7,09-7,00 (m, 3H), 6,44 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 5,21-5,06 (m, 2H), 4,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,52 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,95 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 559,1 (M + 23).

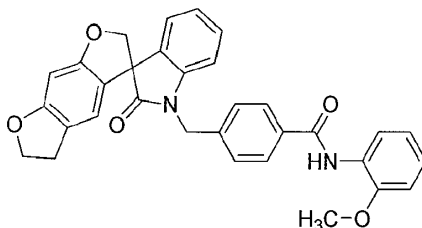
25

EJEMPLO 12.24

Síntesis de
il)metil]benzamida*N*-[2-(4-clorofenil)etil]-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-

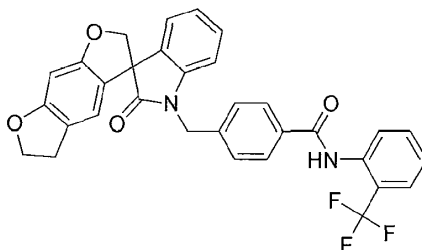
- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(4-clorofenil)etilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-[2-(4-clorofenil)etil]-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (78%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (br, 1H), 7.44-7.23 (m, 7H), 7.23-6.11 (m, 2H), 7.10-6.94 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.94-4.65 (m, 4H), 4.47 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.57-3.42 (m, 2H), 2.95 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 573,1 (M + 23).

EJEMPLO 12.25

Síntesis de
il)metil]benzamida*N*-(2-metoxifenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-

- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-metoxianilina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(2-metoxifenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (68%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56-8.43 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.11-6.96 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.01 (ABq, 2H), 4.85 (ABq, 2H), 4.53 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.07-2.92 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178.0, 164.7, 161.9, 161.4, 148.1, 141.8, 139.7, 134.9, 132.7, 128.8, 127.8, 127.7, 127.6, 124.1, 124.0, 123.7, 121.2, 120.1, 120.0, 119.8, 118.9, 109.9, 109.1, 93.4, 93.3, 80.7, 72.4, 57.8, 55.8, 43.9, 29.1; MS (ES+) m/z 519,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.26

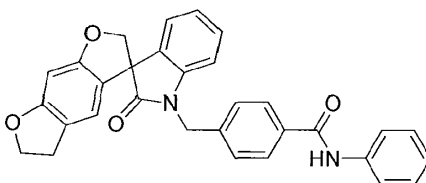
Síntesis de
(trifluorometil)fenil]benzamida4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-*N*-[2-

30

5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(trifluorometil)anilina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico, se obtuvo 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-*N*-[2-(trifluorometil)fenil]benzamida (53%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,62 (dd, *J* = 15,9, 7,9 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,31-7,14 (m, 4H), 7,04 (dd, *J* = 7,6, 7,6, 0,7 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,02 (ABq, 2H), 4,85 (ABq, 2H), 4,54 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,10-2,90 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 164,9, 161,9, 161,3, 142,6, 141,7, 140,4, 133,8, 133,1, 132,7, 128,8, 128,0, 127,7, 126,2, 124,6, 124,1 (2C), 123,7, 120,0, 118,8, 109,0, 93,3, 80,6, 72,4, 57,7, 43,8, 29,0; MS (ES+) *m/z* 557,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.27

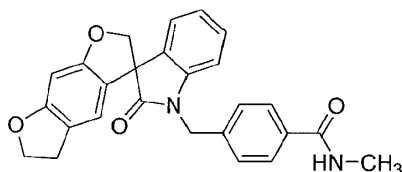
Síntesis de 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-*N*-fenilbenzamida



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando anilina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico, se obtuvo 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-*N*-fenilbenzamida (90%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1 H), 7,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39-7,23 (m, 4H), 7,23-6,97 (m, 4H), 6,72 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,92 (ABq, 2H), 4,77 (ABq, 2H), 4,48 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,89 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 165,2, 161,8, 161,3, 141,6, 139,4, 137,9, 134,6, 132,4, 128,8, 128,7, 127,8, 127,4, 124,4, 123,9, 123,7, 120,2, 119,9, 119,7, 118,7, 109,1, 93,2, 80,4, 72,3, 57,7, 43,7, 28,8; MS (ES+) *m/z* 489,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.28

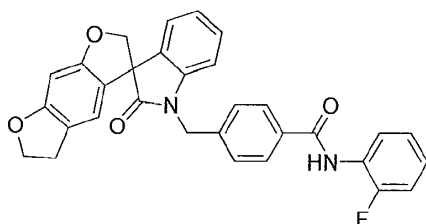
Síntesis de *N*-metil-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrocloreto de metilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-metil-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida (86%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,57-6,45 (m, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 4,95 (ABq, 2H), 4,81 (ABq, 2H), 4,53-4,34 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,90-2,73 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,2, 167,5, 161,9, 161,4, 141,8, 139,0, 134,2, 132,5, 128,8, 127,6, 127,4, 124,0, 123,7, 120,0, 119,8, 118,7, 109,2, 93,3, 80,6, 72,4, 57,7, 43,8, 28,9, 26,8; MS (ES+) *m/z* 427,1 (M + 1).

35 EJEMPLO 12.29

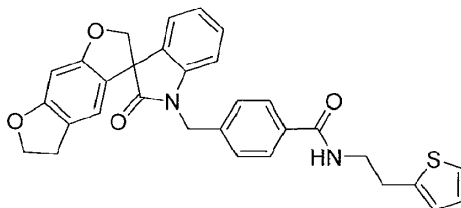
Síntesis de *N*-(2-fluorofenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-fluoroanilina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(2-fluorofenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida (75%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (ddd, *J* = 8,1, 8,1, 1,2 Hz, 1H), 8,16-7.99 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,25-7.01 (m, 6H), 6,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,03 (ABq, 2H), 4,86 (ABq, 2H), 4,55 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,10-2,91 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 164,8, 161,8, 161,3, 152,7 (d, *J* = 243,1 Hz), 141,7, 140,1, 134,0, 132,6, 128,7, 127,7 (2C), 126,3 (d, *J* = 9,8 Hz, 2C), 124,7, 124,6 (d, *J* = 3,9 Hz), 124,0, 123,6, 121,8, 119,9 (2C), 118,7, 114,8 (d, *J* = 19,2 Hz, 2C), 109,0, 93,2, 80,6, 72,3, 57,7, 43,7, 29,0; MS (ES+) *m/z* 507,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.30

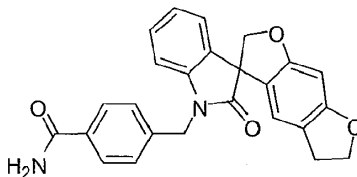
Síntesis de 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-*N*-(2-tiofen-2-iletil)benzamida



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-tiofeneetilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico, se obtuvo 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-*N*-(2-tiofen-2-iletil)benzamida (74%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,24-7.13 (m, 3H), 7,04 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 5,0, 3,5 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 6,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,51-6,46 (m, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 4,97 (ABq, 2H), 4,83 (ABq, 2H), 4,52 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,78-3,57 (m, 2H), 3,13 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,95 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 166,8, 161,8, 161,3, 141,7, 141,1, 139,2, 134,1, 132,5, 128,7, 127,5, 127,4, 127,0, 125,4, 123,9 (2C), 123,6, 119,9 (2C), 118,7, 109,0, 93,2, 80,5, 72,3, 57,6, 43,7, 41,2, 29,8, 28,9; MS (ES+) *m/z* 523,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.31

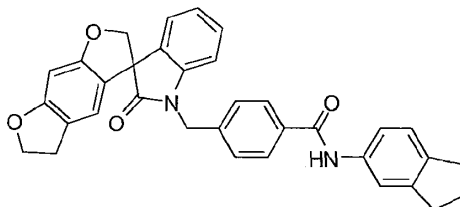
Síntesis de 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando amoniaco en seco diclorometano en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico, se obtuvo 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida (81%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,20-7.07 (m, 2H), 6,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 6,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,41 (br s, 1 H), 6,35 (br s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 4,94 (ABq, 2H), 4,78 (ABq, 2H), 4,46 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,91 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 168,7, 161,5, 160,9, 141,4, 139,3, 132,7, 132,1, 128,4, 127,8, 127,0, 123,6, 123,3, 119,6, 118,4, 108,8, 92,8, 80,2, 72,0, 57,3, 43,4, 28,6; MS (ES+) *m/z* 413,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.32

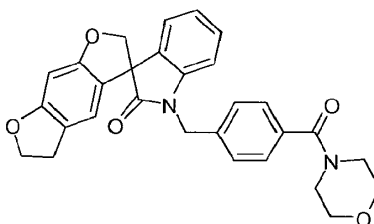
Síntesis de *N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 5-aminoindan en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (65%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,08-6,97 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,99 (ABq, 2H), 4,83 (ABq, 2H), 4,53 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,03-2,80 (m, 6H), 2,15-1,97 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 529,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.33

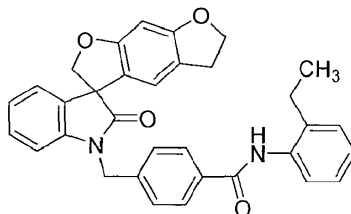
Síntesis de 1'-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)encil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando morfolina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo 1'-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)encil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (58%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,35 (m, 4H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,98 (ABq, 2H), 4,85 (ABq, 2H), 4,55 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,87-3,40 (m, 8H), 3,08-2,93 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 483,1 (M + 1).

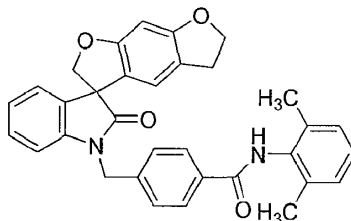
EJEMPLO 12.34

Síntesis de *N*-(2-etilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida



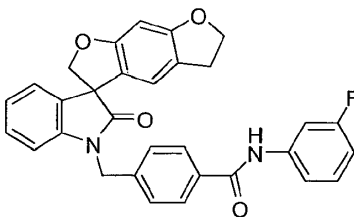
- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-etilanilina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(2-etilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (49%) como un sólido incoloro: p.f. 203-204 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96-7,83 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,31-7,13 (m, 5H), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,82-6,74 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,03 (ABq, 2H), 4,86 (ABq, 2H), 4,60-4,51 (m, 2H), 3,11-2,92 (m, 2H), 2,67 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 165,2, 161,9, 161,3, 141,8, 139,8, 135,1, 134,9, 134,6, 132,7, 128,8, 128,6, 127,8, 127,7, 126,8, 125,8, 124,1, 123,7, 120,0, 119,9, 118,8, 109,1, 93,3, 80,6, 72,4, 57,7, 43,8, 29,0, 24,4, 14,0; MS (ES+) *m/z* 517,2 (M + 1).

EJEMPLO 12.35

Síntesis de
il)metil]benzamida*N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-

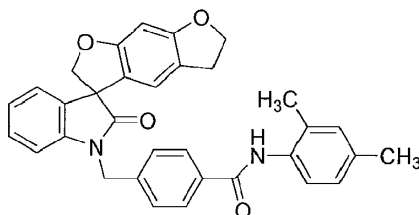
- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,6-dimetilanilina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(2,6-dimetilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (28%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,95-7,89 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,37 (s, 1 H), 7,24-7,02 (m, 6H), 6,82-6,75 (m, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 5,04 (ABq, 2H), 4,86 (ABq, 2H), 4,60-4,50 (m, 2H), 3,12-2,91 (m, 2H), 2,27 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 165,3, 161,9, 161,4, 141,8, 139,8, 135,5, 134,1, 133,6, 132,7, 128,8, 128,3, 127,9, 127,8, 127,6, 124,0, 123,7, 120,0, 118,8, 109,1, 93,3, 80,7, 72,4, 57,8, 43,8, 29,0, 18,5; MS (ES⁺) *m/z* 517,2 (M + 1).

EJEMPLO 12.36

15 Síntesis de
il)metil]benzamida*N*-(3-fluorofenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-

- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-fluoroanilina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(3-fluorofenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (50%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,34-7,15 (m, 4H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,89-6,80 (m, 1H), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,01 (ABq, 2H), 4,82 (ABq, 2H), 4,57-4,48 (m, 2H), 3,01-2,92 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,3, 163,6 (d, *J*_{C-F} = 248,0 Hz), 161,4, 141,7, 139,7, 139,5 (d, *J*_{C-F} = 10,8 Hz), 134,3, 132,4, 130,0 (d, *J*_{C-F} = 9,4 Hz), 128,8, 127,9, 127,6, 124,1, 123,8, 120,0, 119,7, 118,7, 115,4 (d, *J*_{C-F} = 2,9 Hz), 111,2 (d, *J*_{C-F} = 21,3 Hz), 109,2, 107,6 (d, *J*_{C-F} = 26,4 Hz), 93,3, 80,5, 72,4, 57,8, 43,8, 28,9; MS (ES⁺) *m/z* 507,2 (M + 1).

EJEMPLO 12.37

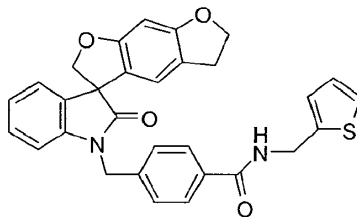
30 Síntesis de
il)metil]benzamida*N*-(2,4-dimetilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-

- 35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,4-dimetilanilina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(2,4-dimetilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-

3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida (59%) como un sólido incoloro: p.f. 249-251 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,91-7,83 (m, 2H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,28-7,17 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 3H), 6,80-6,74 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,03 (ABq, 2H), 4,86 (ABq, 2H), 4,60-4,51 (m, 2H), 3,11-2,92 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,0, 165,2, 161,9, 161,3, 141,7, 139,6, 135,3, 134,6, 132,9, 132,6, 131,2, 129,8, 128,7, 127,7, 127,4, 124,0, 123,6 (2C), 120,0 (2C), 118,8, 109,1, 93,3, 80,6, 72,4, 57,7, 43,8, 29,0, 20,9, 17,8; MS (ES+) m/z 517,2 (M + 1).

EJEMPLO 12.38

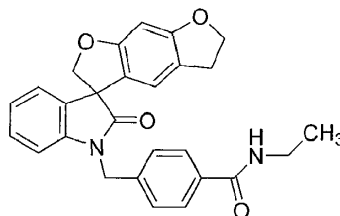
Síntesis de 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-*N*-(tiofen-2-il)metil]benzamida



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-tiofenometilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico, se obtuvo 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-*N*-(tiofen-2-il)metil]benzamida (48%) como un sólido incoloro: p.f. 167-168 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,81-7,73 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 3H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 1H), 6,48-6,40 (m, 3H), 4,99 (ABq, 2H), 4,84 (ABq, 2H), 4,83-4,78 (m, 2H), 4,59-4,50 (m, 2H), 3,09-2,90 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,0, 166,5, 161,9, 161,3, 141,7, 140,6, 139,4, 133,7, 132,6, 128,7, 127,7, 127,5, 126,9, 126,2, 125,3, 124,0, 123,6, 120,0 (2C), 118,8, 109,1, 93,3, 80,6, 72,4, 57,7, 43,8, 38,8, 29,0; MS (ES+) m/z 509,2 (M + 1).

EJEMPLO 12.39

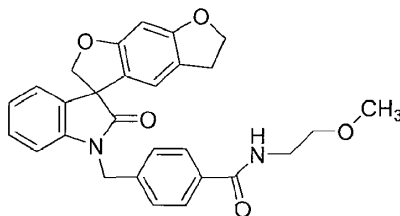
Síntesis de *N*-etil-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando etilamina (solución 2M en tetrahidrofurano) en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-etil-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida (57%) como un sólido incoloro: p.f. 190-191 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,79-7,71 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,08-6,99 (m, 1H), 6,77-6,70 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,14-6,04 (m, 1H), 4,99 (ABq, 2H), 4,85 (ABq, 2H), 4,59-4,50 (m, 2H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,09-2,90 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,0, 166,8, 161,9, 161,3, 141,8, 139,1, 134,4, 132,6, 128,7, 127,5 (2C), 124,0, 123,6, 120,0, 118,8, 109,1, 93,3, 80,6, 72,4, 57,7, 43,8, 34,9, 29,0, 14,8; MS (ES+) m/z 441,2 (M + 1).

EJEMPLO 12.40

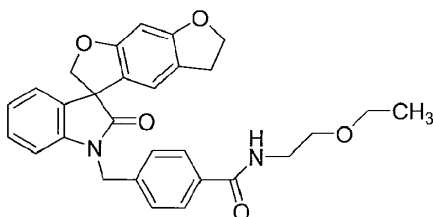
35 Síntesis de *N*-(2-metoxietil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-metoxietilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(2-metoxietil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida (49%) como un sólido incoloro: p.f. 182-183 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,81-7,73 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,77-6,70 (m, 1H), 6,56-6,41 (m, 3H), 5,00 (ABq, 2H), 4,85 (ABq, 2H), 4,60-4,51 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,08-2,94 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 166,9, 161,9, 161,3, 141,8, 139,3, 134,1, 132,6, 128,7, 127,6, 127,5, 124,0, 123,6, 120,0 (2C), 118,8, 109,1, 93,3, 80,6, 72,4, 71,1, 58,8, 57,7, 43,8, 39,7, 29,0; MS (ES+) *m/z* 471,1 (M+1).

10 EJEMPLO 12.41

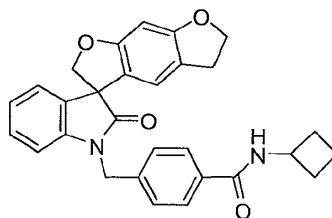
Síntesis de *N*-(2-etoxietil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-etoxietilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(2-etoxietil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida (48%) como un sólido incoloro: p.f. 84-85 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,80-7,73 (m, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,77-6,71 (m, 1H), 6,58-6,50 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,00 (ABq, 2H), 4,85 (ABq, 2H), 4,60-4,50 (m, 2H), 3,68-3,48 (m, 6H), 3,11-2,91 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,0, Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 166,9, 161,8, 161,3, 141,8, 139,2, 134,2, 132,6, 128,7, 127,6, 127,5, 124,0, 123,6, 120,0 (2C), 118,8, 109,1, 93,2, 80,6, 72,4, 68,9, 66,5, 57,7, 43,8, 39,8, 29,0, 15,1; MS (ES+) *m/z* 485,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.42

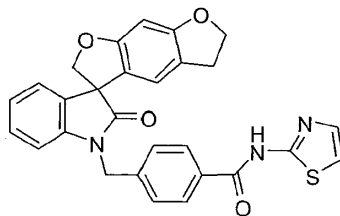
Síntesis de *N*-ciclobutil-4-[(2-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3-indol]-1(2H)-il)metil]benzamida



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrocloreto de ciclobutilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-ciclobutil-4-[(2-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3-indol]-1(2H)-il)metil]benzamida (25%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,61-8,55 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,29-7,15 (m, 2H), 7,07-6,93 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,08-4,90 (m, 2H), 4,80 (ABq, 2H), 4,55-4,46 (m, 2H), 4,46-4,31 (m, 1H), 3,05-2,91 (m, 2H), 2,26-2,12 (m, 2H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,1, 164,9, 161,1, 160,7, 142,0, 139,2, 133,7, 132,0, 128,6, 127,7, 126,9, 123,7, 123,1, 120,3, 119,9, 118,8, 109,3, 92,4, 79,8, 72,0, 56,9, 44,4, 42,8, 30,0, 28,3, 14,6; MS (ES+) *m/z* 467,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.43

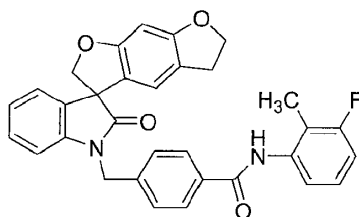
Síntesis de 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-aminotiazol en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-*N*-1,3-tiazol-2-ilbenzamida (46%) como un sólido incoloro: p.f. >250 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.63 (s, 1 H), 8,11-8.05 (m, 2H), 7,57-7.47 (m, 3H), 7,31-7.18 (m, 3H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,44 (s, 1 H), 5,12-4,96 (m, 2H), 4,82 (ABq, 2H), 4,58-4,43 (m, 2H), 3,08-2,89 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 496,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.44

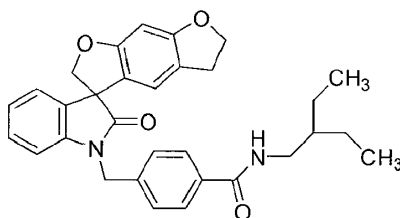
Síntesis de *N*-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-fluoro-2-metilaniolina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (35%) como un sólido incoloro: p.f. 143-144 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91-7.84 (m, 2H), 7,74-7.64 (m, 2H), 7,52-7.45 (m, 2H), 7,29-7.17 (m, 3H), 7,10-7.02 (m, 1H), 6,96-6,87 (m, 1H), 6,80-6,74 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,04 (ABq, 2H), 4,85 (ABq, 2H), 4,60-4,51 (m, 2H), 3,10-2,91 (m, 2H), 2,23 (d, *J* = 1,51 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 521,0 (M + 1).

EJEMPLO 12.45

- 25 Síntesis de *N*-(2-etilbutil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida

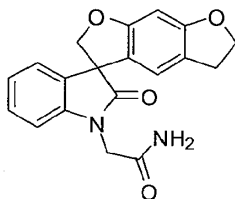


- 30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-etil-*n*-butilamina en lugar de ciclohexanometilamina, y ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico en lugar de ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico, se obtuvo *N*-(2-etilbutil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (60%) como un sólido incoloro: p.f. 211-213 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78-7.70 (m, 2H), 7,44-7.37 (m, 2H), 7,24-7.15 (m, 2H), 7,08-7.00 (m, 1 H), 6,77-6,71 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,44 (s, 1 H), 6,08-5.99 (m, 1 H), 4,99 (ABq, 2H), 4,85 (ABq, 2H), 4,59-4,50 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,10-2,91 (m, 2H), 1,55-1,30 (m, 5H), 0,97-0.87 (m, 6H); MS (ES+) *m/z* 497,0 (M + 1).

35

EJEMPLO 12.46

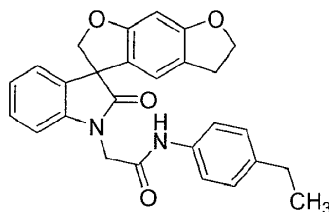
Síntesis de 2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida



5 A una solución agitada de ácido (2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acético (0,25 g, 0,74 mmol), trietilamina (0,5 mL), amoníaco en dioxano (0,5M, 4,5 mL, 2,3 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se agregó hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazolo-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (0,33 g, 0,9 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, posteriormente se concentró al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y se lavó con carbonato de sodio 2M (2 x 25 mL) y ácido clorhídrico 1M (2 x 25 mL). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. La recristalización a partir de éter dietílico (25 mL) en un baño de agua Branson ultrasónico de banco superior proporcionó 2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida (0,06 g, 23%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,66 (s, 1 H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 7,03-6,90 (m, 2H), 6,55 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 4,72 (ABq, 2H), 4,53-4,38 (m, 1 H), 4,29 (ABq, 2H), 2,92 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 337,1 (M + 1), 359,1 (M + 23).

15 EJEMPLO 12.47

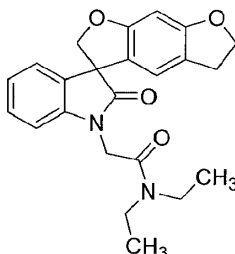
Síntesis de *N*-(4-etilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12.46 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-etilanilina en lugar de amoníaco en dioxano, se obtuvo *N*-(4-etilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida (69%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 7,16-7,09 (m, 3H), 7,08-6,95 (m, 2H), 6,56 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,73 (ABq, 2H), 4,56 (ABq, 2H), 4,50-4,41 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,53 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,7, 165,3, 161,6, 161,0, 143,2, 139,4, 136,8, 132,6, 129,1, 128,5, 123,9, 123,4, 121,2, 120,3, 119,7, 109,5, 92,9, 80,2, 72,6, 57,3, 43,5, 28,8, 28,0, 16,2; MS (ES+) *m/z* 441,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.48

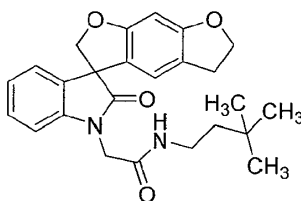
Síntesis de *N,N*-dietil-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12.46 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando dietilamina en lugar de amoníaco en dioxano, se obtuvo *N,N*-dietil-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida (54%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,28-7,21 (m, 1 H), 7,10 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6,98 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 4,76-4,66 (m, 2H), 4,60 (ABq, 2H), 4,50-4,41 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 2H), 3,31-3,20 (m, 2H), 2,93 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,8, 165,0, 161,5, 160,9, 143,4, 132,7, 129,0, 123,8, 123,2, 121,3, 120,2, 119,9, 109,6, 92,8, 80,2, 72,5, 57,3, 41,7, 41,0, 28,8, 14,6, 13,5; MS (ES+) *m/z* 393,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.49

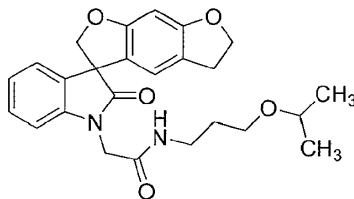
Síntesis de *N*-(3,3-dimetilbutil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida



5 A una solución agitada de ácido (2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acético (0,25 g, 0,74 mmol), isobutilcloroformato (0,11 mL, 0,81 mmol), *N*-metilmorfolina (0,09 mL, 0,81 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó 3,3-dimetilbutilamina (0,11 g, 1,1 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con diclorometano (10 mL) y se lavó con carbonato de sodio 2M (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante
10 cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 30% a 50%) para proporcionar *N*-(3,3-dimetilbutil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida (0,13 g, 41%) como un sólido incoloro: p.f. 161-163 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (dd, *J* = 5,4, 5,4 Hz, 1 H), 7,25 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,03-6,95 (m, 1 H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 4,71 (ABq, 2H), 4,51-4,40 (m, 2H), 4,38-4,20 (m, 2H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,93 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 1,37-1,27 (m, 2H), 0,85 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,6, 166,3, 161,5, 160,9, 143,1, 132,7, 129,0, 123,8, 123,3, 121,3, 120,2,
15 119,8, 109,4, 92,8, 80,2, 72,5, 57,3, 43,2, 43,0, 35,9, 30,0, 29,7, 28,8; MS (ES+) *m/z* 421,2 (M + 1).

EJEMPLO 12.50

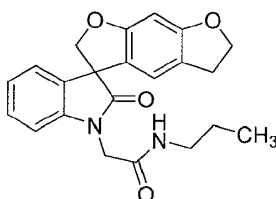
Síntesis de *N*-[3-(1-metiletoxi)propil]-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12.49 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-isopropoxipropilamina en lugar de 3,3-dimetilbutilamina, se obtuvo *N*-[3-(1-metiletoxi)propil]-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida (22%) como un sólido incoloro: p.f. 149-151 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (dd, *J* = 5,4, 5,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,99 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 4,71 (dd, *J* = 21,2,
25 9,3 Hz, 1 H), 4,50-4,41 (m, 1 H), 4,31 (ABq, 1H), 3,52-3,39 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,11 (dd, *J* = 12,8, 6,7 Hz, 1 H), 2,93 (t, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 1,65-1,52 (m, 1 H), 1,02 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,6, 166,5, 161,5, 160,9, 143,1, 132,1, 132,7, 129,0, 123,8, 123,3, 121,3, 120,2, 119,8, 109,4, 92,8, 80,2, 72,5, 71,0, 65,2, 57,3, 43,0, 36,6, 30,2, 28,8, 22,5; MS (ES+) *m/z* 437,2 (M + 1).

EJEMPLO 12.51

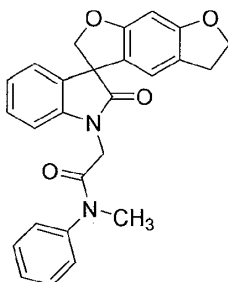
30 Síntesis de 2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)-*N*-propilacetamida



35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12.49 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando propilamina en lugar de 3,3-dimetilbutilamina, se obtuvo 2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)-*N*-propilacetamida (44%) como un sólido incoloro: p.f. 207-209 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (dd, *J* = 5,5, 5,5 Hz, 1 H), 7,25 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,99 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 4,72 (ABq, 2H), 4,50-4,41 (m, 2H), 4,32 (ABq, 2H), 3,03 (dd, *J* = 12,9, 6,7 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 1,49-1,30 (m, 2H), 0,82 (t, *J* = 7,39 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,6, 166,4, 161,5, 160,9, 143,2, 132,7, 129,0, 123,8, 123,3, 121,3, 120,2, 119,8, 109,4, 92,8, 80,2, 72,5, 57,3, 43,0, 41,0, 28,8, 22,8, 11,8; MS (ES+) *m/z* 379,1 (M + 1).

EJEMPLO 12.52

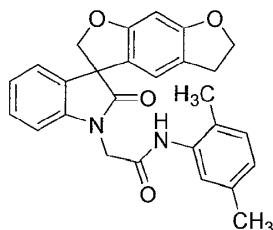
Síntesis de *N*-metil-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)-*N*-fenilacetamida



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12.49 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando *N*-metilanilina en lugar de 3,3-dimetilbutilamina, se obtuvo *N*-metil-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)-*N*-fenilacetamida (27%) como un sólido incoloro: p.f. 234-238 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,62-7,35 (m, 5H), 7,25 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,02-6,93 (m, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 4,73-4,61 (m, 2H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,19 (ABq, 2H), 3,18 (br s, 3H), 2,92 (dd, *J* = 8,5, 8,5 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,5, 165,9, 161,5, 160,9, 143,1, 132,6, 130,5, 128,9, 127,9, 123,8, 123,3, 121,3, 120,2, 119,8, 109,7, 92,8, 80,0, 72,5, 57,2, 42,4, 37,7, 28,8; MS (ES+) *m/z* 427,1 (M + 1).
- 10

EJEMPLO 12.53

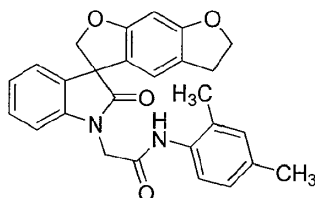
Síntesis de *N*-(2,5-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12.49 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,5-dimetilanilina en lugar de 3,3-dimetilbutilamina, se obtuvo *N*-(2,5-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida (63%) como un sólido incoloro: p.f. 250-252 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,63 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,21-6,97 (m, 6H), 6,91-6,85 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,74 (dd, *J* = 23,9, 9,4 Hz, 2H), 4,60 (dd, *J* = 29,3, 17,3 Hz, 2H), 4,49-4,41 (m, 2H), 2,92 (dd, *J* = 8,6, 8,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,7, 165,7, 161,6, 160,9, 143,1, 136,0, 135,5, 132,8, 130,7, 129,1, 126,6, 125,9, 123,9, 123,4, 121,3, 120,2, 119,7, 109,4, 92,8, 80,2, 72,5, 57,3, 43,3, 28,8, 21,0, 17,9; MS (ES+) *m/z* 441,2 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 12.54

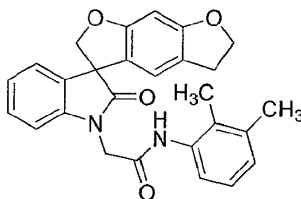
Síntesis de *N*-(2,4-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12.49 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,4-dimetilanilina en lugar de 3,3-dimetilbutilamina, se obtuvo *N*-(2,4-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida (67%) como un sólido incoloro: p.f. 277-279 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,62 (s, 1 H), 7,28 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, H), 7,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,08-6,89 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,74 (ABq, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,49-4,41 (m, 2H), 2,91 (dd, *J* = 8,6, 8,6 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,7, 165,7, 161,6, 160,9, 143,1, 135,1, 133,6, 132,8, 132,3, 131,4, 129,0, 128,6, 127,0, 125,5, 123,9, 121,3, 120,2, 119,7, 109,4, 92,8, 80,2, 72,5, 57,4, 55,4, 43,3, 28,8, 20,9, 18,3; MS (ES+) *m/z* 441,2 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 12.55

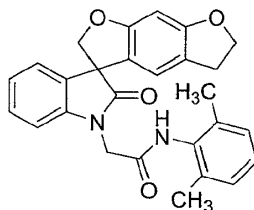
Síntesis de *N*-(2,3-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12.49 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dimetilanilina en lugar de 3,3-dimetilbutilamina, se obtuvo *N*-(2,3-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida (55%) como un sólido incoloro: p.f. 251-253 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.76 (s, 1 H), 7.29 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1 H), 7,15-6,96 (m, 6H), 6,52 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 4,74 (ABq, 2H), 4,60 (ABq, 2H), 4,49-4,40 (m, 2H), 2,91 (dd, *J* = 8,6, 8,6 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,7, 165,8, 161,8, 160,9, 143,1, 137,6, 136,0, 132,8, 131,8, 129,0, 127,7, 125,7, 124,0, 123,4, 121,3, 120,2, 119,7, 109,4, 92,8, 80,2, 72,5, 57,3, 43,3, 28,8, 20,6, 14,5; MS (ES⁺) *m/z* 441,2 (M + 1).

EJEMPLO 12.56

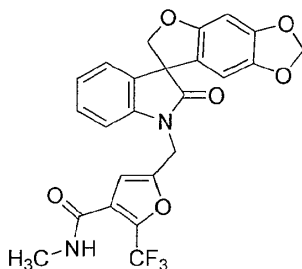
Síntesis de *N*-(2,6-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12.49 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,6-dimetilanilina en lugar de 3,3-dimetilbutilamina, se obtuvo *N*-(2,6-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida (67%) como un sólido incoloro: p.f. 261-262 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.66 (s, 1 H), 7,30 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1 H), 7,16-6,98 (m, 6H), 6,51 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 4,75 (ABq, 2H), 4,67-4,52 (m, 2H), 4,49-4,40 (m, 2H), 2,90 (dd, *J* = 8,6, 8,6 Hz, 2H), 2,12 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,7, 165,4, 161,5, 160,9, 143,0, 135,7, 135,0, 132,9, 128,9, 128,2, 127,1, 123,9, 123,4, 121,3, 120,2, 119,7, 109,3, 92,8, 80,2, 72,5, 57,4, 43,0, 28,8, 18,6, 15,6; MS (ES⁺) *m/z* 441,2 (M + 1).

EJEMPLO 12.57

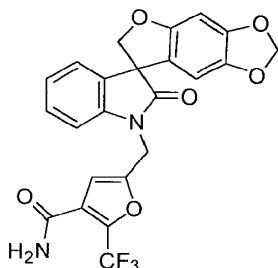
Síntesis de *N*-metil-5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12.49 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrocloreuro de metilamina en lugar de 3,3-dimetilbutilamina, ácido 5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxílico en lugar de ácido (2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acético, se obtuvo *N*-metil-5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida (96%) como un sólido incoloro: p.f. 202-203 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.27 (m, 2H), 7,19-7.17 (m, 1H), 7,10-7.05 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,94 (br s, 1 H), 5,85-5.84 (m, 2H), 5,03-4,85 (m, 3H), 4,67-4,64 (m, 1 H), 2,92 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H); MS (ES⁺) *m/z* 487,3 (M + 1).

EJEMPLO 12.58

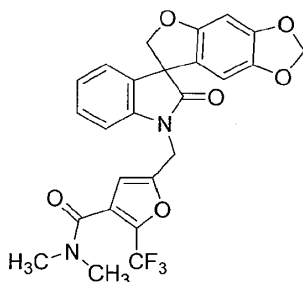
Síntesis de 5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12.49 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando solución 7N de amoníaco en metanol en lugar de 3,3-dimetilbutilamina, y ácido 5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxílico en lugar de ácido (2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, se obtuvo 5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida (86%) como un sólido incoloro: p.f. 172-174 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,27 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1 H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,09-6,02 (m, 3H), 5,83 (ABq, 2H), 5,85-5,84 (m, 2H), 5,03-4,85 (m, 3H), 4,67-4,64 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 473,2 (M + 1).

EJEMPLO 12.59

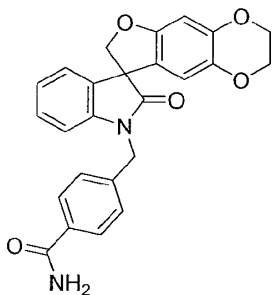
Síntesis de *N,N*-dimetil-5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 12.49 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrocloreto de dimetilamina en lugar de 3,3-dimetilbutilamina, y ácido 5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxílico en lugar de ácido (2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético, *N,N*-dimetil-5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida se obtuvo (32%) como un sólido incoloro: p.f. 96-98 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32-7,27 (m, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1 H), 5,86-5,85 (m, 2H), 5,05-4,87 (m, 3H), 4,68-4,65 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 501,3 (M + 1).

EJEMPLO 12.60

25 Síntesis de 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida

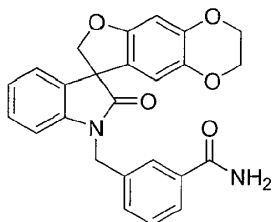


A una solución de ácido 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico (0,43 g, 1,00 mmol) en diclorometano se agregó cloruro de oxalilo (0,2 mL, 2,4 mmol) seguido de *N,N*-dimetilformamida (1 drop). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró al

vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (10 mL) y se agregó a una 0.5 M solución de amoníaco en 1,4-dioxano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo para proporcionar 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida (0,15 g, 35%): m.p. 236-238 °C (acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93-7.80 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.94 (ABq, 2H), 4.72 (ABq, 2H), 4.16-4.07 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,2, 167,9, 155,2, 144,6, 142,5, 140,0, 138,3, 134,0, 132,1, 129,2, 128,3, 127,4, 124,1, 123,6, 121,6, 111,4, 109,8, 99,3, 79,9, 64,6, 64,0, 57,2, 43,2; MS (ES+) *m/z* 429,0 (M + 1).

EJEMPLO 12.61

10 Síntesis de 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida

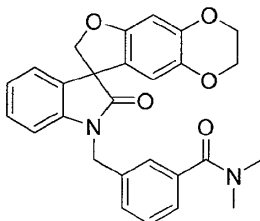


15 A una solución de ácido 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico (1,04 g, 2,42 mmol) en cloroformo anhidro (50 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,50 mL, 5,7 mmol) y *N,N*-dimetilformamida anhidro (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (36 mL), se enfrió a 0 °C y se agregó amoníaco metanólico 7M (5,20 mL, 36,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con acetona/diclorometano (1/9), seguido de recristalización a partir de diclorometano/éter dietílico para proporcionar

20 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida (1,03 g, 99%) como un sólido incoloro: p.f. 130-135 °C (diclorometano/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (s, 1 H), 7,71-7.69 (m, 1 H), 7,48-7.39 (m, 2H), 7,21-7.15 (m, 2H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,10 (br s, 1H), 5,71 (br s, 1 H), 5,14-5.09 (m, 1 H), 4,95-4,81 (m, 2H), 4,67-4,64 (m, 1 H), 4,19-4,08 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 168,7, 155,3, 144,7, 141,8, 138,4, 136,5, 134,0, 132,1, 130,8, 129,4, 128,9, 126,8, 126,5, 124,0, 123,7, 120,9, 111,4, 109,2, 99,5, 80,0, 64,5, 63,9, 58,1, 43,8; MS (ES+) *m/z* 428,8 (M + 1).

25 EJEMPLO 12.62

Síntesis de *N,N*-dimetil-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida



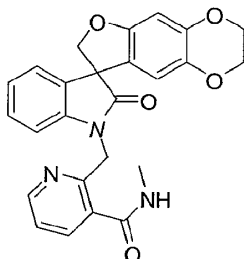
30 A una solución de ácido 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico (0,50 g, 1,16 mmol) en cloroformo anhidro (25 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,25 mL, 2,9 mmol) y *N,N*-dimetilformamida anhidro (1 drop). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano anhidro (10 mL) y la solución resultante se agregó por goteo a se enfrió (0 °C) solución de hidrócloruro de dimetilamina (1,56 g, 18,9 mmol) y trietilamina (5,27 mL, 37,8 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y a temperatura ambiente durante 3 h, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó a partir de hexanos para

35 proporcionar *N,N*-dimetil-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida (0,04 g, 8%) como un sólido marrón claro: mp: 90-96 °C (hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7.34 (m, 4H), 7,21-7.14 (m, 2H), 7,04-7.00 (m, 1 H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,08-5.03 (m, 1 H), 4,93-4,82 (m, 2H), 4,67-4,64 (m, 1 H), 4,20-4,09 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 2,90 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 171,1, 155,3, 144,7, 141,9, 138,3, 137,0, 136,0, 132,1, 129,1, 128,9, 128,3, 126,6, 126,0, 124,0, 123,6,

40 120,9, 111,5, 109,2, 99,5, 80,2, 64,5, 63,9, 58,0, 43,9, 39,6, 35,3; MS (ES+) *m/z* 456,8 (M + 1).

EJEMPLO 12.63

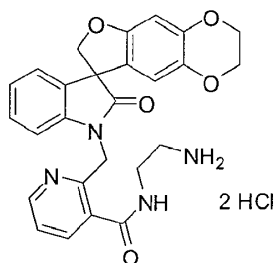
Síntesis de *N*-metil-2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piridina-3-carboxamida



- 5 Un recipiente de fondo redondo de 50 mL se cargó con ácido 2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piridina-3-carboxílico (0,43 g, 1,0 mmol), hidrocloreto de metilamina (0,14 g, 2,0 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,26 g, 1,4 mmol), 1-hidroxibenzotriazolo (0,20 g, 1,5 mmol), *N*-metilmorfolina (0,4 mL, 3,6 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 h, y se vertió en agua (200 mL). El
- 10 sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, dried y se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con a gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar *N*-metil-2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piridina-3-carboxamida (0,41 g, 92%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,36 (dd, *J* = 7,5, 5,0 Hz, 1 H), 7,20-7,07 (m, 2H), 6,95 (t, *J* = 7,5, 1 H), 6,81 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 5,16 (ABq, 2H), 4,70 (ABq, 2H), 4,20-4,05 (m, 4H), 2,77 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 167,6, 154,9, 152,7, 150,1, 144,5, 143,3, 138,1, 136,2, 132,5, 131,6, 129,0, 123,7, 123,1, 122,9, 122,2, 112,4, 109,6, 99,0, 79,7, 64,6, 64,1, 57,7, 43,3, 26,5; MS (ES+) *m/z* 443,9 (M + 1).

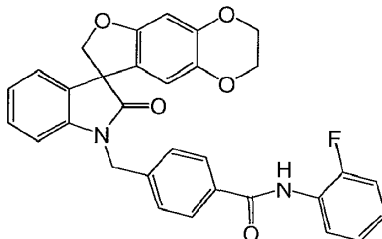
EJEMPLO 12.64

- 20 Síntesis de dihidrocloruro de *N*-(2-aminoetil)-2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piridina-3-carboxamida



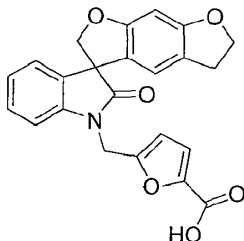
- 25 Un recipiente de fondo redondo de 50 mL se cargó con ácido 2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piridina-3-carboxílico (0,43 g, 1,0 mmol), 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (0,32 g, 2,0 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,26 g, 1,35 mmol), 1-hidroxibenzotriazolo (0,20 g, 1,5 mmol), *N*-metilmorfolina (0,4 mL, 3,6 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (7 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 h y se vertió en agua (200 mL). El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua, se secó y se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL). Una solución 4M de ácido clorhídrico en dioxano se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se diluyó con éter dietílico (50 mL) y se filtró para proporcionar dihidrocloruro de *N*-(2-aminoetil)-2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piridina-3-carboxamida (0,31 g, 57%) como un sólido blancuzco: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,01 (s, 2H), 9,02 (t, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 8,45 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,10 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,41 (dd, *J* = 7,8, 4,9 Hz, 1 H), 7,20-7,08 (m, 2H), 6,99-6,86 (m, 2H), 6,46 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,26 (ABq, 2H), 4,71 (ABq, 2H), 4,19-4,05 (m, 4H), 3,58-3,47 (m, 2H), 3,06-2,93 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 167,6, 154,9, 152,9, 150,0, 144,5, 143,3, 138,1, 137,1, 132,5, 130,9, 129,0, 123,8, 123,1, 122,9, 122,2, 112,3, 109,7, 99,0, 79,7, 64,6, 64,1, 57,7, 43,2, 38,8, 37,6; MS (ES+) *m/z* 472,9 (M + 1).
- 35

EJEMPLO 12.65

Síntesis de
il)metil]benzamida*N*-(2-fluorofenil)-4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-

- 5 A una solución agitada de ácido 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoico (0,400 g, 0,93 mmol) en cloroformo anhidro (20 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,27 mL, 3,7 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 2 h y se concentró al vacío para proporcionar 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzoil cloruro (0,45 g) como un sólido amarillo claro. A una solución de 2-fluoroanilina (0,1 mL, 1,0 mmol) y trietilamina (0,43 mL, 3,1 mmol) en diclorometano
- 10 anhidro (10 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se agregó 4-[(2'-oxo-2,3-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indolina]-1'-il)metil]benzoil cloruro (0,46 g, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 42 h y se lavó con ácido clorhídrico 10% p/v (10 mL), agua (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con hexanos/acetato de etilo (1/1) para proporcionar *N*-(2-fluorofenil)-4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (0,262 g, 49%) como un sólido incoloro: p.f. 245-251°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,48-8,43 (m, 1 H), 8,11-8,04 (m, 1 H), 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,24-7,02 (m, 6H), 6,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 5,16 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 4,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 4,89 (d, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 4,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,21-4,10 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 164,9, 155,3, 152,7 (d, *J* = 241,4 Hz), 144,7, 141,7, 140,0, 138,3, 134,1, 132,2, 128,8, 127,8 (d, *J* = 4,1 Hz), 126,4 (d, *J* = 9,8 Hz), 124,7-124,6 (m), 124,1, 123,7, 121,8, 120,8, 114,8 (d, *J* = 19,1 Hz), 111,4, 109,1, 99,5, 80,1, 64,5, 63,9, 58,0, 43,8; MS (ES⁺) *m/z* 523,0 (M + 1).
- 20

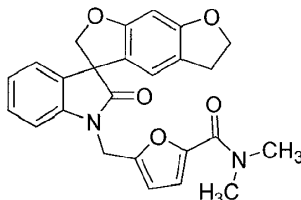
EJEMPLO 13

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

- 25 Una solución de 5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxilato de metilo (5,5 g, 13,0 mmol) e hidróxido de sodio (1,04 g, 26,0 mmol) en agua 100 ml) y metanol (40 mL) se agitó a 65 °C durante 16 h. El solvente metanol se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se enfrió en ice-bath y se ácidoificó con ácido clorhídrico 10% hasta un pH de 1-2. El sólido precipitado se filtró, y se recristalizó a partir de etanol (100 mL) para proporcionar ácido 5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxílico (5,10 g, 92%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-6,92 (m, 5H), 6,51 (s, 1 H), 6,44 (d, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 5,02 (ABq, 2H), 4,81 (ABq, 2H), 4,51 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,04-2,91 (m, 2H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 177,2, 161,6, 160,9, 159,6, 153,7, 145,0, 142,1, 132,7, 129,1, 124,0, 123,7, 121,0, 120,4, 119,6, 119,1, 111,1, 109,7, 92,9, 80,0, 72,6, 57,4, 37,3, 28,8; MS (ES⁺) *m/z* 403,8 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 13.1

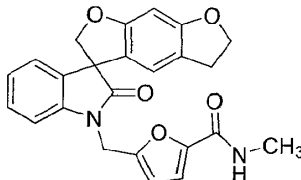
Síntesis de *N,N*-dimetil-5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxamida



- 5 Una mezcla de ácido 5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxílico (4,85 g, 12 mmol), cloruro de tionilo (11,90 g, 100 mmol) y algunas gotas de *N,N*-dimetilformamida en cloroformo (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente y exceso de cloruro de tionilo se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL). A la solución anterior (5 mL, 1,2 mmol) se agregó hidrocloreto de dimetilamina (0,81 g, 10 mmol), y trietilamina (1,01 g, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mL) y se extrajo con agua (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con diclorometano-metanol (100:1 - 20:1) para proporcionar *N,N*-dimetil-5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxamida (0,22 g, 42%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31-6,90 (m, 5H), 6,43-6,37 (m, 3H), 4,97 (ABq, 2H), 4,78 (ABq, 2H), 4,52 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,11 (s, 6H), 2,96 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 177,2, 161,6, 161,0, 159,4, 151,3, 147,5, 142,2, 132,6, 129,1, 124,1, 123,7, 121,0, 120,4, 119,5, 116,8, 110,4, 109,8, 92,9, 80,1, 72,6, 57,4, 37,1, 28,8; MS (ES+) m/z 431,1 (M + 1).

EJEMPLO 13.2

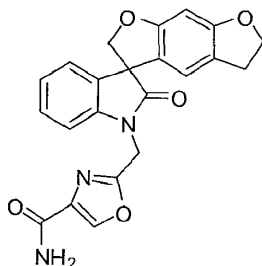
20 Síntesis de *N*-metil-5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxamida



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 13.1 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrocloreto de metilamina en lugar de hidrocloreto de dimetilamina, se obtuvo *N*-metil-5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxamida (37%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29-6,89 (m, 5H), 6,66 (s, 1H), 6,42-6,35 (m, 3H), 4,91 (ABq, 2H), 4,78 (ABq, 2H), 4,53 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H) 2,98-2,87 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 177,8, 161,9, 161,3, 158,7, 150,5, 148,0, 141,3, 132,5, 128,9, 124,1, 123,9, 120,0, 119,9, 118,8, 114,8, 111,1, 108,8, 93,3, 80,4, 72,4, 57,7, 37,2, 29,0, 25,8; MS (ES+) m/z 417,2 (M + 1).

EJEMPLO 13.3

30 Síntesis de 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida

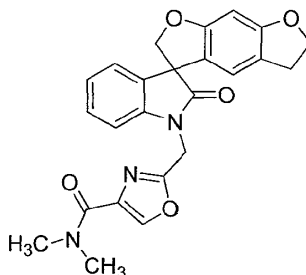


- 35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 13.1 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando solución 4M de amoníaco en dioxano en lugar de hidrocloreto de dimetilamina, ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico en lugar de ácido 5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxílico, se obtuvo 2-[(2'-oxo-

5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (19%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 7,33-6,99 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,22-5,01 (m, 2H), 4,75 (ABq, 2H), 4,46 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 161,9, 161,6, 160,9, 159,2, 143,2, 142,2, 136,8, 132,5, 129,2, 124,1, 123,8, 120,8, 120,4, 119,7, 109,6, 92,8, 80,0, 72,5, 57,3, 37,4, 28,7; MS (ES+) *m/z* 403,8 (M + 1).

EJEMPLO 13.4

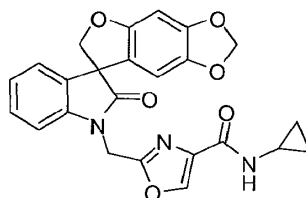
Síntesis de *N,N*-dimetil-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 13.1 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico en lugar de ácido 5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxílico, se obtuvo *N,N*-dimetil-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (3,0%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,27-6,86 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,08 (ABq, 2H), 4,82 (ABq, 2H), 4,52 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,97 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H); MS (ES+) *m/z* 431,8 (M + 1).

EJEMPLO 13.5

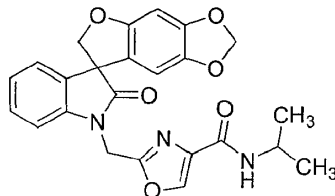
Síntesis de *N*-ciclopropil-2-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida



20 Una solución de ácido 2-[(2'-oxo-6H-espiro[benzofuro[6,5-*d*][1,3]dioxol-7,3'-indolina]-1'-il)metil]oxazol-4-carboxílico (0,41 g, 1,0 mmol), *N*-hidroxibenzotriazolo (0,20 g, 1,5 mmol) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,29 g, 1,5 mmol) en diclorometano (10 mL) se agitó durante 30 min, seguido por la adición de ciclopropilamina (0,8 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con diclorometano (100 mL), se lavó con agua destilada (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos (gradiente: 50% a 75%) para proporcionar *N*-(1-metiletil)-2-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (0,40 g, 91%) como un sólido incoloro: p.f. 188-191 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,07 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,85 (ABq, 2H), 5,04 (ABq, 2H), 4,81 (ABq, 2H), 2,82 (m, 1H), 0,85-0,77 (m, 2H), 0,64-0,58 (m, 2H); ¹³C NMR (75M Hz, CDCl₃) δ 177,2, 161,3, 158,1, 155,8, 149,0, 142,4, 141,8, 141,0, 136,6, 132,0, 129,1, 124,15, 124,10, 119,2, 108,6, 103,0, 101,6, 93,7, 80,2, 58,2, 37,1, 22,3, 6,60, 6,55; MS (ES+) *m/z* 446,2 (M + 1).

EJEMPLO 13.6

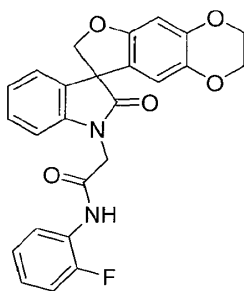
Síntesis de *N*-(1-metiletil)-2-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 13.5 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando isopropilamina en lugar de ciclopropilamina, se obtuvo *N*-(1-metiletil)-2-[(2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (17%) como un sólido incoloro: p.f. 182-183 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 7.31-7.17 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6,88 (s, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,85 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 5,05 (ABq, 2H), 4,82 (ABq, 2H), 4,20 (m, 1 H), 1,22 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,2, 159,1, 158,0, 155,8, 149,1, 142,4, 141,8, 141,0, 136,9, 132,0, 129,1, 124,2, 119,2, 108,7, 103,0, 101,6, 93,7, 80,2, 58,2, 41,2, 37,1, 29,7, 22,7; MS (ES+) *m/z* 448,2 (*M* + 1).

EJEMPLO 13.7

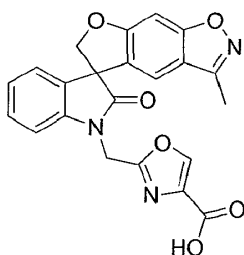
Síntesis de *N*-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida



- 15 A una solución de ácido (2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acético (0,53 g, 1,50 mmol), 2-fluoroanilina (0,2 mL, 2,1 mmol) y trietilamina (0,5 mL, 3,5 mmol) en cloroformo (30 mL) se agregó 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (0,48 g, 1,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 26 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua, ácido clorhídrico 10% p/v, agua, 10% p/v hidróxido de sodio acuoso, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/hexanos (1/3) para proporcionar *N*-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)acetamida (0,08 g, 12%): p.f. 117-119 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24-8.22 (m, 1H), 8.05-7.90 (m, 1 H), 7.33-6.95 (m, 6H), 6.50-6.47 (m, 1 H), 6.33-6.30 (m, 1 H), 4.94-4.89 (m, 1 H), 4.68-4.49 (m, 4H), 4.17-4.09 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,2, 164,6, 155,2, 144,7, 141,3, 138,4, 131,9, 129,1, 125,6, 124,9, 121,8, 120,4, 115,0, 114,8, 111,7, 108,9, 99,4, 80,0, 64,6, 63,8, 58,0, 45,1; MS (ES+) *m/z* 446,8 (*M* + 1).

EJEMPLO 13.8

- 30 Síntesis de 2-[(3-metil-2'-oxospiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico ácido

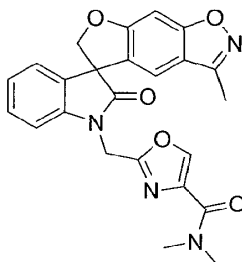


Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 13 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-[(3-metil-2'-oxospiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo en

lugar de 5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxilato de metilo, se obtuvo ácido 2-[(3-metil-2'-oxospiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico (69%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.13 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 7,74-7.71 (m, 1 H), 7,40-7.34 (m, 1 H), 7,26-7.23 (m, 2H), 7,07-7.02 (m, 2H), 5,28-5.22 (m, 2H), 5,00-4,90 (m, 2H), 2,39 (s, 3H); MS (ES+) m/z 417,8 (M + 1).

EJEMPLO 13.9

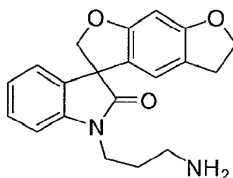
Síntesis de *N,N*-dimetil-2-[(3-metil-2'-oxospiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida



Una mezcla de ácido 2-[(3-metil-2'-oxospiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxílico (0,32 g, 0,76 mmol), hidrocloreto de dimetilamina (0,13 g, 1,52 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazolo (0,16 g, 1,17 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,21 g, 1,07 mmol), 4-metilmorfolina (0,23 mL, 2,07 mmol) y *N,N*-dimetilformamida anhidro (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se recristalizó a partir de éter dietílico para proporcionar *N,N*-dimetil-2-[(3-metil-2'-oxospiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida (0,23 g, 68%) como un sólido incoloro: p.f. 87-89 °C (éter dietílico); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7,48-7,5 (m, 1H), 7,31-7.25 (m, 1 H), 7,14-7.11 (m, 1 H), 7,05-6,95 (m, 3H), 5,28-5.06 (m, 3H), 4,87-4,84 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,43 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 175,8, 164,0, 161,7, 158,2, 157,1, 154,9, 143,7, 141,3, 137,2, 130,1, 129,5, 124,0, 123,9, 123,2, 118,0, 109,3, 108,6, 107,9, 81,3, 56,3, 38,4, 37,5, 36,2, 9,8; MS (ES+) m/z 444,8 (M + 1).

EJEMPLO 13.10

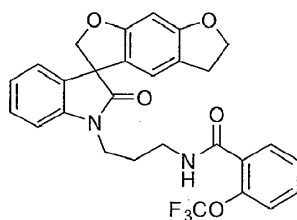
Síntesis de 1'-(3-aminopropil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



A una suspensión de 2-[3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propil]-1*H*-isindol-1,3(2*H*)-diona (1,25 g, 2,70 mmol) en etanol (25 mL) se agregó monohidrato de hidrazina (0,70 mL, 8,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, durante dicho tiempo se depositó un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/metanol/amoníaco metanólico 7N (10/1/0.2) para proporcionar 1'-(3-aminopropil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona como un aceite amarillo: MS (ES+) m/z 336,9 (M + 1).

EJEMPLO 13.11

Síntesis de *N*-[3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propil]-2-(trifluorometoxi)benzamida

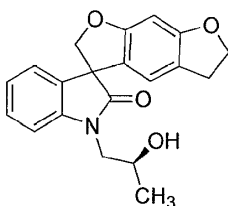


A una solución de 1'-(3-aminopropil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,20 g, 0,59 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) se agregó trietilamina (0,10 mL, 0,71 mmol) seguido de 2-

(trifluorometoxi)benzoil cloruro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar *N*-[3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propil]-2-(trifluorometoxi)benzamida (0,21 g, 67%) como una espuma incolora: p.f. 65-70 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1 H), 7,47 (ddd, *J* = 9,4, 7,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,39-7,30 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,09 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 4,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,53 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 4,02-3,83 (m, 2H), 3,58-3,33 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,05-2,01 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179,0, 164,9, 161,9, 161,3, 145,7, 141,8, 132,8, 131,8, 130,7, 129,3, 128,9, 127,3, 124,1, 123,7, 121,5, 120,3 (d, *J*_{C-F} = 259,2 Hz), 120,0, 119,8, 118,7, 108,4, 93,3, 80,5, 72,4, 57,8, 37,1, 36,1, 29,0, 27,0; MS (ES+) *m/z* 524,5 (M + 1).

EJEMPLO 14

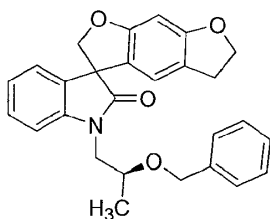
Síntesis de 1'-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



A una mezcla agitada de 1'-[(2*S*)-2-[(benciloxi)metoxi]propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2,4 g, 5,2 mmol), paladio sobre carbono (0,24 g, 10 %p) y ácido clorhídrico 3M (5 mL) en etanol absoluto (50 mL) se hidrogenizó durante 6 h a 50 psi utilizando un aparato de hidrógenoación Parr. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 25% a 50%) para proporcionar 1'-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,37 g, 78%) como un sólido incoloro: p.f. 171-174 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,28 (dd, *J* = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,04 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1 H), 6,97 (dd, *J* = 7,8, 3,5 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 6,39 (d, *J* = 1,4 Hz, 1 H), 4,91 (dd, *J* = 9,0, 0,5 Hz, 1 H), 4,66 (dd, *J* = 9,0, 0,6 Hz, 1 H), 4,51 (dt, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1 H), 4,29-4,11 (m, 1 H), 3,90-3,66 (m, 2H), 3,07-2,87 (m, 2H), 2,41 (dd, *J* = 32,9, 5,5 Hz, 1H), 1,28 (dd, *J* = 6,3, 1,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,2, 161,8 (2), 161,3 (2), 142,6 (2), 132,9 (2), 128,7 (2), 123,9 (2), 123,5, 120,2 (2), 120,0 (2), 118,8 (2), 108,9 (2), 93,2 (2), 80,6 (2), 72,4 (2), 66,5 (2), 57,8 (2), 48,1 (2), 29,0 (2), 21,4; MS (ES+) *m/z* 338,0 (M + 1).

EJEMPLO 14.1

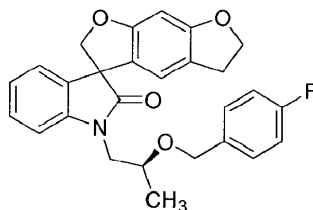
Síntesis de 1'-[(2*S*)-2-(benciloxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



A una solución agitada de 1'-[(2*S*)-2-hidroxipropil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,19 mg, 0,56 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) se agregó hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 0,03 g, 0,71 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, posteriormente se agregó bencilbromuro (0,14 g, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos (25%) para proporcionar 1'-[(2*S*)-2-(benciloxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,20 g, 77%) como un sólido incoloro: p.f. 45-47 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 7,30-6,97 (m, 9H), 6,38 (s, 1H), 6,33 (d, *J* = 36,0 Hz, 1 H), 4,84 (dd, *J* = 21,7, 8,9 Hz, 1 H), 4,68-4,55 (m, 2H), 4,49 (dt, *J* = 8,6, 0,8 Hz, 2H), 4,40 (dd, *J* = 12,0, 3,8 Hz, 1 H), 4,01-3,83 (m, 2H), 3,80-3,68 (m, 1 H), 2,88 (t, *J* = 8,6 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (diastereómeros) δ 178,1 (2), 161,7 (2), 161,3 (2), 143,0 (2), 138,3 (2), 132,7, 128,6, 128,3 (2), 127,5 (2), 127,3, 123,6 (2), 123,2, 120,3 (2), 119,8 (2), 118,9 (2), 109,7 (2), 93,2, 80,7 (2), 73,2, 72,8, 72,4, 70,9, 70,7, 57,6, 46,1 (2), 29,0 (2), 17,7 (2); MS (ES+) *m/z* 428,0 (M + 23).

EJEMPLO 14.2

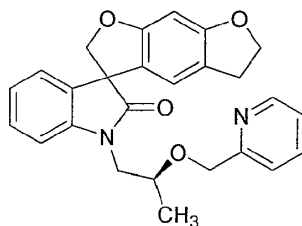
Síntesis de 1'-[(2S)-2-[(4-fluorobencil)oxi]propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 14.1 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-fluorobromuro de bencilo en lugar de bencilbromuro, se obtuvo 1'-[(2S)-2-[(4-fluorobencil)oxi]propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (70%) como un sólido incoloro: p.f. 55-60 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,20 (m, 1 H), 7,17-6,97 (m, 5H), 6,93-6,84 (m, 2H), 6,38 (s, 1 H), 6,30 (d, *J* = 36,9 Hz, 1 H), 4,84 (dd, *J* = 13,8, 8,9 Hz, 1 H), 4,65-4,53 (m, 2H), 4,49 (dt, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 2H), 4,36 (dd, *J* = 11,8, 5,4 Hz, 1 H), 4,00-3,83 (m, 2H), 3,79-3,66 (m, 1 H), 2,96-2,80 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 162,2, 161,3, 143,0, 134,0, 132,7, 129,0, 128,5, 123,7, 123,2, 120,2, 119,8, 118,8, 115,2, 114,9, 93,2, 80,6, 73,3, 72,9, 72,4, 70,0, 57,6, 46,0, 29,0, 17,6; MS (ES+) *m/z* 445,8 (M + 1).
- 10

EJEMPLO 14.3

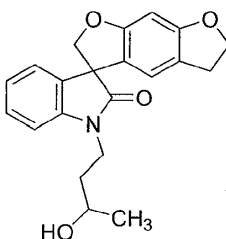
Síntesis de 1'-[(2S)-2-(piridin-2-ilmetoxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 14.1 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina en lugar de bencilbromuro, se obtuvo 1'-[(2S)-2-(piridin-2-ilmetoxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (69%) como un sólido incoloro: p.f. 46-54 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,49-8,41 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,35-6,87 (m, 6H), 6,54-6,13 (m, 2H), 4,94-4,80 (m, 1 H), 4,80-4,67 (m, 1 H), 4,66-4,32 (m, 4H), 4,10-3,63 (m, 3H), 2,97-2,57 (m, 2H), 1,62-0,76 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 161,7, 158,5, 148,8, 143,0, 136,6, 132,7, 128,6, 123,7, 123,2, 122,2, 121,0, 120,3, 119,8, 118,8, 109,4, 93,1, 80,5, 73,5, 72,3, 71,7, 57,6, 45,9, 28,9, 17,5; MS (ES+) *m/z* 428,74 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 14.4

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

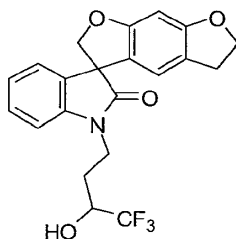


- 25 A una solución agitada de 3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propanal (0,34 g, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó metilmagnesio bromuro (0,35 mL, solución 3M de éter dietílico, 1,05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h, se desactivó con una solución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 20% a 40%) para proporcionar 1'-(3-hidroxibutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,21 g, 59%): p.f. 64-66 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,28 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1 H), 7,09-7,03 (m, 1 H), 6,94 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 6,46-6,40 (m, 2H), 4,92-4,87 (m, 1 H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 2H), 4,21-4,09 (m, 1 H), 3,76-3,62 (m, 2H), 3,22 (br s, 1 H), 3,03-2,95 (m, 2H), 1,88-1,63 (m, 2H), 1,24-1,19 (m, 3H); MS (ES+) *m/z* 352,1 (M + 1).
- 30

35

EJEMPLO 14.5

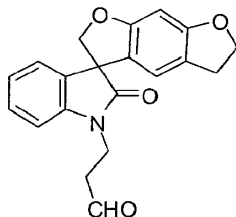
Síntesis de 1'-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 A una solución agitada de 3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propanal (0,34 g, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregaron fluoruro de cesio (0,80 g, 5,26 mmol) y trifluorometiltrimetilsilano (0,25 mL, 1,69 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h while la temperatura was lentamente se calentó a temperatura ambiente, se desactivó con metanol, se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 20% a 40%) para proporcionar 1'-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,24 g, 58%); p.f. 124-126 °C (éter dietílico/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,31 (m, 1 H), 7,22-7,19 (m, 1 H), 7,13-7,08 (m, 1 H), 6,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,45-6,41 (m, 2H), 4,89-4,70 (m, 1 H), 4,67-4,63 (m, 1 H), 4,56-4,49 (m, 2H), 4,24-4,10 (m, 1 H), 4,01-3,73 (m, 3H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 179,5, 162,1, 162,0, 161,4, 161,3, 141,5, 132,7, 129,1, 124,3, 124,0, 120,2, 119,6, 118,8, 118,5, 108,4, 93,4, 80,3, 72,4, 67,8, 57,9, 36,2, 28,9; MS (ES+) *m/z* 405,7 (M + 1).

EJEMPLO 15

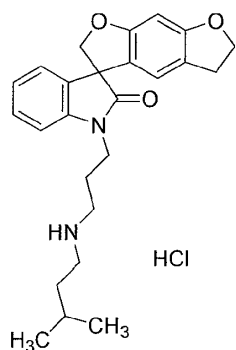
Síntesis de 3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propanal



20 A una solución de 1'-(3-hidroxipropil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2,00 g, 5,92 mmol) en diclorometano (100 mL) se agregó periodinana Dess-Martin (3,70 g, 8,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 17 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución 10% de tiosulfato de sodio y solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 20% a 50%) para proporcionar 3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propanal (1,74 g, 87%); MS (ES+) *m/z* 336,1 (M + 1).

EJEMPLO 15.1

Síntesis de hidrocloreto de 1'-{3-[(3-metilbutil)amino]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

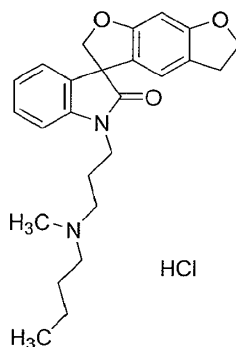


30 A una solución de 3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)propanal (0,34 g, 1,00 mmol) y isoamilamina (0,20 mL, 1,72 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) se agregó triacetoxi borohidruro de sodio

(0,43 g, 1,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con diclorometano. La solución orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (30% más 1% amoníaco 7M en metanol) para proporcionar 1'-{3-[(3-metilbutil)amino]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,37 g, 91%). El compuesto se convirtió a su sal de cloruro de hidrógeno (0,36 g) mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno (solución 2M en éter dietílico, 0,5 mL, 1,0 mmol): p.f. 98-101 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (br s, 2H), 7,32-7,03 (m, 4H), 6,49 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,71 (ABq, 2H), 4,49-4,43 (m, 2H), 3,82-3,65 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 6H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,60-1,41 (m, 3H), 0,83 (d, *J* = 9 Hz, 6H); MS (ES+) *m/z* 407,2 (M + 1).

EJEMPLO 15.2

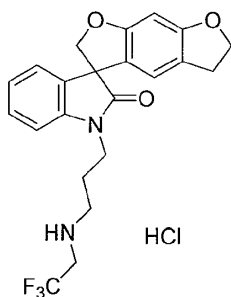
Síntesis de hidrocloreto de 1'-{3-[butil(metil)amino]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 15.1 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando *N*-metilbutilamina en lugar de isoamilamina, se obtuvo hidrocloreto de 1'-{3-[butil(metil)amino]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (80%) como un sólido incoloro: p.f. 96-99 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,5 (br s, 1 H), 7,35-7,00 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,71 (ABq, 2H), 4,49-4,43 (m, 2H), 4,15 (br, 1H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,12-2,89 (m, 6H), 2,69-2,63 (m, 2H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 2H), 1,32-1,20 (m, 2H), 0,85 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 407,2 (M + 1).

EJEMPLO 15.3

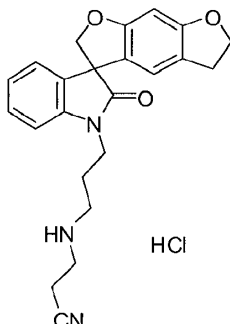
Síntesis de hidrocloreto de 1'-{3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 15.1 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de isoamilamina, se obtuvo hidrocloreto de 1'-{3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (86%) como un sólido incoloro: p.f. 124-126 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35-7,29 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 4,71 (AB, 2H), 4,49-4,43 (m, 2H), 4,06-3,97 (m, 2H), 3,87-3,70 (m, 2H), 3,04-2,89 (m, 4H), 2,11-2,00 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,6, 161,6, 161,1, 142,6, 132,7, 129,2, 124,1, 123,4, 120,9, 120,3, 119,5, 92,9, 80,3, 72,5, 57,3, 46,0, 37,5, 28,8, 24,3, 22,5, 14,4; MS (ES+) *m/z* 419,1 (M + 1).

EJEMPLO 15.4

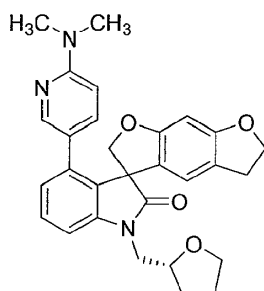
Síntesis de hidrocloreto de 3-[[3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]amino]propanonitrilo



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 15.1 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-aminopropionitrilo en lugar de isoamilamina, se obtuvo hidrocloreto de 3-[[3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]amino]propanonitrilo (61 %) como un sólido incoloro: p.f. 214-216 °C (éter dietílico); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33-7.29 (m, 1 H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 1 H), 6.45 (s, 1H), 6.37 (s, 1 H), 4.65 (ABq, 2H), 4.49-4.43 (m, 2H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.01-2.76 (m, 8H), 1.92-1.79 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 177,5, 161,6, 161,1, 142,8, 132,7, 129,2, 124,1, 123,4, 121,0, 120,3, 119,4, 109,5, 92,9, 80,2, 72,5, 57,3, 45,4, 43,6, 37,8, 28,8, 25,8, 16,2; MS (ES+) m/z 390,1 (M + 1).

EJEMPLO 16

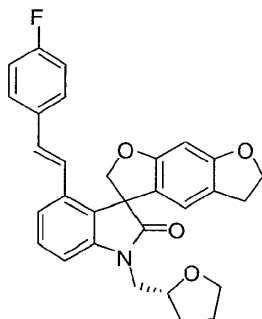
Síntesis de 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 A una solución agitada de 4'-bromo-1'-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,125 g, 0,3 mmol), hidrato de ácido 2-(dimetilamino)piridina 5-borónico (0,08 g, 0,45 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (0,04 g, 0,03 mmol), carbonato de sodio 2M (1 mL) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se calentó, agitándose a 150 °C durante 15 min en un reactor de microondas. La solución se vertió en agua destilada (15 mL) y se lavó con acetato de etilo (75 mL). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera (3 x 25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo en hexanos (gradiente: 30% a 60%) para proporcionar 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,11 g, 73%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 7,4, 4,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,71 (ddd, J = 8,8, 2,4, 0,9 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 6,31 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 4,59-4,41 (m, 3H), 4,33 (dd, J = 9,4, 3,1 Hz, 1 H), 4,23-4,08 (m, 1H), 3,89-3,55 (m, 4H), 3,09-2,86 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,05-1,69 (m, 3H), 1,67-1,51 (m, 1H); MS (ES+) m/z 484,1 (M + 1).

EJEMPLO 16.1

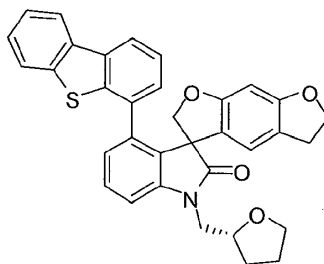
Síntesis de 4'-[(*E*)-2-(4-fluorofenil)ethenil]-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando *trans*-2-(4-fluorofenil)vinil borónico ácido en lugar de hidrato de ácido 2-(dimetilamino)piridina 5-borónico, se obtuvo 4'-[(*E*)-2-(4-fluorofenil)ethenil]-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (47%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,74-7,25 (m, 4H), 7,24-7,06 (m, 4H), 6,75 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,48 (s, 1 H), 4,78 (ABq, $J = 26,1, 9,6$ Hz, 2H), 4,52-4,36 (m, 2H), 4,23-4,09 (m, 1 H), 3,90-3,54 (m, 4H), 2,92 (t, $J = 8,51, 8,51$ Hz, 2H), 2,04-1,69 (m, 3H), 1,68-1,53 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 484,1 ($M + 1$).

EJEMPLO 16.2

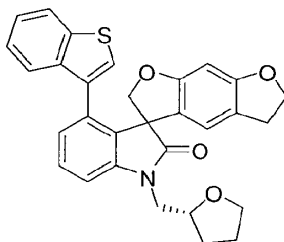
Síntesis de 4'-dibenzo[*b,d*]tiofen-4-il-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando dibenzotiofeno-4-borónico ácido en lugar de hidrato de ácido 2-(dimetilamino)piridina 5-borónico, se obtuvo 4'-dibenzo[*b,d*]tiofen-4-il-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (45%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (diastereómeros) δ 8,53-8,02 (m, 2H), 8,02-7,70 (m, 1 H), 7,67-7,21 (m, 5H), 7,20-6,91 (m, 2H), 6,59 (s, 0,5H), 6,19 (s, 1H), 5,96 (s, 0,5H), 5,28 (s, 0,5H), 5,01-4,76 (m, 0,5H), 4,68-4,31 (m, 2H), 4,29-4,13 (m, 1H), 4,11-3,52 (m, 5H), 3,20-2,67 (m, 2H), 2,13-1,71 (m, 3H), 1,71-1,50 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 546,0 ($M + 1$).

EJEMPLO 16.3

- 25 Síntesis de 4'-(1-benzotiofen-3-il)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

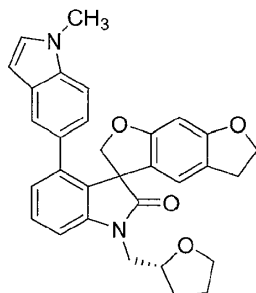


- 30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ácido tianafeno-3-borónico en lugar de hidrato de ácido 2-(dimetilamino)piridina 5-borónico, se obtuvo 4'-(1-benzotiofen-3-il)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (49%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,57-6,70 (m, 7H), 6,48-

6,31 (br s, 1H), 5,76 (br s, 1H), 4,52-4,09 (m, 5H), 3,93-3,57 (m, 4H), 2,97-2,66 (m, 2H), 2,05-1,71 (m, 3H), 1,70-1,54 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 496,1 (M + 1).

EJEMPLO 16.4

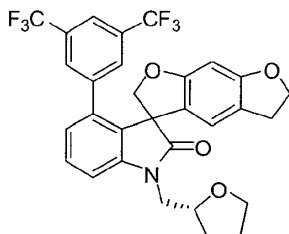
5 Síntesis de 4'-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolen-2-il)-1*H*-indol en lugar de hidrato de ácido 2-(dimetilamino)piridina 5-borónico, 4' se obtuvo -(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (65%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,34 (dd, *J* = 7,8, 7,82 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 7,23-7,14 (m, 2H), 6,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,73-6,71 (m, 1 H), 6,63-6,57 (m, 2H), 6,09 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 1 H), 4,62-4,46 (m, 2H), 4,40 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1 H), 4,26-4,12 (m, 1 H), 4,09 (dd, *J* = 9,2, 1,1 Hz, 1 H), 3,92-3,56 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,16-2,90 (m, 2H), 2,04-1,71 (m, 3H), 1,69-1,54 (m, 1H); MS (ES+) m/z 493,2 (M + 1).

15 EJEMPLO 16.5

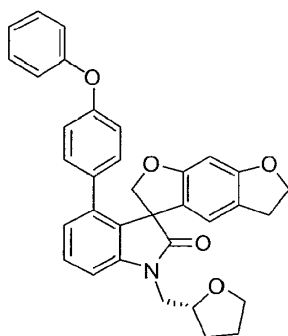
Síntesis de 4'-[3,5-*bis*(trifluorometil)fenil]-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ácido 3,5-*bis*(trifluorometil)fenil borónico en lugar de hidrato de ácido 2-(dimetilamino)piridina 5-borónico, 4'-[3,5-*bis*(trifluorometil)fenil]-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona se obtuvo (40%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,70 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,51 (t, *J* = 8,9, 8,9 Hz, 2H), 4,39 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,34-4,23 (m, 1 H), 4,05-3,67 (m, 4H), 2,98 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 2,15-1,83 (m, 3H), 1,79-1,65 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 576,1 (M + 1).

EJEMPLO 16.6

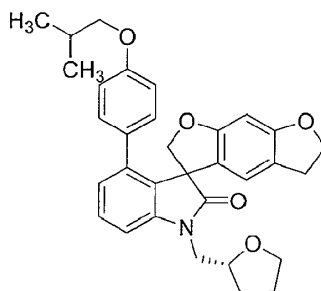
Síntesis de 4'-(4-fenoxifenil)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ácido p-fenioxifenilborónico en lugar de hidrato de ácido 2-(dimetilamino)piridina 5-borónico, 4'-(4-fenoxifenil)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona se obtuvo (35%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,42-7,30 (m, 3H), 7,22 (dd, *J* = 7,6, 4,3 Hz, 1 H), 7,11 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,78-6,70 (m, 4H), 6,50 (d, *J* = 5,8 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 4,54-4,33 (m, 4H), 4,25-4,10 (m, 1 H), 3,90-3,55 (m, 4H), 3,08-2,83 (m, 2H), 2,05-1,70 (m, 3H), 1,68-1,54 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 532,1 (M + 1).

EJEMPLO 16.7

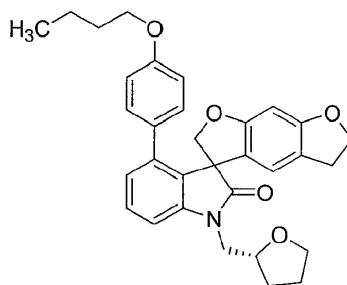
- 10 Síntesis de 4'-[4-(2-metilpropoxi)fenil]-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ácido p-(2-metilpropoxi)fenilborónico en lugar de hidrato de ácido 2-(dimetilamino)piridina 5-borónico, 4'-[4-(2-metilpropoxi)fenil]-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona se obtuvo (34%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1 H), 7,08 (ddd, *J* = 10,3, 7,9, 0,9 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,71-6,62 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 6,18-6,15 (m, 1H), 4,68-4,48 (m, 3H), 4,39-4,23 (m, 2H), 4,07-3,57 (m, 6H), 3,13-2,92 (m, 2H), 2,14-1,81 (m, 4H), 1,80-1,66 (m, 1 H), 1,00 (dd, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 6H); MS (ES+) *m/z* 512,2 (M + 1).

EJEMPLO 16.8

- 20 Síntesis de 4'-(4-butoxifenil)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

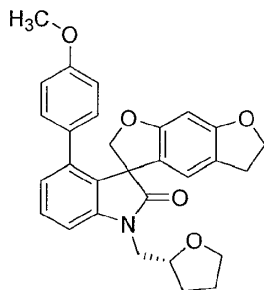


- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ácido p-butoxilfenilborónico en lugar de hidrato de ácido 2-(dimetilamino)piridina 5-borónico, se obtuvo 4'-(4-butoxifenil)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (34%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,14-7,03 (m, 1 H), 6,88 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6,72-6,61 (m, 4H), 6,58 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 4,69-4,46 (m, 3H), 4,39-4,23 (m, 2H), 4,09-3,56 (m, 6H), 3,14-2,92 (m, 2H), 2,14-1,82 (m, 3H), 1,81-1,65 (m, 3H), 1,55-1,40 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 512,1 (M+1).

30

EJEMPLO 16.9

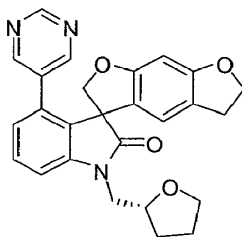
Síntesis de 4'-(4-metoxifenil)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ácido *p*-metoxifenil borónico en lugar de hidrato de ácido 2-(dimetilamino)piridina 5-borónico, se obtuvo 4'-(4-metoxifenil)-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (41%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1 H), 7,19 (dd, *J* = 7,2, 4,8 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 6,70-6,59 (m, 4H), 6,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 4,58-4,40 (m, 3H), 4,26-4,09 (m, 2H), 3,90-3,54 (m, 7H), 3,09-2,87 (m, 2H), 2,05-1,70 (m, 3H), 1,68-1,54 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 469,9 (M + 1).

EJEMPLO 16.10

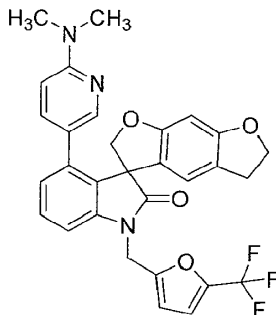
Síntesis de 4'-pirimidin-5-il-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando pirimidina-5-borónico ácido en lugar de hidrato de ácido 2-(dimetilamino)piridina 5-borónico, se obtuvo 4'-pirimidin-5-il-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (38%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,08 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,16 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 2H), 7,24-7,16 (m, 1 H), 6,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,58-6,53 (m, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 4,72 (dd, *J* = 9,3, 1,3 Hz, 1 H), 4,63-4,46 (m, 2H), 4,39 (dd, *J* = 9,3, 1,3 Hz, 1 H), 4,35-4,23 (m, 1 H), 4,06-3,65 (m, 4H), 3,01 (t, *J* = 8,6 Hz, 2H), 2,16-1,84 (m, 3H), 1,79-1,63 (m, 1 H); MS (ES+) *m/z* 442,0 (M + 1).

EJEMPLO 16.11

Síntesis de 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

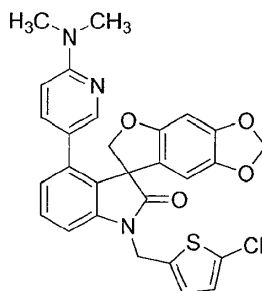


- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4'-bromo-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 4'-bromo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (73%) como un sólido incoloro: p.f. 223-225 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82-

7,77 (m, 1 H), 7,32 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,93 (dd, $J = 16,6, 7,8$ Hz, 2H), 6,78-6,71 (m, 1H), 6,65-6,58 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,44 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,28-6,16 (m, 2H), 5,19 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,64-4,50 (m, 2H), 4,47 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,07-2,97 (m, 8H); MS (ES+) m/z 548,0 ($M + 1$).

5 EJEMPLO 16.12

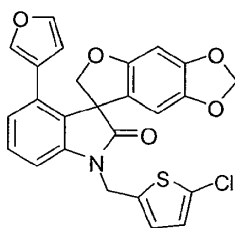
Síntesis de 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]espiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' H)-ona



10 Un recipiente de fondo redondo (25 mL) equipado con condensar se cargó con 4'-bromo-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' H)-ona (0,18 g, 0,50 mmol), ácido 6-(dimetilamino)piridin-3-ilborónico (0,084 g, 0,75 mmol) y *tetrakis*(trifenilfosfina)palladio(0) (0,06 g, 10 mol%). El recipiente se lavó con nitrógeno durante 5 min, posteriormente anhídrido dioxano (7 mL) y carbonato de sodio 2M (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL), se lavó con cloruro de amonio saturado (10 mL), salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna con acetato de etilo en hexanos (70%) para proporcionar 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]espiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' H)-ona (0,10 g, 70%) como un sólido incoloro: p.f. 215-218 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,74 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 6,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,93 (d, $J = 18,0$ Hz, 2H), 5,05 (ABq, 2H), 4,44 (ABq, 2H), 2,95 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 177,5, 158,4, 156,0, 148,9, 147,1, 142,3, 142,0, 138,4, 137,6, 137,3, 129,6, 129,4, 128,2, 127,9, 127,1, 126,1, 122,1, 121,1, 109,0, 104,7, 102,8, 101,9, 93,7, 77,9, 58,2, 38,1, 31,2; MS (ES+) m/z 534,1 ($M + 1$), 532,2 ($M + 1$).

EJEMPLO 16.13

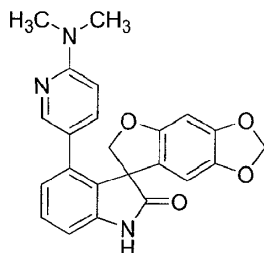
25 Síntesis de 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-4'-[(3-furil)espiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' H)-ona



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ácido 3-furanborónico en lugar de ácido 6-(dimetilamino)piridin-3-ilborónico, 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-4'-[(3-furil)espiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' H)-ona se obtuvo (95%) como un sólido incoloro: p.f. 166-168 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,57 (dd, $J = 1,7, 1,7$ Hz, 1 H), 7,34 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 3,8$ Hz, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,99-6,96 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,19 (s, 1 H), 6,03 (dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1 H), 5,93 (d, $J = 2,7$ Hz, 2H), 5,04 (ABq, 2H), 4,55 (ABq, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 177,4, 156,2, 149,1, 143,8, 142,9, 142,0, 140,6, 138,4, 130,7, 129,6, 128,2, 127,7, 127,0, 125,6, 122,9, 120,8, 111,4, 109,3, 102,9, 102,0, 93,9, 77,6, 58,1, 39,1; MS (ES+) m/z 480,3 ($M + 1$), 478,3 ($M + 1$).

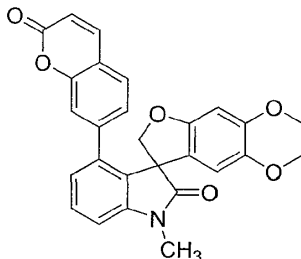
35

EJEMPLO 16.14

Síntesis de 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

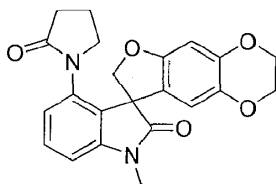
5 A una mezcla en suspensión de 4'-bromo-espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,00 g, 2,78 mmol), ácido 6-(dimetilamino)piridin-3-ilborónico (0,69 g, 4,17 mmol) y *tetrakis*(trifenilfosfina)palladio (0) (0,32 g, 0,28 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) se agregó acuoso carbonato de sodio 2M (2,8 mL, 5,6 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (40 mL). El filtrado se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo en hexanos (gradiente de 20% a 50%) para proporcionar 4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,60 g, 54%) como un polvo blanco: p.f. > 245 °C (acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,29 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,79-6,74 (m, 2H), 6,40-6,35 (m, 3H), 5,95 (d, *J* = 19,9 Hz, 2H), 4,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 4,36 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,99 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,8, 157,9, 155,5, 148,1, 146,6, 142,2, 141,5, 137,0, 136,8, 129,8, 128,9, 124,4, 121,9, 121,2, 109,0, 104,2, 102,5, 101,3, 93,1, 77,5, 58,2, 37,6; MS (ES+) *m/z* 402,3 (M + 1).

EJEMPLO 16.15

Síntesis de 1'-metil-4'-(2-oxo-2*H*-cromeno-7-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4'-bromo-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 4'-bromo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-*b*:5,4-*b'*]difuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, y 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-cromeno-2-ona (Isihiyama et al., *Tetrahedron Lett.* (1997) 38:3447-3450) en lugar de hidrato de ácido 2-(dimetilamino)piridina 5-borónico, se obtuvo 1'-metil-4'-(2-oxo-2*H*-cromeno-7-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (55%) como un sólido blancuzco: p.f. 228-229 °C (hexanos/acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,71-7,63 (m, 1 H), 7,42-7,36 (m, 1 H), 7,32-7,27 (m, 1 H), 6,99-6,94 (m, 1 H), 6,93-6,86 (m, 1 H), 6,80-6,74 (m, 1 H), 6,69-6,64 (m, 1 H), 6,43-6,36 (m, 1 H), 6,34-6,29 (m, 1 H), 6,00-5,94 (m, 1 H), 4,67-4,60 (m, 1 H), 4,35-4,04 (m, 5H), 3,32 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 160,5, 155,3, 153,1, 145,0, 143,2, 143,1, 142,1, 138,3, 138,2, 129,8, 128,9, 126,9, 124,8, 124,5, 121,1, 117,7, 117,1, 116,6, 111,2, 108,2, 98,8, 78,4, 64,5, 63,9, 58,3, 26,9; MS (ES+) *m/z* 453,8 (M + 1).

EJEMPLO 16.16

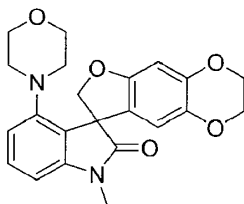
30 Síntesis de 1'-metil-4'-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

35 A una solución desgasificada de 4'-bromo-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1,00 g, 2,57 mmol), 2-pirrolidinona (0,30 mL, 3,9 mmol), carbonato de potasio (0,71 g, 5,1 mmol) y *rac-trans-N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,10 mL, 0,63 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 mL) se agregó yoduro de cobre(I) (0,06 g, 0,31 mmol). La mezcla se agitó a 150 °C bajo nitrógeno durante 48 h, se dejó enfriar a temperatura

ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con 10% v/v amonio hidróxido, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo para proporcionar 1'-metil-4'-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,28 g, 28%): p.f. 256-258 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,32 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1 H), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,23 (s, 1 H), 4,84 (ABq, 2H), 4,18-4,06 (m, 4H), 3,34-3,24 (m, 4H), 2,56-2,27 (m, 3H), 1,98-1,80 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,1, 175,9, 155,6, 144,7, 143,9, 138,1, 135,5, 131,4, 130,3, 122,8, 119,8, 111,5, 108,5, 98,8, 78,3, 64,5, 63,9, 57,7, 50,6, 30,6, 27,1, 18,8; MS (ES+) *m/z* 393,1 (M + 1).

EJEMPLO 16.17

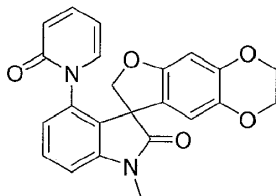
10 Síntesis de 1'-metil-4'-morfolin-4-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución desgasificada de 4'-bromo-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,00 g, 2,57 mmol), morfolina (0,34 mL, 3,9 mmol), terc-butoxida de sodio (0,45 g, 4,7 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xantena (0,30 g, 0,52 mmol) en tolueno (40 mL) se agregó *tris*(dibencilidanoacetona)dipaladio(0) (0,24 g, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 48 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna se eluyó con acetato de etilo/hexanos (1/1) para proporcionar 1'-metil-4'-morfolin-4-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,04 g, 4%): p.f. 246-249 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,35-7,29 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,75 (ABq, 2H), 4,14-4,02 (m, 4H), 3,30 (t, *J* = 4,2Hz, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,52-2,27 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,8, 155,6, 149,9, 144,7, 144,3, 137,6, 130,3, 127,1, 121,6, 117,1, 111,3, 106,4, 98,6, 77,8, 66,7, 64,6, 64,0, 57,7, 53,0, 27,0; MS (ES+) *m/z* 395,0 (M + 1).

EJEMPLO 16.18

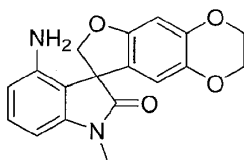
Síntesis de 1'-metil-4'-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución desgasificada de 4'-bromo-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,00 g, 2,57 mmol), 2-hidroxipiridina (0,49 g, 5,2 mmol), carbonato de potasio (1,10 g, 7,95 mmol) y 8-hidroxiquinolina (0,15 g, 1,04 mmol) en sulfóxido de dimetilo (30 mL) se agregó yoduro de cobre(I) (0,10 g, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 72 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó secuencialmente con 10% v/v amonio hidróxido, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/hexanos (1/1) para proporcionar 1'-metil-4'-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,02 g, 3%): p.f. 212-214 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, COCl₂) δ 7,99-7,96 (m, 1 H), 7,57-7,50 (m, 1 H), 7,38-7,34 (m, 1 H), 6,88-6,76 (m, 3H), 6,69-6,66 (m, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,11-4,01 (m, 4H), 3,28 (3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,3, 155,3, 149,9, 144,5, 144,2, 139,0, 137,7, 129,9, 123,6, 118,9, 117,9, 111,6, 105,3, 98,7, 78,9, 64,4, 63,7, 57,4, 27,0; MS (ES+) *m/z* 403,0 (M + 1).

EJEMPLO 16.19

Síntesis de 4'-amino-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

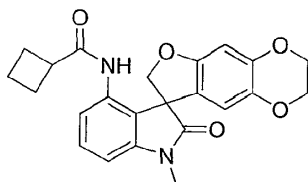


40

A una solución desgasificada de 4'-bromo-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (11,58 g, 30,0 mmol), benzofenona imina (7,8 mL, 46 mmol) y rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaphtil (5,64 g, 9,00 mmol) en tolueno (250 mL) se agregó *tris*(dibencilidanoacetona)dipaladio(0) (2,75 g, 3,00 mmol) seguido de terc-butoxida de sodio (5,40 g, 56,2 mmol). La mezcla se agitó a reflujo bajo nitrógeno durante 20 h y se filtró a través una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL). ácido clorhídrico 10% p/v (20 mL) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del tetrahidrofurano. La mezcla se neutralizó con 10% p/v hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó secuencialmente from acetato de etilo/hexanos seguido de metanol para proporcionar 4'-amino-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (8,90 g, 90%): p.f. 252-254 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,11-7,05 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,36-6,31 (m, 3H), 4,75 (ABq, 2H), 4,19-4,06 (m, 4H), 3,59 (br s, 2H), 3,23 (3H); MS (ES+) *m/z* 325,0 (M + 1).

EJEMPLO 16.20

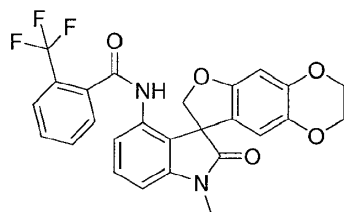
15 Síntesis de *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclobutanecarboxamida



A una solución de 4'-amino-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (700 mg, 1,72 mmol) en diclorometano (50 mL) y piridina (5 mL) se agregó cloruro de ciclobutanecarbonilo (0,17 mL, 1,48 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con diclorometano (150 mL), se lavó secuencialmente con agua, ácido clorhídrico 10% p/v, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/hexanos (1/3) para proporcionar *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclobutanecarboxamida (0,50 g, 71%): p.f. 234-236 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (s, 1 H), 7,32-7,26 (m, 1 H), 7,11-7,08 (m, 1 H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,68 (ABq, 2H), 4,13-4,05 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 2,96-2,90 (m, 1 H), 2,05-1,64 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,6, 173,5, 155,1, 144,6, 144,3, 138,3, 134,6, 129,5, 125,3, 120,8, 119,4, 112,0, 106,8, 98,8, 78,2, 64,6, 64,0, 57,1, 27,1, 25,0, 24,9, 17,9; MS (ES+) *m/z* 406,9 (M + 1).

EJEMPLO 16.21

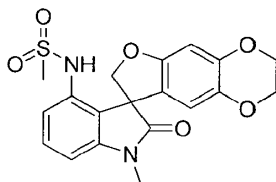
30 Síntesis de *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)-2-(trifluorometil)benzamida



35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.20 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(trifluorometil)benzoil cloruro en lugar de cloruro de ciclobutanecarbonilo, se obtuvo *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)-2-(trifluorometil)benzamida (66%): p.f. 241-243 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,02-7,98 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,76-6,73 (m, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 4,71 (ABq, 2H), 4,18-4,08 (m, 4H), 3,29 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175,9, 165,7, 153,8, 145,0, 142,8, 139,4, 134,3, 131,9, 130,3, 130,0, 127,5, 126,7, 120,7, 118,0, 116,5, 112,1, 105,2, 99,3, 78,8, 64,5, 63,8, 57,2, 27,1; MS (ES+) *m/z* 497,0 (M + 1).

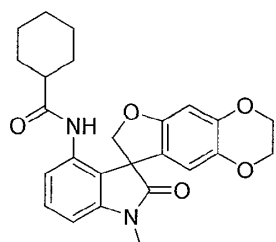
40

EJEMPLO 16.22

Síntesis de
il)metanosulfonamida*N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-

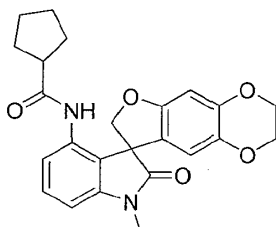
- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.20 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloruro de ciclobutanecarbonilo, se obtuvo *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)metanosulfonamida (89%): p.f. 184-186 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7.25 (m, 2H), 6,75-6,71 (m 1H), 6,61 (s, 1H), 6,56 (br s, 1H), 6,34 (s, 1 H), 4,70 (ABq, 2H), 4,19-4,06 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175,5, 154,1, 145,3, 143,2, 139,6, 133,9, 130,3, 121,1, 118,5, 114,9, 111,6, 105,2, 100,4, 78,7, 64,4, 63,9, 57,0, 38,7, 27,1; MS (ES+) *m/z* 402,9 (M + 1).

EJEMPLO 16.23

Síntesis de
il)ciclohexanocarboxamida*N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-

- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.20 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ciclohexanocarbonil cloruro en lugar de cloruro de ciclobutanecarbonilo, se obtuvo *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclohexanocarboxamida (23%): p.f. 96-98 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,99-7.95 (m, 1H), 7,31-7.25 (m 1H), 7,04 (br s, 1 H), 6,67-6,64 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,34 (s, 1 H), 4,74 (ABq, 2H), 4,21-4,10 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,04-1,69 (m, 11H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,3, 174,5, 154,4, 145,3, 142,8, 139,3, 135,1, 129,8, 119,1, 118,0, 115,8, 112,3, 104,2, 99,4, 78,6, 64,5, 63,8, 57,1, 46,7, 29,4, 29,0, 27,0, 25,6; MS (ES+) *m/z* 435,0 (M + 1).

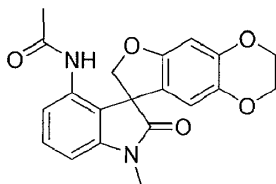
EJEMPLO 16.24

Síntesis de
il)ciclopentanocarboxamida*N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-

- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.20 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ciclopentanocarbonil cloruro en lugar de cloruro de ciclobutanecarbonilo, se obtuvo *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclopentanocarboxamida (52%): p.f. 196-198 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98-7.94 (m, 1H), 7,30-7.24 (m 1H), 7,09 (br s, 1 H), 6,67-6,64 (m, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 4,74 (ABq, 2H), 4,20-4,09 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,45-2,39 (m, 1 H), 1,89-1,51 (m, 8H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,2, 174,7, 154,3, 145,2, 142,7, 139,3, 135,1, 129,8, 119,2, 118,2, 115,9, 112,2, 104,2, 99,4, 78,4, 64,5, 63,8, 57,1, 46,7, 30,1, 29,9, 27,0, 25,9; MS (ES+) *m/z* 421,1 (M + 1).

EJEMPLO 16.25

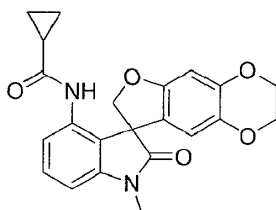
Síntesis de *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)acetamida



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.20 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando cloruro de acetil en lugar de cloruro de ciclobutanecarbonilo, se obtuvo *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)acetamida (27%): p.f. 182-184 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,89-7,85 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,14 (br s, 1H), 6,69-6,65 (m 1H), 6,53 (s, 1 H), 6,32 (br s, 1 H), 4,74 (ABq, 2H), 4,19-4,10 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 1,95 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,0, 168,5, 154,0, 145,1, 142,6, 139,4, 134,7, 129,7, 119,9, 116,1, 112,1, 104,5, 99,2, 78,6, 64,5, 63,8, 57,1, 27,0, 24,3; MS (ES+) *m/z* 367,0 (M + 1).
- 10

EJEMPLO 16.26

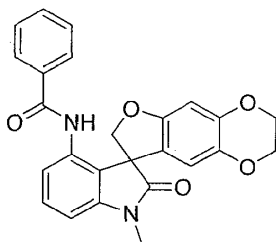
Síntesis de *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclopropanocarboxamida



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.20 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ciclopropanocarbonil cloruro en lugar de cloruro de ciclobutanecarbonilo, se obtuvo *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclopropanocarboxamida (78%): p.f. 266-268 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,93-7,89 (m, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,67-6,63 (m 1H), 6,53 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,77 (ABq, 2H), 4,20-4,10 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 1,26-1,17 (m, 1 H), 0,99-0,73 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,1, 172,1, 154,1, 145,1, 142,6, 139,4, 135,0, 129,7, 119,4, 118,3, 116,0, 112,1, 104,5, 99,3, 78,5, 64,5, 63,8, 57,2, 27,0, 15,6, 8,1, 8,0; MS (ES+) *m/z* 393,0 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 16.27

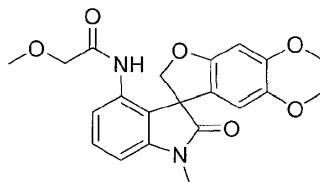
Síntesis de *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)benzamida



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.20 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando benzoil cloruro en lugar de cloruro de ciclobutanecarbonilo, se obtuvo *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)benzamida (60%): p.f. 192-194 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,21-8,18 (m, 1H), 7,76 (br s, 1 H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,53-7,32 (m, 4H), 6,73-6,70 (m 1 H), 6,46 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,80 (ABq, 2H), 4,17-4,08 (m, 4H), 3,28 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,3, 165,4, 154,2, 145,2, 143,0, 139,4, 135,0, 134,0, 132,1, 130,0, 128,6, 127,0, 119,4, 117,9, 115,9, 112,2, 104,6, 99,8, 78,5, 64,5, 63,8, 60,4, 57,2, 27,0; MS (ES+) *m/z* 428,9 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 16.28

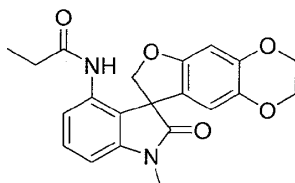
Síntesis de 2-metoxi-*N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)acetamida



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.20 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando metoxicloruro de acetil en lugar de cloruro de ciclobutanecarbonilo, se obtuvo 2-metoxi-*N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)acetamida (70%): p.f. 237-239 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (br s, 1 H), 7,98-7.95 (m, 1H), 7,33-7.27 (m, 1H), 6,71-6,67 (m 1 H), 6,50 (s, 1H), 6,29 (s, 1 H), 4,73 (ABq, 2H), 4,20-4,09 (m, 4H), 3,89 (ABq, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,25 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,7, 168,2, 155,2, 145,1, 143,4, 138,7, 134,0, 129,8, 119,4, 117,5, 116,2, 111,8, 104,8, 99,7, 78,1, 71,9, 64,5, 63,8, 59,1, 57,1, 26,9; MS (ES+) *m/z* 396,9 (M + 1).
- 10

EJEMPLO 16.29

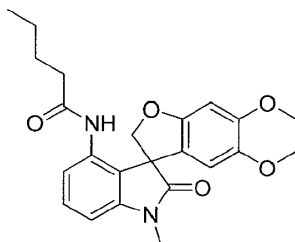
Síntesis de *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)propanamida



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.20 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando propionil cloruro en lugar de cloruro de ciclobutanecarbonilo, se obtuvo *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)propanamida (42%): p.f. 224-226 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,93-7.90 (m, 1 H), 7,31-7.23 (m, 1 H), 7,09 (br s, 1 H), 6,68-6,64 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,73 (ABq, 2H), 4,20-4,08 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,28-2,07 (m, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,7, 172,2, 154,1, 145,1, 142,7, 139,4, 134,8, 129,8, 119,7, 118,2, 116,1, 112,1, 104,3, 99,3, 78,5, 64,5, 63,8, 57,1, 30,6, 27,0, 9,2; MS (ES+) *m/z* 381,0 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 16.30

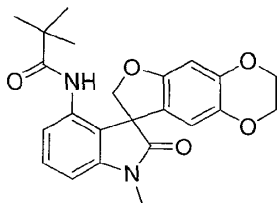
Síntesis de *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)pentanamida



- 25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.20 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando valeril cloruro en lugar de cloruro de ciclobutanecarbonilo, se obtuvo *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)pentanamida (30%): p.f. 182-183 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96-7.92 (m, 1 H), 7,31-7.23 (m, 1 H), 7,09 (brs, 1 H), 6,68-6,64 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,74 (ABq, 2H), 4,19-4,10 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,19-2,05 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 2H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,1, 171,6, 154,2, 145,1, 142,7, 139,4, 134,9, 129,8, 119,5, 118,2, 116,0, 112,2, 104,3, 99,3, 78,6, 64,5, 63,8, 57,1, 37,5, 27,3, 27,0, 22,2, 13,7; MS (ES+) *m/z* 409,0 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 16.31

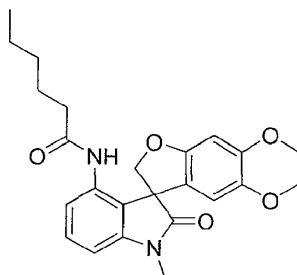
Síntesis de 2,2-dimetil-*N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)propanamida



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.20 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando trimetilcloruro de acetil en lugar de cloruro de ciclobutanecarbonilo, se obtuvo 2,2-dimetil-*N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)propanamida (47%): p.f. 182-184 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (br s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,70 (ABq, 2H), 4,15-4,01 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,0, 176,7, 155,0, 144,7, 144,4, 138,3, 135,0, 129,6, 124,3, 120,2, 119,1, 112,2, 106,6, 99,1, 78,1, 64,6, 64,0, 57,1, 39,2, 27,3, 27,1; MS (ES+) *m/z* 409,0 (M + 1).
- 10

EJEMPLO 16.32

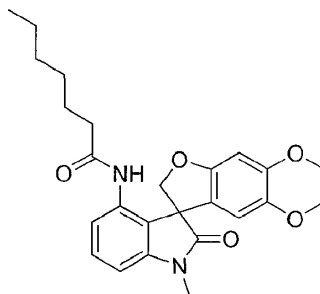
Síntesis de *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)hexanamida



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.20 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hexanoil cloruro en lugar de cloruro de ciclobutanecarbonilo, se obtuvo *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)hexanamida (67%): p.f. 151-153 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96-7,92 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,10 (br s, 1H), 6,68-6,64 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,74 (ABq, 2H), 4,20-4,09 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,21-2,02 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,30-1,23 (m, 4H), 0,86 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,1, 171,6, 154,1, 145,1, 142,6, 139,4, 134,9, 129,8, 119,5, 118,2, 116,0, 112,2, 104,3, 99,3, 78,5, 64,5, 63,8, 57,1, 37,7, 31,3, 27,0, 24,9, 22,3, 13,9; MS (ES+) *m/z* 423,0 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 16.33

Síntesis de *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)heptanamida

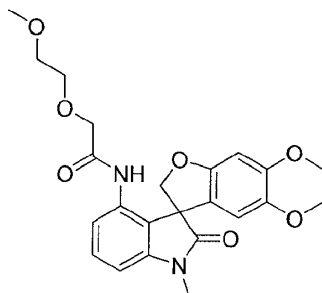


- 25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16.20 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando heptanoil cloruro en lugar de cloruro de ciclobutanecarbonilo, se obtuvo *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)heptanamida (46%): p.f. 123-124 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96-7,92 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,10 (br s, 1H), 6,68-6,64 (m, 1H), 6,52(s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,74 (ABq, 2H), 4,19-4,05 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,21-2,03 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 2H), 1,35-1,14 (m, 6H), 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,1, 171,7, 154,1, 145,1, 142,6, 139,3, 134,9,
- 30

129,8, 119,5, 118,2, 116,0, 112,2, 104,3, 99,3, 78,5, 64,5, 63,8, 57,1, 37,8, 31,4, 28,8, 27,0, 25,2, 22,4, 14,0; MS (ES+) m/z 437,1 (M + 1).

EJEMPLO 16.34

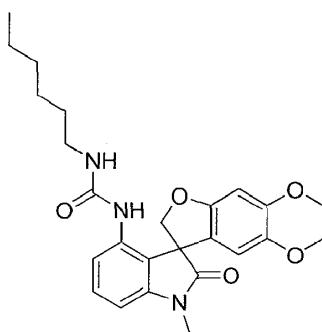
5 Síntesis de 2-(2-metoxietoxi)-*N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)acetamida



10 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.20 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(2-metoxietoxi)cloruro de acetil en lugar de cloruro de ciclobutanecarbonilo, se obtuvo 2-(2-metoxietoxi)-*N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)acetamida (77%): p.f. 122-123 °C (acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (br s, 1H), 7,85-7.81 (m, 1H), 7,33-7.26 (m, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,78 (ABq, 2H), 4,18-4,06 (m, 4H), 3,99 (ABq, 2H), 3,65-3,40 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,24 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176,7, 168,5, 155,1, 144,9, 143,4, 138,7, 133,8, 129,8, 120,4, 117,9, 117,2, 111,7, 105,1, 99,6, 77,8, 71,7, 70,8, 64,5, 63,8, 58,9, 57,1, 26,9; MS (ES+) m/z 441,1 (M + 1).

EJEMPLO 16.35

15 Síntesis de 1-hexil-3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)urea

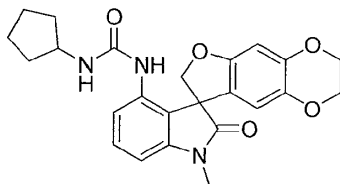


20 A una solución agitada de 4'-amino-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,33 g, 1,00 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agregó cloromato de triclorometilo (0,14 mL, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 24 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y la solución resultante se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se agregaron *n*-hexilamina (0,40 mL, 3,0 mmol) y trietilamina (0,70 mL, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 24 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (4 × 150 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 1-hexil-3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)urea (0,294 g, 64%) como un sólido marrón claro: p.f. 154-155 °C (acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78-7.75 (m, 1 H), 7,30-7.25 (m, 1 H), 6,63-6,60 (m, 1 H), 6,52 (s, 1H), 6,34 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 4,76 (ABq, 2H), 4,22-4,11 (m, 5H), 3,28 (s, 3H), 3,14-3,00 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 6H), 0,89 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 176,3, 154,6, 154,2, 145,1, 142,8, 139,4, 135,9, 129,8, 119,0, 118,3, 115,8, 112,2, 103,3, 99,3, 78,2, 64,5, 63,8, 57,1, 40,5, 31,5, 29,8, 27,0, 26,4, 22,5, 14,0; MS (ES+) m/z 452,2 (M + 1).

30

EJEMPLO 16.36

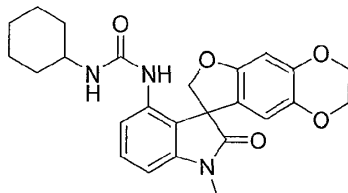
Síntesis de 1-ciclopentil-3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)urea



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.35 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ciclopentilamina en lugar de *n*-hexilamina, se obtuvo 1-ciclopentil-3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)urea (61%) como un sólido amarillo claro: p.f. 133-135 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,76-7,73 (m, 1 H), 7,31-7,25 (m, 1 H), 6,63-6,60 (m, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 4,77 (ABq, 2H), 4,20-4,11 (m, 5H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 4H), 1,35-1,28 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,3, 154,3, 145,2, 142,9, 139,3, 135,9, 129,8, 118,9, 118,3, 116,0, 112,3, 103,3, 99,2, 78,2, 64,5, 63,9, 57,1, 52,3, 33,6, 33,4, 27,0, 23,5, 23,5; MS (ES+) *m/z* 436,2 (M + 1).

EJEMPLO 16.37

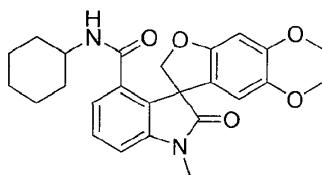
Síntesis de 1-ciclohexil-3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)urea



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.35 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ciclohexilamina en lugar de *n*-hexilamina, se obtuvo 1-ciclohexil-3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)urea (57%) como un sólido incoloro: p.f. 175-177 °C (acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72-7,6 (m, 1 H), 7,30-7,24 (m, 1 H), 6,63-6,60 (m, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,34 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,76 (ABq, 2H), 4,20-4,12 (m, 5H), 3,41 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 3H), 1,41-1,01 (m, 5H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,3, 154,2, 153,9, 145,1, 142,9, 139,3, 135,9, 129,8, 119,3, 118,4, 116,1, 112,2, 103,3, 99,2, 78,3, 64,5, 63,8, 57,2, 49,2, 33,6, 33,5, 27,0, 25,5, 24,7; MS (ES+) *m/z* 450,1 (M + 1).

EJEMPLO 16.38

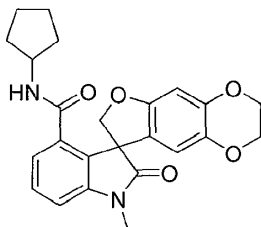
25 Síntesis de *N*-ciclohexil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida



30 A una solución agitada de ácido 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxílico (0,200 g, 0,566 mmol) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,114 g, 0,736 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0,30 mL, 1,72 mmol) e hidroxibenzotriazoló (0,092 g, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y ciclohexilamina (0,10 mL, 0,87 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 h y se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del the *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (3 × 150 mL) y salmuera (3 × 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/hexanos (1/1) para proporcionar *N*-ciclohexil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida (0,127 g, 51%) como un sólido incoloro: p.f. 139-140 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,36 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,17 (s, 1 H), 5,30-5,27 (m, 1 H), 4,95 (ABq, 2H), 4,24-4,04 (m, 4H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,78-1,57 (m, 5H), 1,36-1,22 (m, 2H), 1,12-0,99 (m, 1H), 0,89-0,82 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 166,3, 155,9, 145,0, 144,3, 137,9, 134,7, 129,5, 127,4, 122,8, 120,4, 110,7, 109,9, 100,1, 78,0, 64,5, 64,0, 58,2, 48,7, 32,4, 32,1, 26,7, 25,5, 24,9, 24,7; MS (ES+) *m/z* 435,0 (M + 1).

EJEMPLO 16.39

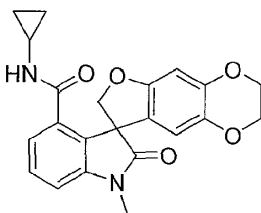
Síntesis de *N*-ciclopentil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida



- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16.38 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ciclopentilamina en lugar de ciclohexilamina, se obtuvo *N*-ciclopentil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida (28%) como un sólido incoloro: p.f. 135-136 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7.36 (m, 1 H), 7,24-7.22 (m, 1 H), 6,98-6,95 (m, 1 H), 6,50 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,38-5.36 (m, 1H), 4,95 (ABq, 2H), 4,20-4,06 (m, 5H), 3,26 (s, 1H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 4H), 1,13-0.93 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 166,8, 155,9, 145,0, 144,3, 137,9, 134,6, 129,5, 127,3, 122,8, 120,5, 110,7, 109,9, 100,0, 78,9, 64,5, 64,0, 58,1, 51,5, 32,6, 32,4, 26,9, 23,9, 23,7; MS (ES⁺) *m/z* 421.1 (M + 1).

EJEMPLO 16.40

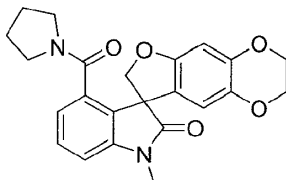
- 15 Síntesis de *N*-ciclopropil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida



- 20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16.38 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ciclopropilamina en lugar de ciclohexilamina, se obtuvo *N*-ciclopropil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida (36%) como un sólido incoloro: p.f. 127-128°C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7.36 (m, 1 H), 7,24-7.22 (m, 1 H), 6,98-6,96 (m, 1 H), 6,52 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,21-4,11 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,67-2,60 (m, 1 H), 0,68-0.63 (m, 2 H), 0,18-0.17 (m, 2 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 168,5, 155,7, 145,1, 144,1, 137,9, 134,1, 129,6, 127,4, 122,9, 120,5, 110,6, 110,0, 100,1, 78,7, 64,6, 64,0, 58,0, 26,9, 22,8, 6,4, 6,2; MS (ES⁺) *m/z* 415,0 (M + 23).

EJEMPLO 16.41

- 25 Síntesis de 1'-metil-4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

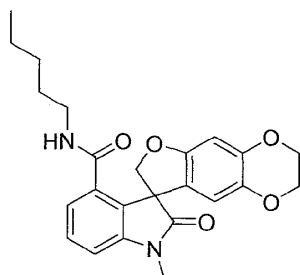


- 30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16.38 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando pirrolidina en lugar de ciclohexilamina, se obtuvo 1'-metil-4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (8%) como un sólido incoloro: p.f. 242-244 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7.30 (m, 1 H), 6,92-6,89 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,21 (s, 1 H), 5,01 (ABq, 2H), 4,22-4,01 (m, 4H), 3,49-3,40 (m, 1 H), 3,29 (s, 3H), 3,21-3,11 (m, 1 H), 3,02-2,93 (m, 1 H), 2,43-2,35 (m, 1 H), 1,77-1,62 (m, 3H), 1,39-1,29 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 166,7, 156,2, 144,6, 143,4, 137,5, 135,4, 129,1, 128,4, 120,4, 119,8, 111,1, 108,6, 99,0, 79,5, 64,6, 64,0, 58,2, 48,0, 44,9, 26,9, 25,5, 24,4; MS (ES⁺) *m/z* 407,0 (M + 1).

35

EJEMPLO 16.42

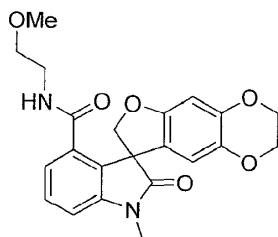
Síntesis de 1'-metil-2'-oxo-*N*-pentil-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16.38 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando *n*-pentilamina en lugar de ciclohexilamina, se obtuvo 1'-metil-2'-oxo-*N*-pentil-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida (29%) como un sólido amarillo claro: p.f. 191-193 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7.36 (m, 1 H), 7,24-7.22 (m, 1H), 6,99-6.95 (m, 1H), 6,50 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,32-5.25 (m, 1 H), 4,92 (ABq, 2H), 4,21-4,09 (m, 4H), 3,30-3,17 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,06-2,95 (m, 1H), 1,30-1,11 (m, 6H), 0,87 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 167,0, 155,8, 145,0, 144,1, 137,9, 134,4, 129,5, 127,8, 122,9, 120,6, 110,7, 109,9, 99,8, 78,8, 64,5, 64,0, 58,1, 39,9, 29,0, 28,7, 26,9, 22,3, 13,9; MS (ES⁺) *m/z* 423,1 (M + 1).

EJEMPLO 16.43

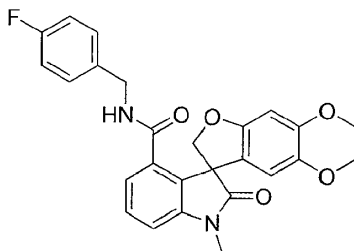
Síntesis de *N*-(2-metoxietil)-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16.38 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-metoxietilamina en lugar de ciclohexilamina, se obtuvo *N*-(2-metoxietil)-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida (14%) como un sólido incoloro: p.f. 97-100 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7.36 (m, 1H), 7,21-7.18 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,75-5.69 (m, 1 H), 4,95 (ABq, 2H), 4,19-4,10 (m, 4H), 3,48-3,15 (m, 10H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 167,2, 155,9, 144,8, 144,1, 137,8, 134,0, 129,4, 128,4, 122,4, 120,4, 110,8, 110,0, 99,4, 79,0, 70,9, 64,5, 63,9, 58,6, 58,3, 39,4, 26,9; MS (ES⁺) *m/z* 411,0 (M + 1).

EJEMPLO 16.44

25 Síntesis de *N*-(4-fluorobencil)-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida

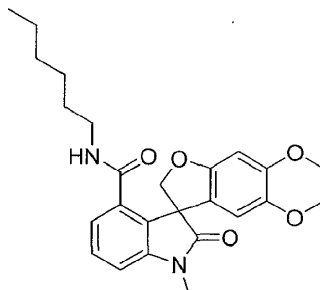


30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16.38 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-fluorobencilamina en lugar de ciclohexilamina, se obtuvo *N*-(4-fluorobencil)-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida (13%) como un sólido incoloro: p.f. 149-150 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7.38 (m, 1H), 7,30-7.27 (m, 1H), 7,08-6,93 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 6,14 (s, 1 H), 5,56-5.53 (m, 1 H), 4,96 (ABq, 2H), 4,53-4,46 (m, 1 H), 4,20-3,93 (m, 5H), 3,27 (s, 1 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,5, 166,9, 163,8, 155,7, 144,9, 144,2, 137,9, 133,7, 133,3, 129,9, 129,8, 129,6, 128,2, 123,0, 120,3, 115,6, 115,3, 110,6, 110,3, 99,7, 78,9, 64,4, 63,8, 58,2, 43,4, 26,9; MS (ES+) m/z 461,0 (M + 1).

EJEMPLO 16.45

Síntesis de *N*-hexil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida

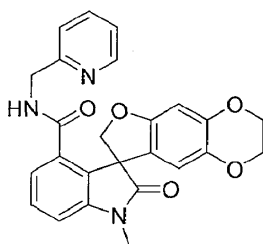


5

A una solución agitada de ácido 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxílico (0,200 g, 0,566 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (12 mL) se agregaron hidroxibenzotriazolol (0,151 g, 1,13 mmol), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (0,364 g, 1,13 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,81 mL, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se agregó *N*-hexilamina (0,15 mL, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (3 × 150 mL), hidróxido de sodio 1M acuoso (2 × 100 mL) y salmuera (2 × 100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó a partir de hexanos/acetato de etilo para proporcionar *N*-hexil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida (0,180 g, 73%) como un sólido incoloro: p.f. 172-173 °C (acetato de etilo/hexanos); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,36 (m, 1 H), 7,26-7,22 (m, 1 H), 6,99-6,96 (m, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,30-5,26 (m, 1 H), 4,92 (ABq, 2H), 4,25-4,07 (m, 4H), 3,27-2,97 (m, 5H), 1,30-1,18 (m, 8H), 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,6, 167,0, 155,8, 145,0, 144,1, 137,9, 134,4, 129,5, 127,8, 122,9, 120,6, 110,7, 109,9, 99,8, 78,8, 64,5, 64,0, 58,1, 40,0, 31,4, 28,9, 26,9, 26,5, 22,5, 14,0; MS (ES+) m/z 437,1 (M+1).

EJEMPLO 16.46

Síntesis de 1'-metil-2'-oxo-*N*-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida

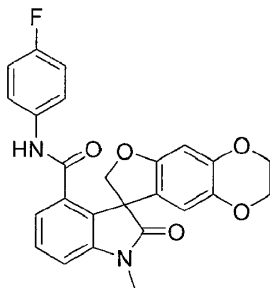


Seguendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16.45 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(aminometil)piridina en lugar de *n*-hexilamina, se obtuvo 1'-metil-2'-oxo-*N*-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida (38%) como un sólido incoloro: p.f. 214-215 °C (acetato de etilo); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,46-8,44 (m, 1H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1 H), 7,26-7,14 (m, 3H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,16 (s, 1 H), 4,97 (ABq, 2H), 4,66-4,31 (m, 2H), 4,11-3,90 (m, 4H), 3,28 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,8, 167,2, 155,8, 155,7, 148,5, 144,5, 144,1, 137,7, 137,1, 133,9, 129,4, 128,9, 122,4, 122,3, 122,2, 120,4, 110,8, 110,0, 99,2, 79,1, 64,3, 63,7, 58,4, 44,7, 26,9; MS (ES+) m/z 444,1 (M + 1).

30

EJEMPLO 16.47

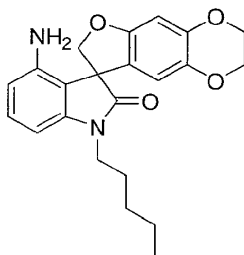
Síntesis de *N*-(4-fluorofenil)-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida



- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16.45 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4-fluoroanilina en lugar de *n*-hexilamina, se obtuvo *N*-(4-fluorofenil)-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida (59%) como un sólido rosado pálido: p.f. > 250°C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,00 (br s, 1H), 7,52-7,47 (m, 1 H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,85 (ABq, 2H), 4,13-3,91 (m, 4H), 3,21 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,6, 165,7, 158,7 (d, *J*_{C-F} = 238,5 Hz), 156,1, 144,7, 144,2, 137,5, 135,4, 135,3, 134,5, 129,5, 128,8, 122,5, 122,4, 121,6, 120,1, 115,4 (d, *J*_{C-F} = 21,8 Hz), 111,7, 110,8, 98,5, 79,8, 64,6, 64,0, 58,3, 27,1; MS (ES+) *m/z* 447,2 (M + 1).

EJEMPLO 16.48

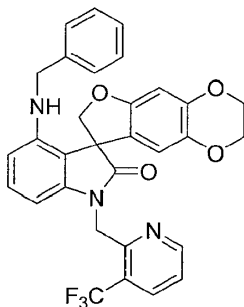
Síntesis de 4'-amino-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 16.19 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4'-bromo-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 4'-bromo-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 4'-amino-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (79%) como un sólido anaranjado: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,11-7,05 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,36-6,32 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 4,21-4,11 (m, 4H), 3,84-3,58 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,39-1,33, (m, 4H), 0,91 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 380,9 (M + 1).

EJEMPLO 16.49

Síntesis de 4'-(bencilamino)-1'-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

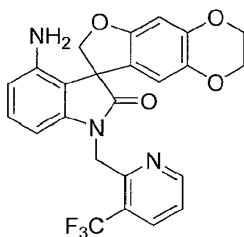


- 25 Se combinaron 4'-bromo-1'-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,700 g, 1,31 mmol), tris(dibencilidanoacetona)dipaladio(0) (0,14 g, 0,16 mmol), terc-butoxida de sodio (0,252 g, 2,62 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (0,29 g, 0,47 mmol) y bencilamina (0,22 mL, 2,0 mmol) en tolueno anhidro (20 mL) y se calentó a 105 °C durante 60 h. La mezcla de reacción se filtró a través una

- almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (150 mL). El filtrado se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL), agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 25% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar 4'-(bencilamino)-1'-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,227 g, 31%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (d, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,34-7.17 (m, 5H), 7,02 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,95 (dd, $J = 8,3, 8,3$ Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,15 (ABq, 2H), 5,23 (ABq, 2H), 4,86 (ABq, 2H), 4,20-4,15 (m, 4H).

EJEMPLO 16.50

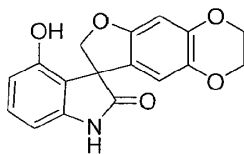
- 10 Síntesis de 4'-amino-1'-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- Una mezcla de 4'-(bencilamino)-1'-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,251 g, 0,45 mmol) e hidróxido paladio sobre carbono (0,251 g, 20 %p seco, contiene ~50% agua, 0,18 mmol), metanol (20 mL), ácido acético helado (1 gota, cantidad catalítica) se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Además, se agregaron hidróxido paladio sobre carbono (0,100 g, 20 %p seco, contiene ~50% agua, 0,072 mmol) y ácido acético (1 gota, cantidad catalítica), la mezcla de reacción se colocó nuevamente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró a través una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con acetato de etilo (50 mL). El filtrado se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 25% de acetato de etilo en diclorometano, para proporcionar 4'-amino-1'-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,070 g, 33%) como un sólido incoloro: p.f. 243-245 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (d, $J = 4,6$ Hz, 1 H), 8,25 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,58 (dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 6,91 (dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,54 (d, $J = 12,1$ Hz, 1 H), 6,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,14 (ABq, 2H), 4,71 (ABq, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,17 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 178,0, 154,9, 152,6, 152,4, 144,7, 142,9, 142,8, 138,8, 134,2, 134,1, 129,4, 122,0, 118,6, 114,5, 112,8, 111,3, 99,0, 77,2, 64,5, 63,9, 57,2, 42,4; MS (ES+) m/z 469.9(M+1).

EJEMPLO 16.51

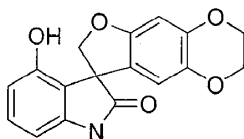
- 30 Síntesis de 4'-hidroxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- A una solución de 4'-bromo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4] benzodioxina -8,3'-indol] (0,30 g, 0,80 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) a -98 °C se agregó terc-butillitio (1,90 mL, solución 1,7M en pentano, 3,2 mmol) y se agitó durante 15 min. Se agregó borato de trimetilo (0,36 mL, 3,2 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Una solución de hidrógeno peróxido en agua (0,28 mL, 35 % p/p, 3,2 mmol) se agregó a la mezcla de reacción a 0 °C, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 0.5 h y se concentró al vacío. El residuo se trituró con agua y se filtró. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con a gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo en diclorometano para proporcionar 4'-hidroxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,004 g, 2%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 9,50 (s, 1 H), 7,00 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1 H), 6,39-6,34 (m, 3H), 6,08 (s, 1 H), 4,64 (ABq, 2H), 4,09 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 179,3, 155,5, 154,1, 144,0, 143,6, 137,7, 130,1, 121,0, 116,1, 111,1, 110,5, 101,8, 98,7, 76,8, 64,6, 64,0, 57,2; MS (ES+) m/z 311,7 (M+1).

EJEMPLO 16.52

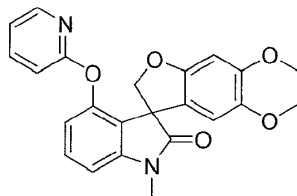
Síntesis de 4'-hidroxi-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.51 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 4'-bromo-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 4'-bromo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol], se obtuvo 4'-hidroxi-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (37%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1 H), 6,56 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 4,67 (ABq, 2H), 4,17-4,09 (m, 4H), 3,12 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,0, 155,0, 153,3, 144,7, 143,6, 137,1, 129,6, 120,2, 114,6, 110,9, 110,8, 100,2, 98,1, 76,2, 64,1, 63,5, 56,3, 26,5; MS (ES+) *m/z* 325,8 (M + 1).

EJEMPLO 16.53

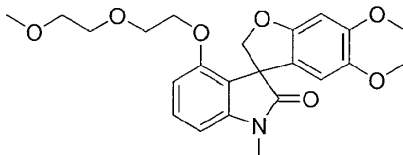
Síntesis de 1'-metil-4'-(piridin-2-iloxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Se combinaron 4'-hidroxi-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,120 g, 0,37 mmol), yoduro de cobre(I) (0,007 g, 0,04 mmol), carbonato de potasio (0,066 g, 0,48 mmol), 2-bromopiridina (0,070 mL, 0,74 mmol), y 1-butil-1*H*-imidazol (0,024 mL, 0,18 mmol) en tolueno anhidro (1 mL) y calentó en un tubo sellado a 120 °C durante 50 h. Se agregó diclorometano (25 mL) y la mezcla se lavó con agua (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró en metanol para proporcionar 1'-metil-4'-(piridin-2-iloxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,080 g, 54%) como un sólido incoloro: p.f. 219-221 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,91-7,89 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 1 H), 6,98-6,94 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 4,57 (ABq, 2H), 4,10-3,93 (m, 4H), 3,18 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,3, 162,4, 154,6, 149,4, 146,6, 144,7, 143,7, 139,5, 137,1, 129,8, 123,0, 118,9, 118,5, 117,3, 111,5, 110,6, 105,7, 97,9, 77,6, 64,0, 63,4, 56,5, 26,8; MS (ES+) *m/z* 403,2 (M + 1).

EJEMPLO 16.54

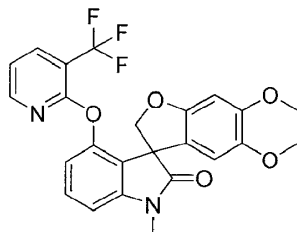
Síntesis de 4'-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.53 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano en lugar de 2-bromopiridina, se obtuvo 4'-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (26%) como un sólido incoloro: p.f. 109-110 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,30 (dd, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 1 H), 6,73 (dd, *J* = 8,1, 5,6 Hz, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 4,69 (ABq, 2H), 4,17-4,07 (m, 4H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,49 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,38-3,31 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,15 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,0, 155,1, 154,3, 144,4, 143,6, 137,0, 130,1, 120,0, 116,7, 110,7, 107,4, 102,1, 98,0, 76,5, 71,2, 69,7, 68,7, 68,0, 64,1, 63,5, 57,9, 56,5, 26,5; MS (ES+) *m/z* 428,1 (M + 1).

EJEMPLO 16.55

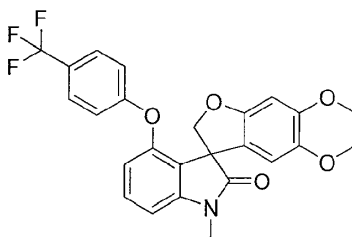
Síntesis de 1'-metil-4'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.53 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-bromo-3-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-bromopiridina, se obtuvo 1'-metil-4'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (44%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11-8.06 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7,5, 5,0 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6.78 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.61 (ABq, 2H), 4.11-3.93 (m, 4H), 3.21 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,7, 159,0, 155,2, 151,1, 148,7, 145,6, 144,1, 137,8 (m), 137,4, 130,6, 125,0, 123,3, 118,8, 117,9, 112,3, 112,1, 111,6, 107,0, 98,2, 78,1, 64,5, 63,9, 57,0, 27,3; MS (ES+)*m/z* 470,9 (M + 1).

EJEMPLO 16.56

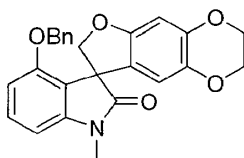
Síntesis de 1'-metil-4'-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.53 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno en lugar de 2-bromopiridina, se obtuvo 1'-metil-4'-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (36%) como un sólido incoloro: p.f. 198-201 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,44 (dd, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 3H), 6,19 (s, 1 H), 6,10 (s, 1H), 4,66 (ABq, 2H), 4,12-3,93 (m, 4H), 3,23 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,2, 154,6, 149,8, 145,1, 143,8, 137,2, 130,6, 126,6 (m), 123,1, 122,8, 122,4, 118,8, 116,2, 115,4, 111,1, 106,2, 98,0, 77,6, 64,0, 63,3, 56,4, 26,8; MS (ES+) *m/z* 470,1 (M + 1).

EJEMPLO 16.57

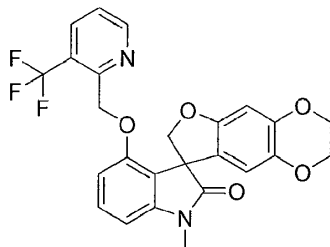
Síntesis de 4'-(benciloxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 25 Se combinaron 4'-hidroxi-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,25 g, 0,77 mmol), bromuro de bencilo (0,13 mL, 1,1 mmol), y carbonato de cesio (0,751 g, 2,30 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (10 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en agua (25 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 10% de acetato de etilo en diclorometano, seguido de recristalización a partir de metanol/diclorometano para proporcionar 4'-(benciloxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,130 g, 41%) como un sólido incoloro: p.f. 198-200 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,32-7.23 (m, 4H), 7,03-7.01 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H) 6.74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,20 (s, 1 H), 5,06 (s, 2H), 4,70 (ABq, 2H), 4,19-4,11 (m, 4H), 3,16 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,4, 155,8, 154,4, 145,0, 144,3, 137,8, 137,3, 130,6, 128,5, 127,9, 127,0, 120,5, 117,6, 111,5, 108,1, 102,8, 98,8, 77,5, 69,1, 64,7, 64,1, 57,7, 27,1; MS (ES+) *m/z* 416,0 (M + 1).

EJEMPLO 16.58

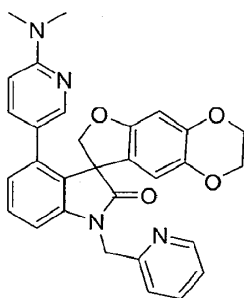
Síntesis de 1'-metil-4'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metoxi]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.57 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrocloreto de 2-(clorometil)-3-(trifluorometil)piridina en lugar de bencil bromuro, se obtuvo 1'-metil-4'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metoxi]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (44%) como un sólido incoloro: p.f. 157-159 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (d, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,0, 4,9 Hz, 1 H), 7,31 (dd, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,16 (ABq, 2H), 4,59 (ABq, 2H), 4,14-4,06 (m, 4H), 3,14 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,4, 155,5, 154,8, 153,2, 153,0, 137,5, 135,3, 130,6, 125,8, 124,6, 124,2, 124,1, 122,2, 120,1, 117,6, 111,2, 107,9, 103,0, 98,0, 77,1, 69,2, 64,6, 64,0, 57,0, 27,1; MS (ES+) *m/z* 484,8 (M + 1).

EJEMPLO 16.59

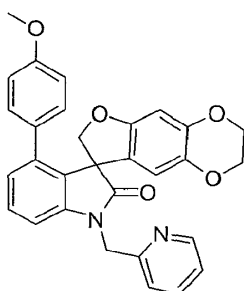
- 15 Síntesis de 4'-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2H-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona



- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.46 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2-(dimetilamino)piridina-5-borónico ácido en lugar de ácido quinolin-3-ilborónico, y 4'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 4'-bromo-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 4'-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2H-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona (44%) como un sólido incoloro: p.f. 187-188 °C (metanol/diclorometano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61-8.56 (m, 1H), 7,80-7.77 (m, 1H), 7,70-7.62 (m, 1H), 7,32-7.17 (m, 3H), 6,91-6,81 (m, 2H), 6,66 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 6,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 5,25 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 4,93 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 4,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,46 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,30-4,08 (m, 4H), 3,05 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,2, 158,5, 155,6, 155,4, 149,5, 147,4, 144,7, 142,7, 138,0, 137,6, 137,2, 137,1, 129,5, 128,8, 125,9, 122,8, 122,7, 122,0, 121,7, 111,2, 108,6, 104,3, 99,4, 64,6, 64,0, 58,4, 46,2, 38,1; MS (ES+) *m/z* 507,0 (M + 1).

EJEMPLO 16.60

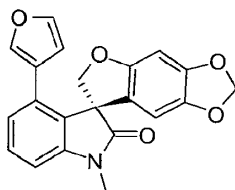
- 30 Síntesis de 4'-(4-metoxifenil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2H-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.46 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ácido 4-metoxifenil borónico en lugar de ácido quinolin-3-ilborónico, y 4'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 4'-bromo-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, 4'-(4-metoxifenil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona se obtuvo (68%) como un sólido incoloro: p.f. 205-206 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, COCl₃) δ 8.59 (d, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 7,65-7,68 (m, 1 H), 7,32-7,17 (m, 3H), 6,91-6,84 (m, 2H), 6,78-6,61 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,26 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,92 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,27-4,08 (m, 4H), 3,77 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,3, 158,9, 155,6, 155,5, 149,5, 144,6, 142,6, 140,0, 137,9, 137,1, 130,9, 129,8, 129,0, 128,7, 125,7, 122,9, 122,8, 121,7, 113,2, 111,1, 108,5, 99,4, 64,6, 64,0, 58,5, 55,3, 46,2; MS (ES⁺) *m/z* 493,0 (M + 1).

EJEMPLO 16.61

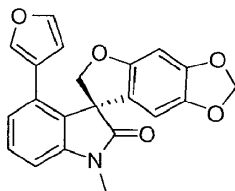
Síntesis de (7*S*)-4'-furan-3-il-1'-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Se resolvió 4'-furan-3-il-1'-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (950 mg, 2,63 mmol) en una columna chiral semi-preparativa (CHIRALPAK-IA, Chiral Technologies, Inc.) se eluyó con acetonitrilo 2% en terc-butilmetiléter a 30 mL/min (25 min de tiempo de ejecución). Cada ejecución consistió de 50 mg de racemato disuelto en acetonitrilo/terc-butilmetiléter (1:1). La (7*S*)-4'-furan-3-il-1'-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-fue el primer enantiómero a eluir. La recristalización a partir de diclorometano y éter dietílico proporcionó (7*S*)-4'-furan-3-il-1'-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,38 g, 79%) como un sólido incoloro: p.f. 144-145 °C (diclorometano/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ. 7.38-7.30 (m, 2H), 7,00 (dd, *J* = 7,9, 0,9 Hz, 1 H), 6,89-6,81 (m, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 6,05-6,03 (m, 1 H), 5,89 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 5,85 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 4,72 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 3,27 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 156,2, 149,1, 144,2, 142,8, 142,0, 140,4, 131,0, 129,1, 128,2, 125,4, 122,5, 120,8, 111,1, 107,5, 102,8, 101,6, 93,9, 58,5, 26,9; MS (ES⁺) *m/z* 361,9 (M + 1).

EJEMPLO 16.62

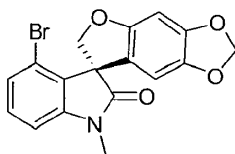
Síntesis de (7*R*)-4'-furan-3-il-1'-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



30 Se resolvió 4'-furan-3-il-1'-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (950 mg, 2,63 mmol) en una columna chiral semi-preparativa (CHIRALPAK-IA, Chiral Technologies, Inc.) y se eluyó con acetonitrilo 2% en terc-butilmetiléter a 30 mL/min (25 min de tiempo de ejecución). Cada ejecución consistió de 50 mg de racemato disuelto en acetonitrilo/terc-butilmetiléter (1:1). El (7*R*)-4'-furan-3-il-1'-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-fue el segundo enantiómero a eluir. La recristalización a partir de diclorometano y éter dietílico proporcionó (7*R*)-4'-furan-3-il-1'-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,39 g, 82%) como un sólido incoloro: p.f. 144-145 °C (diclorometano/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.30 (m, 2H), 7,00 (dd, *J* = 7,9, 0,6 Hz, 1 H), 6,89-6,81 (m, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 6,05-6,03 (m, 1 H), 5,89 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 5,85 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 4,72 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 3,27 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 156,2, 149,1, 144,2, 142,8, 142,0, 140,4, 131,0, 129,1, 128,2, 125,4, 122,5, 120,8, 111,1, 107,5, 102,8, 101,6, 93,9, 58,5, 26,9; MS (ES⁺) *m/z* 361,9 (M + 1).

EJEMPLO 16.63

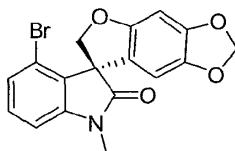
Síntesis de (7R)-4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Se resolvió 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,32 g, 8,58 mmol) en una columna chiral semi-preparativa (CHIRALPAK-IA, Chiral Technologies, Inc.) se eluyó con acetonitrilo 5% en terc-butilmetiléter a 30 mL/min. Cada ejecución consistió de 50 mg de racemato disuelto en acetonitrilo/terc-butilmetiléter (1:1). La (7R)-4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,14 g, 86%) fue el primer enantiómero a eluir y se obtuvo como un sólido cristalino incoloro: p.f. 226-228 °C (acetonitrilo/de metiléter de terc-butilo); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,31-7,23 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,92-5,87 (m, 2H), 4,82 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 3,15 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 373,8, 375,8 (M + 1).

EJEMPLO 16.64

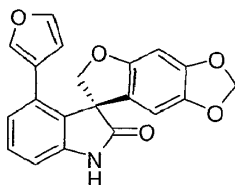
Síntesis de (7S)-4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Se resolvió 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,32 g, 8,58 mmol) en una columna chiral semi-preparativa (CHIRALPAK-IA, Chiral Technologies, Inc.) y se eluyó con acetonitrilo 5% en terc-butilmetiléter a 30 mL/min. Cada ejecución consistió de 50 mg de racemato disuelto en acetonitrilo/terc-butilmetiléter (1:1). (7S)-4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,13 g, 81 %) fue el segundo enantiómero a eluir y se aisló como un sólido cristalino incoloro: p.f. 226-227 °C (acetonitrilo/terc-butilmetiléter); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,31-7,23 (m, 1 H), 7,20-7,15 (m, 1 H), 7,12-7,08 (m, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 5,92-5,87 (m, 2H), 4,82 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 4,67 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 3,15 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 373,8, 375,8 (M + 1).

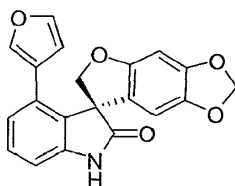
EJEMPLO 16.65

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



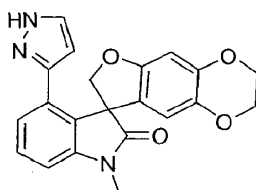
- 25 Se resolvió 4'-furan-3-ilspiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,25 g) en una columna chiral semi-preparativa (CHIRALPAK-IA, Chiral Technologies, Inc.) y se eluyó con acetonitrilo 5% en terc-butilmetiléter a 30 mL/min. Cada ejecución consistió de 50 mg de racemato se diluyó primero en dimetilsulfoxida (0,15 mL) y se diluyó con acetonitrilo (0,85 mL) y terc-butilmetiléter (1,00 mL). El producto se disolvió en dimetilsulfoxida (2,0 mL), precipitó con agua (50,0 mL), se filtró y se secó al aire para proporcionar (7S)-4'-furan-3-ilspiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,11 g, 88%) como un sólido incoloro. El enantiómero fue el primero a eluir. p.f. 230-231 °C (agua); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1 H), 7,57 (dd, *J* = 1,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,27 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,03 (s, 1 H), 6,90 (dd, *J* = 7,1, 7,1 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,06 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 5,92 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,60 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 4,44 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,2, 156,1, 148,8, 143,8, 143,3, 142,0, 140,5, 130,5, 129,6, 128,9, 124,3, 123,2, 121,4, 111,3, 109,7, 103,3, 101,9, 93,7, 77,6, 58,6; MS (ES+) *m/z* 347,9 (M + 1).

EJEMPLO 16.66

Síntesis de (7*R*)-4'-furan-3-ilspiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

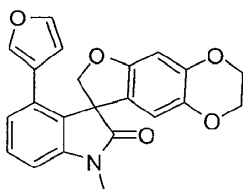
5 Se resolvió 4'-furan-3-ilspiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,25 g) en una columna chiral semi-preparativa (CHIRALPAK-IA, Chiral Technologies, Inc.) y se eluyó con acetonitrilo 5% en terc-butilmetiléter a 30 mL/min. Cada ejecución consistió de 50 mg de racemato se diluyó primero en dimetilsulfoxida (0,15 mL) y se diluyó con acetonitrilo (0,85 mL) y terc-butilmetiléter (1,00 mL). El producto aislado se disolvió en dimetilsulfoxida (2,0 mL), precipitó con agua (50,0 mL), se filtró y se secó al aire para proporcionar (7*R*)-4'-furan-3-ilspiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,10 g, 75%) como un sólido incoloro. Este enantiómero fue el segundo a eluir: p.f. 229-231 °C (agua); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,64 (s, 1 H), 7,57 (dd, *J* = 1,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,27 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,03 (s, 1 H), 6,90 (dd, *J* = 7,1, 7,1 Hz, 2H), 6,55 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 6,06 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,60 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 179,2, 156,1, 148,8, 143,8, 143,3, 142,0, 140,5, 130,5, 129,6, 128,9, 124,3, 123,2, 121,4, 111,3, 109,7, 103,3, 101,9, 93,7, 77,6, 58,6; MS (ES+) *m/z* 347,9 (M + 1).

15 EJEMPLO 16.67

Síntesis de 1'-metil-4'-(1*H*-pirazol-3-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.46 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ácido 1*H*-pirazol-3-borónico en lugar de ácido quinolin-3-ilborónico, y 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 4'-bromo-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-metil-4'-(1*H*-pirazol-3-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (63%) como un sólido incoloro: p.f. 201-202 °C (diclorometano/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,35 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,94 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 4,74-4,61 (m, 2H), 4,20-4,07 (m, 4H), 3,27 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 155,6, 144,7, 144,5, 137,8, 129,2, 128,0, 124,6, 121,6, 111,0, 108,2, 105,5, 99,5, 77,4, 64,5, 63,9, 58,4, 26,9; MS (ES+) *m/z* 375,9 (M + 1).

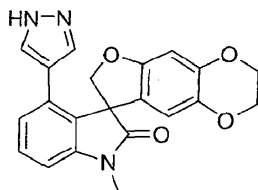
EJEMPLO 16.68

Síntesis de 4'-furan-3-il-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.46 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando ácido 3-furanborónico en lugar de ácido quinolin-3-ilborónico, y 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 4'-bromo-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, 4'-furan-3-il-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona se obtuvo (65%) como un sólido incoloro: p.f. 178-180 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,29 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,04-6,01 (m, 1H), 4,68 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,23-4,09 (m, 4H), 3,26 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 155,5, 144,7, 144,3, 142,8, 140,5, 137,9, 130,8, 129,1, 128,1, 125,2, 122,6, 122,5, 111,2, 111,1, 107,4, 99,7, 76,7, 64,6, 64,0, 58,3, 26,8; MS (ES+) *m/z* 375,9 (M + 1).

EJEMPLO 16.69

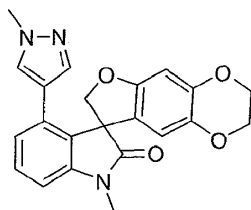
Síntesis de 1'-metil-4'-(1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.46 y realizando variaciones sin gran importancia
utilizando ácido 1*H*-pirazol-4-borónico en lugar de ácido quinolin-3-ilborónico, y 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-
f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 4'-bromo-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-
g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, 1'-metil-4'-(1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-
g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona se obtuvo (54%) como un sólido incoloro: p.f. 250-251 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR
(300 MHz, CDCl₃) δ. 7.35 (dd, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,10-7.00 (m, 3H), 6,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,31 (s,
10 1H), 4,66 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,47 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,23-4,08 (m, 4H), 3,26 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 155,4, 144,8, 144,3, 138,0, 130,6, 129,2, 127,9, 125,4, 122,5, 111,4, 107,3, 99,6, 64,6, 63,9, 58,2, 26,8; MS
(ES+) *m/z* 376,0 (M + 1).

EJEMPLO 16.70

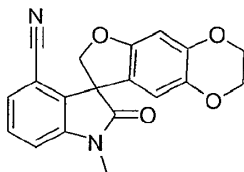
Síntesis de 1'-metil-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.46 y realizando variaciones sin gran importancia
utilizando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol en lugar de ácido quinolin-3-ilborónico, y 4'-
bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 4'-bromo-1'-(difenilmetil)-2,3-
dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-metil-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-
dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (58%) como un sólido incoloro: p.f. 220-222 °C
20 (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ. 7.32 (dd, *J* = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,8
Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 4,66 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,48 (d, *J* = 9,1
Hz, 1 H), 4,23-4,09 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,25 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 155,6, 144,8, 144,2,
25 138,7, 138,0, 130,8, 129,3, 129,1, 127,8, 125,2, 122,7, 119,0, 111,5, 107,0, 99,4, 76,7, 64,6, 64,0, 58,3, 38,9, 26,8;
MS (ES+) *m/z* 390,0 (M + 1).

EJEMPLO 16.71

Síntesis de 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carbonitrilo

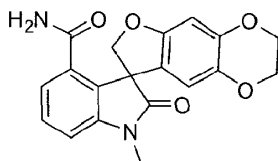


30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 2.48 y realizando variaciones sin gran importancia
utilizando 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 6-bromo-1'-
(difenilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-
g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carbonitrilo (74%) como un sólido incoloro: p.f. 196-197 °C (acetato de
etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,36 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,52 (s, 1H),
6,14 (s, 1 H), 4,94-4,83 (m, 2H), 4,22-4,06 (m, 4H), 3,28 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 334,9 (M + 1).

35

EJEMPLO 16.72

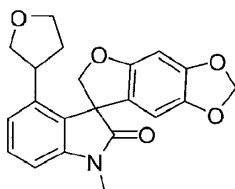
Síntesis de 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida



- 5 A una suspensión de 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carbonitrilo (0,25 g, 0,75 mmol) en etanol (30 mL) se agregó carbonato de sodio acuoso saturado (3 mL) y peróxido de hidrógeno 30% p/p acuoso (3 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se trituró en agua para proporcionar 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida (0,09 g, 33%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C (agua); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ. 7,59 (s, 1 H), 7,43-7,36 (m, 1 H), 7,24-7,13 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,16-3,99 (m, 4H), 3,13 (s, 3H); MS (ES+) m/z 352,9 (M + 1).
- 10

EJEMPLO 16.73

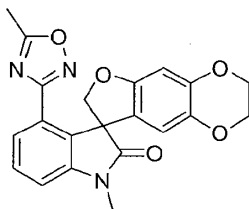
Síntesis de 1'-metil-4'-(tetrahidrofurano-3-il)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 A una solución de 4'-furan-3-il-1'-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,60 g, 1,66 mmol) en acetato de etilo (30 mL) se agregó paladio sobre carbono (10% p/p, 0,40 g). La mezcla de reacción se agitó bajo a presión de hidrógeno gaseoso (60 psi) en un aparato de hidrógenoación Parr a temperatura ambiente durante 16 h y se filtró a través una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recrystalizó a partir de diclorometano/éter dietílico para proporcionar 1'-metil-4'-(tetrahidrofurano-3-il)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,44 g, 73%) como un sólido incoloro: p.f. 182-184 °C (diclorometano/éter); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31-7,35 (m, 1 H), 7,08-7,01 (m, 1 H), 6,77 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,52-6,48 (m, 1 H), 6,15 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 5,90-5,84 (m, 2H), 4,96 (dd, J = 9,26, 1,0 Hz, 1H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,11-3,59 (m, 3H), 3,39-3,18 (m, 2H), 2,40-1,94 (m, 1H), 1,63-1,36 (m, 1 H); MS (ES+) m/z 365,9 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 16.74

- 25 Síntesis de 1'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

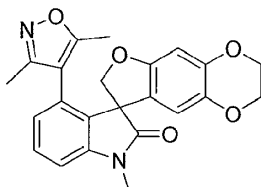


- 30 A una solución de 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carbonitrilo (0,35 g, 1,05 mmol) en dimetilsulfoxida (10mL) se agregó hidroxilamina (50% p/p solución en agua, 3,0 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró en hexanos para proporcionar N'-hidroxi-1'-metil-2'-oxo-3,7-dihidro-2H-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,3'-indolina]-4'-carboximidamida (0,37 g) como un sólido incoloro. A un recipiente de reacción para microondas de 10 mL se agregaron N'-hidroxi-1'-metil-2'-oxo-3,7-dihidro-2H-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,3'-indolina]-4'-carboximidamida (0,20 g, 0,54 mmol), anhídruo acético (0,50 mL) y piridina (2,00 mL). La solución se calentó a 160 °C durante 0,5 h en un reactor de microondas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con hexanos/acetato de etilo (3/1) seguido de recrystalización a partir de éter dietílico para proporcionar 1'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,08 g, 37%) como un sólido incoloro: p.f. 199-201 °C (éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz,
- 35
- 40

1H), 7,46 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 7,8, 0,8$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 4,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 4,16-4,00 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,50 (s, 3H); MS (ES+) m/z 391,9 (M + 1).

EJEMPLO 16.75

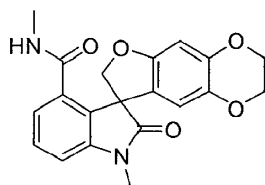
Síntesis de 4'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 A un recipiente de reacción de 10 mL se agregaron 4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3- f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,50 g, 1,3 mmol), ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (0,37 g, 2,6 mmol), acetato de paladio (0,018 g, 0,026 mmol), diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (0,021 g, 0,052 mmol), carbonato de potasio (0,54 g, 3,9 mmol), acetonitrilo (2,0 mL) y agua (1,5 mL). El recipiente se calentó for 16 h a 100 °C bajo irradiación de microondas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un 2gradiente de 0% a 60% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,422 g, 80%) como un sólido incoloro: p.f. 228-230 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (mezcla de atropisómeros, 300 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,29 (m, 1 H), 6,95 (d, $J = 7,79$ Hz, 1 H), 6,73 (d, $J = 7,76$ Hz, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 6,21 (d, $J = 7,14$ Hz, 1 H), 4,70 (dd, $J = 8,9, 3,4$ Hz, 1 H), 4,39 (dd, $J = 17,4, 9,0$ Hz, 1H), 4,17-4,03 (m, 4H), 3,31 (s, 1,5H), 3,30 (s, 1,5H), 2,24 (s, 1,5H), 2,07 (s, 1,5H), 1,40 (s, 1,5H), 1,32 (s, 1,5H); MS (ES+) m/z 405,0 (M + 1).

EJEMPLO 16.76

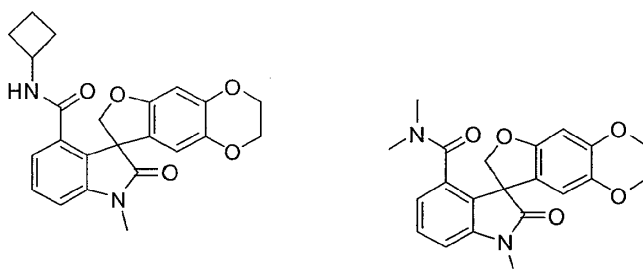
20 Síntesis de *N*,1'-dimetil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida



25 Se agregaron 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxilato de fenilo (0,30 g, 0,70 mmol), hidrocloreuro de metilamina (0,12 g, 1,8 mmol), carbonato de potasio (0,39 g, 2,8 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (3,0 mL) a un recipiente de reactor de microondas. La reacción se calentó a 100 °C durante 0.5 h en un reactor de microondas. Además, se agregó hidrocloreuro de metilamina (0,20 g, 3,0 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 45 min adicionales en un reactor de microondas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto se precipitó desde diclorometano con éter dietílico y subsequently se recrystalizó a apartir de acetato de etilo para proporcionar *N*,1'-dimetil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida (0,08 g, 32%) como un sólido incoloro: p.f. 120-122 °C (acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,31 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,20 (s, 1 H), 5,19 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 4,87 (s, 2H), 4,21-4,08 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,64 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 366,9 (M + 1).

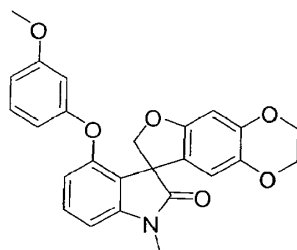
EJEMPLO 16.77 Y EJEMPLO 16.78

35 Síntesis de *N*-ciclobutil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida y *N,N*,1'-trimetil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida



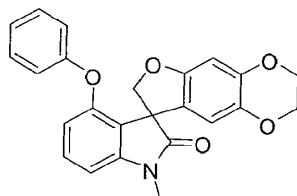
Se agregaron 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxilato de fenilo (0,30 g, 0,70 mmol), hidrocloreto de ciclobutilamina (0,23 g, 2,1 mmol), carbonato de potasio (0,39 g, 2,8 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (3,0 mL) a un recipiente de reactor de microondas. La reacción se calentó a 110 °C durante 1 h en un reactor de microondas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1M (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 20% a 100% de acetato de etilo en hexanos seguido de recristalización a partir de diclorometano/éter dietílico para proporcionar *N*-ciclobutil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida (0,045 g, 17%) como un sólido incoloro: p.f. 128-129 °C (diclorometano/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,33 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,46 (d, *J* = 6,65 Hz, 1H), 4,96-4,81 (m, 2H), 4,35-4,01 (m, 5H), 3,25 (s, 3H), 2,27-2,09 (m, 2H), 1,70-1,40 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 407,0 (*M* + 1). *N,N*,1'-trimetil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida (0,12 g, 37%) se aisló como un subproducto a partir de la síntesis de *N*-ciclobutil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida, se obtuvo como un sólido incoloro: p.f. 218-221 °C (diclorometano/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ. 7,32 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,91-6,84 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,20-4,04 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 381,0 (*M* + 1).

EJEMPLO 16.79

Síntesis de 4'-(3-metoxifenoxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

Un tubo cerrado de 10 mL se cargó con 4'-bromo-1'-metil-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indol]-2'-ona (0,77 g, 2,0 mmol), 3-metoxifenol (0,50 g, 4,0 mmol), carbonato de potasio (0,36 g, 2,6 mmol), yoduro de cobre (I) (0,038 g, 0,2 mmol), 1-metilimidazol (0,082 g, 1,0 mmol) y tolueno anhidro (3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 16 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 15% a 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4'-(3-metoxifenoxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,27 g, 31%) como un sólido blancuzco: p.f. 166-168 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,27 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,50-6,58 (m, 1H), 6,35-6,29 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,21 (t, *J* = 2,0, Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,83 (ABq, 2H), 4,15-4,01 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,27 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 160,5, 157,7, 155,5, 152,7, 144,8, 144,3, 137,7, 130,1, 129,7, 121,7, 119,2, 114,6, 111,0, 110,2, 109,0, 104,0, 103,9, 99,0, 77,7, 64,4, 63,8, 57,3, 55,2, 27,0; MS (ES+) *m/z* 432,0 (*M* + 1).

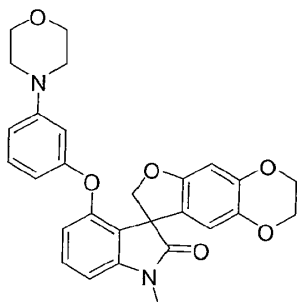
EJEMPLO 16.80

Síntesis de 1'-metil-4-fenoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

Si siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.79 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando fenol en lugar de 3-metoxifenol, se obtuvo 1'-metil-4-fenoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (49%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35-7,11 (m, 3H), 6,93-7,04 (m, 1H), 6,76-6,63 (m, 3H), 6,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,84 (ABq, 2H), 4,17-3,98 (m, 4H), 3,27 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 156,4, 155,5, 153,0, 144,8, 144,3, 137,7, 130,1, 129,3, 123,2, 121,4, 119,3, 118,2, 114,1, 111,0, 103,8, 99,0, 77,6, 64,4, 63,8, 57,4, 27,0; MS (ES+) *m/z* 402,0 (*M* + 1).

EJEMPLO 16.81

Síntesis de 1'-metil-4'-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

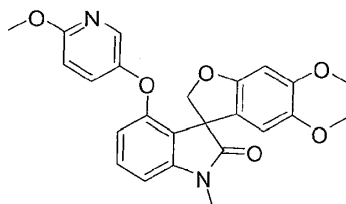


5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.79 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-morfolinofenol en lugar de 3-metoxifenol, se obtuvo 1'-metil-4'-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (53%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.24 (m, 1 H), 7.01-7.09 (m, 1 H), 6.65 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6.55 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1 H), 6.26-6.21 (m, 2H), 6.20 (s, 1 H), 4.84 (ABq, 2H), 4.13-4.00 (m, 4H), 3.82-3.74 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,6, 157,5, 155,6, 153,3, 152,5, 144,8, 144,3, 137,6, 130,1, 129,7, 121,1, 119,4, 114,0, 111,0, 110,5, 109,7, 105,9, 103,6, 99,1, 77,6, 66,7, 64,4, 63,8, 57,3, 48,9, 27,0; MS (ES+) m/z 486,9 (M + 1).

10

EJEMPLO 16.82

Síntesis de 4'-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

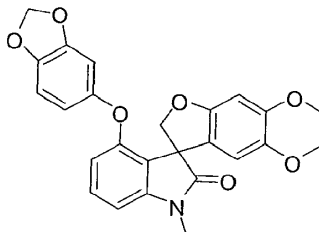


15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.79 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-metoxipiridin-3-ol en lugar de 3-metoxifenol, y 1-butylimidazol en lugar de 1-metilimidazol, se obtuvo 4'-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (33%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 6,91 -6,99m, 1 H), 6,62-6,69 (m, 1 H), 6,54-6,58 (m, 1 H), 6,42-6,48 (m, 1 H), 6,27-6,30 (m, 1H), 6,18-6,22 (m, 1H), 4,85 (ABq, 2H), 4,15-4,03 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,26 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,4, 160,2, 155,5, 153,6, 147,5, 144,9, 144,4, 137,8, 136,9, 130,2, 130,1, 120,8, 119,2, 112,7, 111,0, 103,8, 99,1, 77,7, 64,4, 63,8, 57,3, 53,6, 27,0; MS (ES+) m/z 432,9 (M + 1).

20

EJEMPLO 16.83

Síntesis de 4'-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

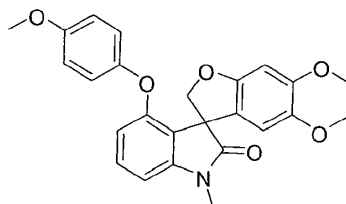


25 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.79 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando benzo[d][1,3]dioxol-5-ol en lugar de 3-metoxifenol y 1-butylimidazol en lugar de 1-metilimidazol, se obtuvo 4'-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (8%) como un sólido incoloro: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (s, 1H), 6.67-6.57 (m, 2H), 6.50 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 6.25-6.15 (m, 3H), 5.89 (s, 2H), 4.84 (ABq, 2H), 4.18-4.04 (m, 4H), 3.26 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177,5, 155,6, 153,9, 150,9, 148,0, 144,8, 144,3, 143,7, 137,7, 130,0, 120,6, 119,4, 113,1, 111,2, 111,0, 107,8, 103,4, 101,5, 101,4, 99,0, 77,5, 64,4, 63,9, 57,3, 27,0; MS (ES+) m/z 445,8 (M + 1).

30

EJEMPLO 16.84

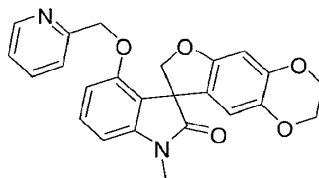
Síntesis de 4'-(4-metoxifenoxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Un recipiente de reacción para microondas de 10 mL se cargó con 4'-bromo-1'-metil-3,7-dihidro-2H-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona (0,19 g, 0,5 mmol), 4-metoxifenol (0,12 g, 1,0 mmol), terc-butóxida de potasio (0,11 g, 1,0 mmol), bromuro de cobre (I) (0,012 g, 0,08 mmol) y anhídrido 1-metilpirrolidin-2-ona (2 mL). La mezcla de reacción se irradiaron a 250 °C durante 75 min en un reactor de microondas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL).
 10 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación de el residuo mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 15% a 50% de acetato de etilo en hexanos proporcionó 4'-(4-metoxifenoxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,084 g, 39%) como un sólido blancuzco: p.f. 55-58 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.14 (m, 1H), 6.78-6.59 (m, 5H), 6.44 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 6.31 (d, J = 1,08 Hz, 1 H), 6.22 (d, J = 1,08 Hz, 1H), 4.86 (ABq, 2H), 4.16-4.03 (m, 4H), 3.74 (s, 3H),
 15 3.26 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 155,8, 155,6, 154,3, 149,6, 144,8, 144,3, 137,7, 130,0, 120,2, 120,1, 119,5, 114,5, 112,7, 111,0, 103,1, 99,1, 64,4, 63,9, 57,4, 55,6, 27,0; MS (ES+) m/z 432,0 (M + 1).

EJEMPLO 16.85

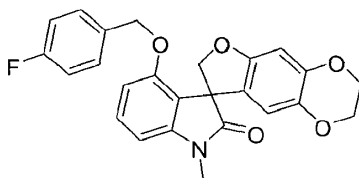
Síntesis de 1'-metil-4-(piridina-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 Un recipiente de 25 mL se cargó con 4-hidroxi-1'-metil-3,7-dihidro-2H-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona (0,33 g, 1,0 mmol), hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (0,4 g, 1,6 mmol), carbonato de cesio (0,98 g, 3,0 mmol) y N,N-dimetilformamida anhídrido (6 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1.5 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó cromatografía en columna y se eluyó con a 15% a 80% gradient de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-metil-4-(piridina-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,202 g, 49%) como un sólido blancuzco: p.f. 181-183 °C (metanol); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7.56-7.60 (m, 1 H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 6.99 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6.66 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6.57 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 5.14-5.01 (m, 2H), 4.86 (ABq, 2H), 5.18-4.99 (m, 1 H), 4.17-4.03 (m, 4H), 3.24 (s, 3H);
 25 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 156,7, 155,8, 154,3, 148,6, 144,5, 144,3, 137,8, 136,8, 130,3, 122,4, 120,7, 119,8, 117,6, 111,4, 107,3, 102,0, 98,9, 77,5, 70,1, 64,5, 63,9, 57,4, 26,9; MS (ES+) m/z 417,0 (M + 1).

EJEMPLO 16.86

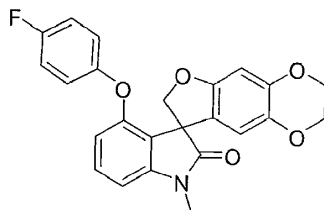
Síntesis de 1'-metil-4-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



35 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.85 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-(bromometil)-4-fluorobenceno en lugar de hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina, se obtuvo 1'-metil-4-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (62%) como un sólido incoloro: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.28 (m, 1H), 7.04-6.88 (m, 4H), 6.63 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 6.23 (s, 1 H), 4.93 (ABq, 2H), 4.81 (ABq, 2H), 4.21-4.05 (m, 4H), 3.23 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,9, 163,8, 160,6, 155,9, 154,5, 144,6, 144,3, 137,7, 132,1, 132,0, 130,1, 128,4, 128,3, 119,8,
 40 117,9, 115,2, 115,0, 111,2, 107,5, 101,9, 99,0, 77,5, 68,9, 64,5, 63,9, 57,4, 26,9; MS (ES+) m/z 434,2 (M + 1).

EJEMPLO 16.87

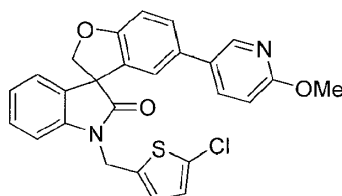
Síntesis de 4'-(4-fluorofenoxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.53 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1-bromo-4-fluorobenceno en lugar de 2-bromopiridina, se obtuvo 4'-(4-fluorofenoxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (41%) como un sólido blancuzco: p.f. 151-153 °C (metanol); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,21-7,27 (m, 1H), 6,80-6,88 (m, 2H), 6,71-6,60 (m, 3H), 6,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,25 (s, 1H), 6,17 (s, 1 H), 4,83 (ABq, 2H), 4,14-4,01 (m, 4H), 3,26 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 177,4, 160,2, 157,0, 155,5, 153,1, 152,4, 152,4, 144,9, 144,3, 137,7, 130,2, 121,5, 119,4, 119,3, 119,1, 115,9, 115,6, 113,9, 111,0, 104,0, 99,0, 77,7, 64,4, 63,9, 57,3, 27,0; MS (ES+) m/z 420,0 (M + 1).
- 10

EJEMPLO 16.88

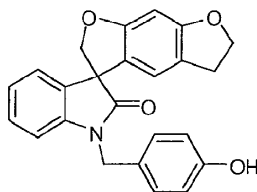
Síntesis de 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5-(6-metoxipiridin-3-il)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 16.12 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (6-metoxipiridin-3-il)borónico ácido en lugar de ácido 6-(dimetilamino)piridin-3-ilborónico, y 5-bromo-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 4'-bromo-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5-(6-metoxipiridin-3-il)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona se obtuvo (20%) como un sólido incoloro: p.f. 60-62 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,54 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1 H), 7,35 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1 H), 7,27 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,17 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 5,12 (d, $J = 15,8$ Hz, 1 H), 5,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,91 (d, $J = 15,8$ Hz, 1 H), 4,73 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 176,9, 163,2, 160,3, 144,5, 141,3, 137,2, 136,9, 132,2, 131,7, 130,1, 129,8, 129,6, 129,1, 128,5, 126,4, 126,0, 124,1, 123,9, 121,7, 110,9, 110,6, 109,0, 79,7, 60,4, 58,0, 53,5, 39,2; MS (ES+) 475,5 (M + 1) 477,5 (M + 1).
- 20

EJEMPLO 17

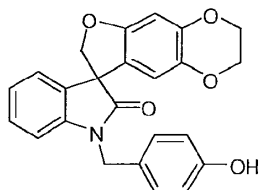
Síntesis de 1'-[4-(benciloxi)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 30 Una mezcla de 1'-[4-(benciloxi)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (2,4 g, 5,1 mmol) y paladio sobre carbono (10% p/p, 0,49 g) en metanol anhidro (10 mL) y acetato de etilo (50 mL) se hidrogenizó a temperatura ambiente bajo un balón de presión durante 16 h. La mezcla se filtró a través una almohadilla de tierra de diatomeas La almohadilla se lavó con acetato de etilo (50 mL) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 25% a 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-[4-(benciloxi)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,86 g, 94%) como un sólido incoloro: p.f. 226-227 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,13 (m, 4H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,87-6,82 (m, 1H), 6,78-6,72 (m, 2H), 6,44-6,41 (m, 2H), 5,27 (s, 1 H), 4,88 (ABq, $J = 69,0, 15,3$ Hz, 2H), 4,84 (ABq, $J = 82,9, 9,0$ Hz, 2H), 4,55-4,46 (m, 2H), 2,96-2,86 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 178,2, 161,8, 161,3, 155,5, 142,1, 132,8, 128,8, 128,7, 127,5, 123,9, 123,5, 120,0, 119,9, 118,8, 115,8, 109,4, 93,3, 80,5, 72,4, 70,0, 57,8, 43,7, 28,9; MS (ES+) m/z 385,9 (M + 1).
- 35

EJEMPLO 17.1

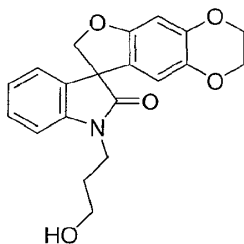
Síntesis de 1'-(4-hidroxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 17 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-[4-(benciloxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-[4-(benciloxi)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-(4-hidroxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (93%) como un sólido incoloro: p.f. 243-244 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (s, 1H), 7,30-7.22 (m, 1H), 7,20-7.13 (m, 3H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,76-6,68 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,89-4,63 (m, 4H), 4,21-4,07 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176,6, 156,7, 154,6, 144,1, 142,1, 137,7, 131,7, 128,6, 126,4, 123,5, 122,9, 121,2, 115,3, 110,8, 109,5, 98,8, 79,3, 64,1, 63,5, 57,1, 42,5; MS (ES+) *m/z* 401,9 (M + 1).

EJEMPLO 17.2

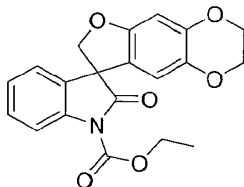
Síntesis de 1'-(3-hidroxipropil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 17 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-[3-(benciloxi)propil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-[4-(benciloxi)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-(3-hidroxipropil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (83%): p.f. 157-158 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7.27 (m, 1H), 7,18-7.15 (m, 1H), 7,08-7.03 (m, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,73 (ABq, 2H), 4,19-4,08 (m, 4H), 3,02-3,80 (m, 2H), 3,61-3,55 (m, 2H), 2,98 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 1,98-1,85 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,8, 155,3, 144,6, 141,9, 138,3, 132,4, 128,9, 124,1, 123,6, 120,6, 111,4, 108,5, 99,4, 80,0, 64,5, 63,9, 58,3, 58,1, 36,4, 29,8; MS (ES+) *m/z* 353,8 (M + 1).

EJEMPLO 18

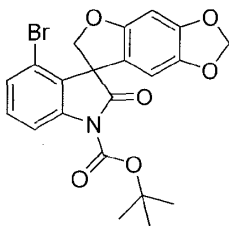
Síntesis de 2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-carboxilato de etilo



25 A una suspensión enfriada (0 °C) de hidruro de sodio (60% p/p en aceite mineral, 0,16 g, 3,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (30 mL) se agregó 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,99 g, 3,39 mmol), seguido de clorofornato de etilo (0,35 mL, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 5% a 66% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-carboxilato de etilo (0,68 g, 55%) como un sólido incoloro: p.f. 198-200 °C (hexanos/acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,39-7.34 (m, 1 H), 7,19-7.18 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,27 (s, 1 H), 4,93 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,63 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,49 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,21-4,18 (m, 2H), 4,13-4,10 (m, 2H) 1.45 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175,7, 155,1, 150,8, 144,9, 138,7, 138,4, 130,7, 129,2, 125,5, 123,8, 121,0, 115,2, 111,7, 99,4, 80,8, 64,5, 63,9, 63,7, 58,6, 14,2; MS (ES+) *m/z* 367,7 (M + 1).

EJEMPLO 18.1

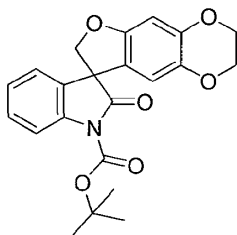
Síntesis de 4'-bromo-2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo



5 Una mezcla de 4'-bromoespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,99 g, 2,8 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (1,0 mL, 4,4 mmol) e hidróxido de sodio (0,28 g, 6,9 mmol) y tetrahidrofurano/agua (5/2, 46 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mayor parte del tetrahidrofurano se eliminó al vacío y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 10% a 20% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4'-bromo-2'-oxospiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'*H*)-carboxilato de terc-butilo (0,93 g, 74%) como un sólido incoloro: p.f. 154-156 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (dd, *J* = 1,8 Hz, 7,3 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J* = 8,1, 8,1 Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 5,90 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,79 (ABq, 2H), 1,53 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175,4, 157,1, 149,1, 148,8, 141,9, 141,8, 131,1, 129,1, 129,0, 119,0, 117,4, 114,5, 103,9, 101,9, 93,2, 84,7, 78,7, 59,9, 28,1; MS (ES+) *m/z* 460,2 (M + 1), 462,2 (M + 1).

15 EJEMPLO 18.2

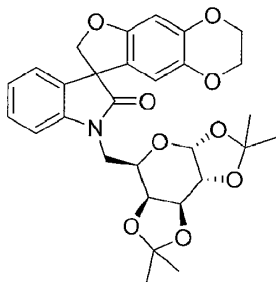
Síntesis de 2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*-carboxilato de terc-butilo



20 A una solución agitada de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2,00 g, 6,77 mmol), trietilamina (1,6 mL, 11,mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,02 g, 0,16 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (2,50 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 h, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/hexanos (1/3) para proporcionar 2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-carboxilato de terc-butilo (2,12g, 79%): p.f. 171-172 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91-7,88 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,75 (ABq, 2H), 4,19-4,08 (m, 4H), 1,62 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 417,9 (M + 23).

EJEMPLO 19

Síntesis de 1'-[[(3*aR*,5*R*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2,7,7-tetrametil-tetrahydro-3*aH*-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-*il*]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

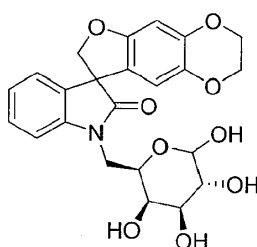


30 A una suspensión de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,40 g, 1,35 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (30 mL) se agregó carbonato de cesio (1,32 g, 4,06 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 h. Se agregaron yoduro de potasio (0,05 g, 0,3

mmol) y 6-O-tosil-1,2,3,4-di-isopropilidana- α -D-galactopiranososa (0,35 mL, 3,7 mmol), posteriormente y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 72 h y se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y se filtró a través una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 5% a 66% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-[[*(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)*-2,2,7,7-tetrametil-tetrahydro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,56 g, 77%) como un sólido incoloro : p.f. 112-118 °C (etanol); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.21 (m, 1 H), 7.12-7.08 (m, 1 H) 7.02-6.95 (m, 2H), 6.55-6.31 (m, 2H), 5.48-5.42 (m, 1 H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 2H), 4.33-4.22 (m, 3H), 4.18-4.10 (m, 4H), 4.07-3.98 (m, 1 H), 3.88-3.80 (m, 1 H), 1.38-1.26 (m, 12H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 177,6, 155,3, 154,9, 144,4, 144,3, 143,0, 142,9, 138,3, 138,0, 132,6, 132,1, 128,5, 128,4, 123,6, 123,2, 122,9, 122,8, 121,7, 121,0, 112,4, 111,9, 109,7, 109,6, 109,5, 109,2, 109,0, 108,8, 99,1, 99,0, 96,4, 96,2, 80,3, 79,6, 71,6, 71,5, 71,0, 70,9, 70,5, 70,2, 65,9, 65,2, 64,5, 63,8, 57,9, 57,8, 41,0, 40,8, 26,1, 26,0, 25,8, 25,5, 25,0, 24,5, 24,5; MS (ES+) *m/z* 538,0 (M + 1).

EJEMPLO 20

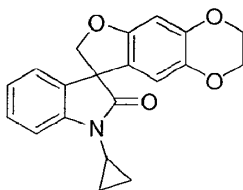
Síntesis de 6-deoxi-6-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)-D-galactopiranososa



Se suspendió 1'-[[*(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)*-2,2,7,7-tetrametil-tetrahydro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d*]piran-5-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,45 g, 0,83 mmol) en ácido trifluoroacético 80% v/v acuoso (40 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recristalizó a partir de etanol para proporcionar 6-deoxi-6-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)-D-galactopiranososa (0,025 g, 7%) como un sólido blanquecino: p.f. 122-126 °C (etanol); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,5, 155,2, 155,2, 155,1, 155,0, 144,5, 142,6, 142,2, 142,1, 138,0, 138,0, 132,3, 132,0, 129,0, 123,5, 123,4, 121,0, 120,9, 111,6, 111,4, 109,9, 109,7 99,2, 92,7, 79,9, 64,4, 63,8, 60,4, 58,0, 21,0, 14,2; MS (ES+) *m/z* 480,0 (M + 23).

EJEMPLO 21

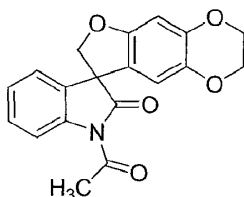
Síntesis de 1'-ciclopropil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



A una suspensión de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,59 g, 2,0 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,34 g, 4,0 mmol), acetato cúprico (0,36 g, 2,0 mmol) y 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (0,73 g, 6,0 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) se agregó por goteo hexametil-silazida de sodio (solución 1M en tetrahydrofurano, 2,0 mL, 2,0 mmol). El recipiente de reacción se equipó con un condensador con un tubo de secado de cloruro de calcio superior y la mezcla se calentó a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con ácido clorhídrico 1M (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La trituración of el residuo en éter dietílico/acetato de etilo (1/1, 20 mL) proporcionó 1'-ciclopropil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,48 g, 72%) como un sólido blanquecino: p.f. 227-228 °C (acetato de etilo/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.14 (s, 1 H), 4.88 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4.62 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4.20-4.06 (m, 4H), 2.74-2.65 (m, 1 H), 1.14-0.88 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,1, 155,2, 144,6, 143,4, 138,3, 132,0, 128,8, 123,7, 123,3, 121,3, 111,4, 109,7, 99,4, 80,1, 64,6, 64,0, 58,1, 22,5, 6,4; MS (ES+) *m/z* 336,0 (M + 1).

EJEMPLO 22

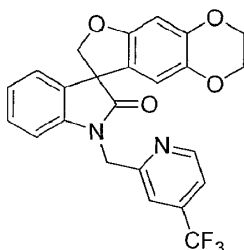
Síntesis de 1'-acetil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Una mezcla de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (1,00 g, 3,39 mmol), acetato de sodio (0,556 g, 6,78 mmol) y anhídrido acético (20 mL) se calentó a reflujo durante 0.5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La trituración of el residuo en agua (20 mL), seguido de recristalización del sólido resultante a partir de hexanos/éter dietílico, proporcionó 1'-acetil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,802 g, 70%) como un sólido incoloro: p.f. 236-238 °C (hexanos/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.32-8.25 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.52 (s, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 4.97-4.90 (m, 1 H), 4.68-4.60 (m, 1 H), 4.25-4.04 (m, 4H), 2.68 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ178,5, 171,0, 155,2, 145,1, 139,6, 138,6, 130,8, 129,4, 126,2, 123,7, 121,0, 116,8, 111,7, 99,6, 80,9, 64,6, 64,0, 58,8, 26,7; MS (ES+) *m/z* 360,1 (M + 23).

EJEMPLO 23

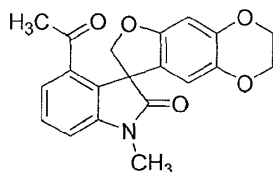
Síntesis de 1'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 A una solución de 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,753 g, 2,55 mmol), [4-(trifluorometil)piridin-2-il]metanol (Ashimori et al., Chem. Pharm. Bull. (1990) 38:2446-2458) (0,655 g, 3,70 mmol) y tri-*n*-butilfosfina (0,93 mL, 3,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL) y dimetilsulfoxida anhidro (0,2 mL) a temperatura ambiente se agregó durante un período de 10 min una solución de azodicarboxilato de dietilo (0,64 mL, 4,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se vertió en ácido clorhídrico 1M (50 mL). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 × 50 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación of el residuo mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 80% a 100% de diclorometano en hexanos, seguido de un gradiente de 0% a 20% de acetato de etilo en diclorometano y recristalización a partir de metanol proporcionó 1'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,164 g, 10%) como un sólido incoloro: p.f. 154-155 °C (metanol); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ8.76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 1 H), 6.86 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 6.31 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 16,1 Hz, 1 H), 5.04 (d, *J* = 16,1 Hz, 1 H), 4.95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4.69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4.23-4.11 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,8, 157,3, 155,3, 150,8, 144,8, 141,9, 139,8, 138,5, 132,3, 129,0, 124,1, 123,9, 121,1, 118,7, 117,6, 111,8, 109,3, 99,5, 80,1, 64,7, 64,0, 58,2, 45,8; MS (ES+) *m/z* 455,0 (M + 1).

EJEMPLO 24

Síntesis de 4'-acetil-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona

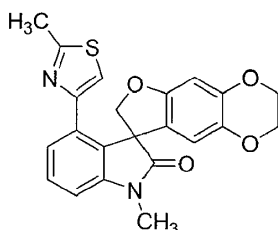


35 Un tubo de presión para microondas de tapa séptica de 10 mL se cargó con 4'-bromo-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,39 g, 1,0 mmol), acetato de paladio (II) (0,022 g, 0,1 mmol), 1,3-*bis*(difenilfosfino)propano (0,10 g, 0,25 mmol) y carbonato de potasio (0,17 g, 1,2 mmol). El tubo se tapó y se purgó durante 5 min con nitrógeno seco, y se agregaron éter butil vinílico (0,52 mL, 4,0 mmol), *N,N*-

5 dimetilformamida (2,0 mL) y agua (0,2 mL). La mezcla de reacción se calentó durante 1 h bajo irradiación de microondas (100 W, 120 °C) y se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en ácido clorhídrico 10% v/v acuoso (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se neutralizó con carbonato de sodio 2M acuoso. Se agregó acetato de etilo (20 mL) y la mezcla bifásica se filtró a través una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla se lavó con acetato de etilo (20 mL) y el filtrado se transfirió a una embudo separador. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 × 20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo en hexanos, seguido de recristalización a partir de diclorometano/éter dietílico para proporcionar 4'-acetil-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,264 g, 75%) como un sólido blancuzco: p.f. 234-235 °C (diclorometano/éter dietílico); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.55-7.44 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 4,95-4,77 (m, 2H), 4,19-4,04 (m, 4H), 3,28 (m, 3H), 2,43 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ198,3, 178,6, 157,2, 145,4, 144,3, 137,4, 134,5, 130,6, 129,5, 124,4, 119,9, 112,1, 110,2, 98,9, 78,9, 64,5, 64,0, 59,4, 28,5, 27,0; MS (ES+) *m/z* 351,8 (M + 1).

EJEMPLO 25

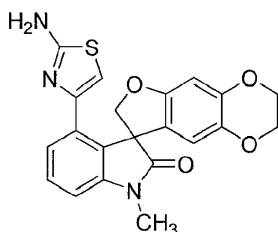
Síntesis de 1'-metil-4'-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una suspensión de 4'-(bromoacetil)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,25 g, 0,57 mmol) en *p*-dioxano (15 mL) se agregó tiacetamida (0,047 g, 0,63 mmol) y la mezcla de reacción, que se volvió homogénea al calentarse, se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-metil-4'-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,076 g, 33%) como un sólido blancuzco: p.f. 219-220 °C (hexanos/acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.42-7.36 (m, 1H), 7,32-7.27 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,54 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 4,81-4,71 (m, 2H), 4,21-4,07 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,64 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ178,4, 165,2, 156,1, 151,8, 144,4, 137,7, 133,2, 129,2, 128,6, 124,7, 122,2, 116,6, 111,2, 108,2, 99,1, 78,3, 77,4, 64,7, 64,0, 58,8, 27,0, 19,1; MS (ES+) *m/z* 406,9 (M + 1).

EJEMPLO 26

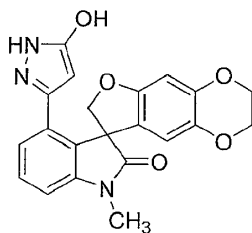
Síntesis de 4'-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una solución de 4'-(bromoacetil)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,20 g, 0,47 mmol) en anhidro etanol (10 mL) se agregó tiourea (0,039 g, 0,51 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 0% a 10% de metanol en diclorometano para proporcionar 4'-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,159 g, 84%) como un sólido amarillo claro: p.f. 233-234 °C (dec.) (diclorometano/metanol); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ57.44-7.37 (m, 1 H), 7,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,57-6,42 (br m, 2H), 6,37 (s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,80 (s, 1 H), 4,80-4,73 (m, 2H), 4,22-4,07 (m, 4H), 3,28 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,0, 168,2, 155,7, 144,8, 144,4, 138,1, 129,7, 129,4, 124,3, 121,9, 111,4, 109,4, 105,9, 99,2, 78,4, 77,4, 64,7, 64,0, 58,6, 27,1; MS (ES+) *m/z* 408,3 (M + 1).

EJEMPLO 27

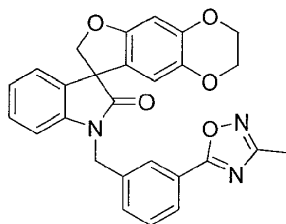
Síntesis de 4'-(5-hidroxi-1*H*-pirazol-3-il)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



5 A una suspensión de 4'-(bromoacetil)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,23 g, 0,53 mmol) en ácido acético helado (5 mL) se agregó por goteo hidrato de hidrazina (0,03 mL, 0,59 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró en diclorometano (10 mL) y el sólido resultante se recrystalizó a partir de diclorometano/éter dietílico. Con una segunda recrystalización a partir de metanol, 4'-(5-hidroxi-1*H*-pirazol-3-il)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,029 g, 14%) se obtuvo como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C (metanol); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,77 (br s, 1 H), 9,51 (br s, 1 H), 7,49-7,39 (m, 1 H), 7,22-7,09 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,76-4,42 (m, 3H), 4,25-4,02 (m, 4H), 3,19 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,1, 155,0, 144,7, 144,0, 137,2, 129,1, 126,5, 123,1, 121,8, 110,6, 108,8, 98,7, 90,6, 76,2, 64,2, 63,6, 57,7, 26,5; MS (ES+) *m/z* 391,8 (M + 1).

EJEMPLO 28

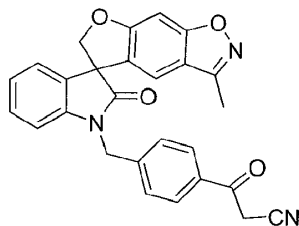
15 Síntesis de 1'-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



20 Una solución de 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]benzamida (0,50 g, 1,17 mmol) y *N,N*-dimetilacetamida dimetil acetal (0,60 mL, 4,1 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agitó a 110 °C durante 3 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Posteriormente se agregaron hidrocloreuro de hidroxilamina (0,11 g, 1,6 mmol), 1,4-dioxano (10 mL), ácido acético helado (10 mL) y hidróxido de sodio acuoso 2M (0,85 mL, 1,70 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó agua, lo que provocó que se depositara un precipitado. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y hexanos y se recrystalizó a partir de diclorometano/hexanos para proporcionar 1'-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,038 g, 6%) como un sólido incoloro: p.f. 80-89 °C (diclorometano/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,09-8,12 (m, 2H), 7,54-7,57 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,00-7,03 (m, 1H), 6,74-6,77 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,14-5,17 (m, 1H), 4,89-4,92 (m, 2H), 4,65-4,67 (m, 1H), 4,13-4,17 (m, 4H), 2,43 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 174,9, 167,9, 155,3, 144,7, 141,7, 138,4, 137,0, 132,3, 131,4, 129,9, 128,9, 127,4, 126,8, 124,8, 124,1, 123,7, 120,8, 111,6, 109,1, 99,5, 80,2, 64,5, 63,9, 58,1, 43,7, 11,7; MS (ES+) *m/z* 467,8 (M + 1).

EJEMPLO 29

Síntesis de 3-{4-[(3-metil-2'-oxospiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]fenil}-3-oxopropanonitrilo

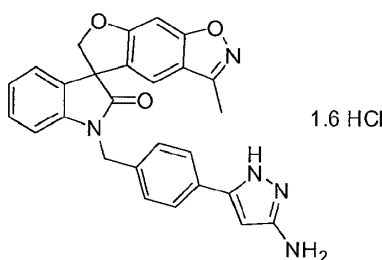


35 A una solución de 3-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,35 g, 1,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (20 mL) a 0 °C se agregó lentamente hidruro de sodio (60% p/p de dispersión en aceite mineral, 0,072 g, 1,50 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, 5-(4-

(bromometil)fenil)isoxazol (Sasaki et al., Biorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8:2241-2246) (0,24 g, 1,00 mmol) se agregó y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 15% a 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-{4-[(3-metil-2'-oxospiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]fenil}-3-oxopropanonitrilo (0,33 g, 61%) como un sólido incoloro: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,96-7,92 (m, 2H), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 7,04 6,97 (m, 2H), 6,71-6,67 (m, 1H), 5,43-4,76 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

EJEMPLO 29.1

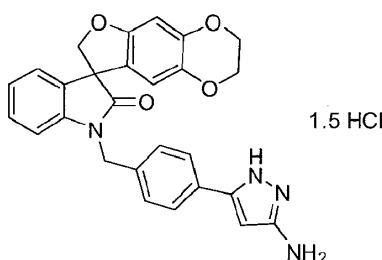
- 10 Síntesis de hidrocloreto de 1'-[4-(3-amino-1H-pirazol-5-il)bencil]-3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 15 A una solución de 3-(4-((3-metil-2'-oxo-6H-espiro[benzofuro[5,6-d]isoxazol-5,3'-indolina)-1'-il)metil)fenil)-3-oxopropanonitrilo en etanol (20 mL) se agregó hidrato de hidrazina (0,40 mL, 15 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 4 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El sólido resultante se disolvió en metanol anhidro (10 mL) y una solución saturada de cloruro de hidrógeno en metanol anhidro (1,5 mL) se agregó, lo que provocó que se depositara un precipitado. El sólido se recogió por filtración para obtener 1'-[4-(3-amino-1H-pirazol-5-il)bencil]-3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,14 g, 43%) como un sólido amarillo claro: p.f. 191-195 °C (metanol); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,82-7,71 (m, 3H), 7,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,31-7,18 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,16 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 4,98-4,89 (m, 2H), 2,42 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 176,3, 164,3, 157,8, 155,9, 145,7, 142,7, 138,0, 130,5, 129,7, 128,3, 127,5, 126,6, 124,7, 124,4, 123,8, 117,8, 109,2, 108,5, 108,4, 81,5, 56,1, 43,5, 9,8; MS (ES+) m/z 463,9 (M + 1). Anal. calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 1,6 \text{ HCl}$: C, 62,15; H, 4,37; N, 13,42. Encontrados: C, 61,97; H, 4,52; N, 13,15.

EJEMPLO 29.2

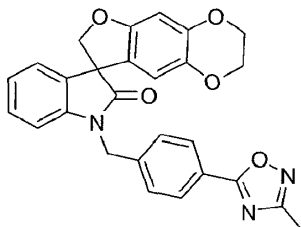
Síntesis de hidrocloreto de 1'-[4-(3-amino-1H-pirazol-5-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 29 y EJEMPLO 29.1 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo hidrocloreto de 1'-[4-(3-amino-1H-pirazol-5-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (25%) como un sólido amarillo claro: p.f. 198-201 °C (metanol); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,06-4,86 (m, 2H), 4,80 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,21-4,01 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 177,3, 155,2, 145,6, 144,7, 142,6, 138,3, 138,3, 132,2, 129,3, 128,4, 127,6, 126,7, 124,2, 123,7, 121,6, 111,4, 109,9, 99,3, 80,0, 64,7, 64,1, 57,7, 43,3; MS (ES+) m/z 467,0 (M + 1). Anal. calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1,5 \text{ HCl}$: C, 62,22; H, 4,54; N, 10,75. Encontrados: C, 62,19; H, 4,59; N, 10,55.

EJEMPLO 30

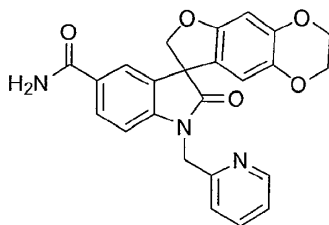
Síntesis de 1'-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 A una solución de ácido 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico (0,75 g, 1,7 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó cloruro de oxalilo (0,50 mL, 5,77 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (2 gotas, cantidad catalítica). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en piridina (1 mL) y se transfirió a un recipiente de reacción para microondas de 10 mL con lavados de piridina (2 x 1 mL). A esta solución se agregó *N*-hidroxiacetamida (0,25 g, 3,4 mmol) y la mezcla de reacción se irradió a 170 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 15% a 50% de acetato de etilo en hexanos, seguido de recristalización a partir de diclorometano/éter dietílico para proporcionar 1'-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,50 g, 63%) como un sólido incoloro: p.f. 177-178
- 10 °C (diclorometano); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ. 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,26-7,13 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,49 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 5,14 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,87 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,21-4,07 (m, 4H), 2,44 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 174,9, 167,8, 155,3, 144,7, 141,7, 138,4, 132,2, 128,9, 128,6, 128,0, 124,1, 123,8, 123,8, 120,8, 111,5, 109,1, 99,5, 80,1, 64,5, 63,9, 58,1, 43,9, 11,7; MS (ES+) *m/z* 467,9 (M + 1).

EJEMPLO 31

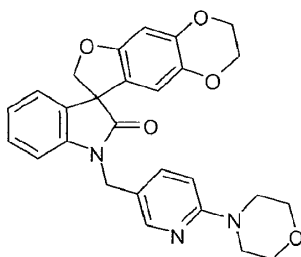
Síntesis de 2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-5'-carboxamida



- 25 A una suspensión de 2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-5'-carbonitrilo (0,24 g, 0,57 mmol) en etanol (20 mL) se agregó carbonato de sodio 3M acuoso (2 mL) y peróxido de hidrógeno 30% p/p acuoso (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró al vacío. El residuo se trituró en agua para proporcionar 2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-5'-carboxamida (0,23 g, 93%) como un sólido incoloro: p.f. 220-222 °C (agua); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,46-8,42 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,28 (dd, *J* = 7,0, 5,0 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 6,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 5,14-4,97 (ABq, 2H), 4,81-4,68 (ABq, 2H), 4,19-4,06 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,6, 167,6, 155,4, 155,1, 149,7, 145,7, 144,7, 138,3, 137,6, 132,4, 129,4, 129,2, 123,3, 123,3, 122,3, 121,6, 112,1, 109,3, 99,2, 79,8, 64,7, 64,1, 57,7, 45,3; MS (ES+) *m/z* 429,9 (M + 1).

EJEMPLO 32

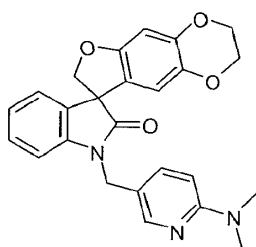
Síntesis de 1'-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Un recipiente de reacción para microondas de 10 mL se cargó con 1'-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,13 g, 0,31 mmol) y morfolina (0,5 mL, 6,1 mmol). La mezcla de reacción se irradiaron a 180 °C durante 20 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua (15 mL) y acetato de etilo (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,13 g, 92%) como un sólido incoloro: p.f. 117-119 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22-8.19 (m, 1 H), 7.56-7.49 (m, 1 H), 7.32-7.24 (m, 1 H), 7.18-7.08 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 1 H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.81 (q, *J* = 15,5 Hz, 2H), 4.72 (ABq, *J* = 40,6, 9,3 Hz, 2H), 4.22-4.06 (m, 4H), 3.70-3.63 (m, 4H), 3.44-3.38 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,6, 158,5, 154,6, 146,7, 144,1, 141,9, 137,7, 137,1, 131,7, 128,7, 123,6, 123,0, 121,1, 121,0, 110,8, 109,4, 107,1, 98,8, 79,3, 65,8, 64,1, 63,5, 57,1, 45,0; MS (ES+) *m/z* 471,9 (M + 1).

EJEMPLO 32.1

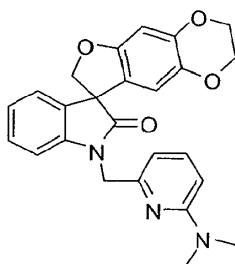
15 Síntesis de 1'-[[6-(dimetilamino)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 32 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando dimetilamina (40% p/p en agua) en lugar de morfolina, se obtuvo 1'-[[6-(dimetilamino)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (82%) como un sólido incoloro: p.f. 93-95 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.18-8.14 (m, 1 H), 7.49-7.43 (m, 1 H), 7.31-7.24 (m, 1 H), 7.18-7.07 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.65-6.59 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.87-4.62 (m, 4H), 4.21-4.07 (m, 4H), 2.98 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,6, 158,4, 154,6, 146,9, 144,1, 141,9, 137,7, 136,7, 131,7, 128,7, 123,5, 122,9, 121,1, 118,8, 110,8, 109,4, 105,8, 98,7, 79,3, 64,1, 63,5, 57,2, 37,6; MS (ES+) *m/z* 429,9 (M + 1).

EJEMPLO 32.2

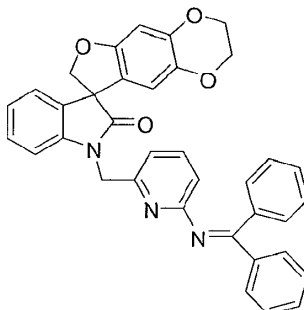
25 Síntesis de 1'-[[6-(dimetilamino)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



30 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 32 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando dimetilamina (40% p/p en agua) en lugar de morfolina y 1'-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 1'-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona, se obtuvo 1'-[[6-(dimetilamino)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (44%) como un sólido incoloro: p.f. 196-197 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.34 (m, 1 H), 7.24-7.11 (m, 2H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.52-6.46 (m, 2H), 6.42-6.35 (m, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 4.91 (ABq, *J* = 53,2, 15,3 Hz, 2H), 4.80 (ABq, *J* = 84,8, 9,1 Hz, 2H), 4.23-4.07 (m, 4H), 3.04 (s, 6H); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 159,0, 155,3, 153,3, 144,5, 142,7, 138,2, 137,9, 132,2, 128,6, 123,5, 123,1, 121,2, 111,7, 109,9, 108,8, 104,5, 99,3, 80,3, 64,5, 63,9, 58,1, 46,0, 37,8; MS (ES+) *m/z* 430,0 (M + 1).

EJEMPLO 33

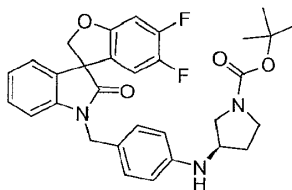
Síntesis de 1'-({6-[(difenilmetilidano)amino]piridin-2-il)metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Una mezcla de 1'-[6-cloropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,2 g, 0,5 mmol) y terc-butoxida de sodio (0,06 g, 0,67 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 mL) se desgasificó con argón durante 15 min. (R)-(-)-1-[(S)-2-(diclohexilfosfino)ferrocenil]etiliditerc-butilfosfina (0,006 g, 0,01 mmol), acetato de palladio(II) (0,01 g, 0,05 mmol), y benzofenona imina (0,1 mL, 0,6 mmol) se agregaron. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 24 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (20 mL) y se filtró a través una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla se lavó con diclorometano (20 mL) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 25% a 35% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-({6-[(difenilmetilidano)amino]piridin-2-il)metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,19 g, 70%) como un sólido incoloro: MS (ES+) m/z 565,8 (M + 1).

15 EJEMPLO 33.1

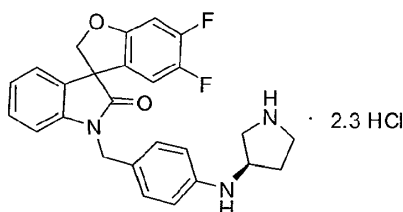
Síntesis de de terc-butilo (3R)-3-({4-[(5,6-difluoro-2'-oxospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]fenil}amino)pirrolidina-1-carboxilato



- 20 A una solución de 1'-(4-bromobencil)-5,6-difluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,44 g, 1,0 mmol) en tolueno anhidro (10 mL) se agregó (\pm)-(1,1'-binaftaleno-2,2'-diil)bis(difenilfosfina) (0,093 g, 0,15 mmol) y (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina (0,26 g, 1,4 mmol), followed by tris(dibencilidanoacetona)dipalladio (0) (0,458 g, 0,1 mmol) y terc-butoxida de sodio (0,19 g, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL). La mezcla se lavó con agua (2 x 75 mL) y salmuera (75 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con a gradiente de 20% a 40% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (3R)-3-({4-[(5,6-difluoro-2'-oxospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]fenil}amino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,403 g, 74%) como un aceite marrón: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,11 (m, 4H), 7,05-7,00 (m, 1 H), 6,89 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,78 (dd, $J = 10,3, 6,3$ Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 6,49 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 5,02-4,93 (m, 2H), 4,74-4,69 (m, 2H), 4,01 (br s, 1 H), 3,76-3,68 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,20 (m, 1 H), 2,21-2,12 (m, 1 H), 1,87 (br s, 1 H), 1,46 (s, 9H).

EJEMPLO 33.2

Síntesis de hidrocloreto de 5,6-difluoro-1'-{4-[(3R)-pirrolidina-3-ilamino]bencil}espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona

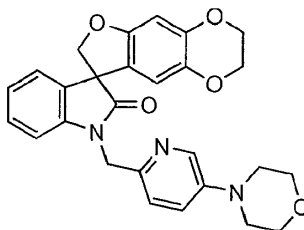


Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 11.111 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando (3R)-3-([4-([5,6-difluoro-2'-oxospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]fenil)amino)pirrolidina-1-

carboxilato de terc-butilo en lugar de 4-([5,6-difluoro-2'-oxospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo hidrocloreto de 5,6-difluoro-1'-[4-((3R)-pirrolidin-3-ilamino)encil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona (78%) como un sólido beige: p.f. 153-162 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,27 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,06-6,97 (m, 3H), 6,92 (dd, *J* = 10,7, 6,4 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 5,02-4,77 (m, 4H), 4,31 (s, 1H), 3,54-3,35 (m, 4H), 2,37 (s, 1H), 2,16 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,6, 158,4 (d, *J*_{C-F} = 10,7 Hz), 152,3 (dd, *J*_{C-F} = 246,1, 12,8 Hz), 146,6 (dd, *J*_{C-F} = 239,5, 13,4 Hz), 143,3, 141,0, 133,4, 132,4, 130,5, 130,4, 125,5 (d, *J*_{C-F} = 3,3 Hz), 125,0, 124,9, 120,2, 112,7 (d, *J*_{C-F} = 20,3 Hz), 111,3, 100,8 (d, *J*_{C-F} = 22,5 Hz), 82,1, 59,1, 57,7, 50,2, 46,3, 44,7, 30,4; MS (ES+) *m/z* 448,2 (M + 1). Calc. analítico para C₂₆H₂₃F₂N₃O₂·2.3HCl: C, 58,77; H, 4,80; N, 7,91. Encontrados: C, 58,69; H, 4,37; N, 8,33.

EJEMPLO 33.3

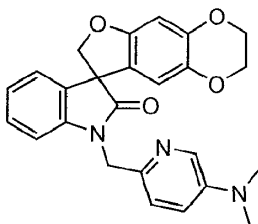
Síntesis de 1'-[(5-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 33.1 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando morfolina en lugar de (*R*)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina, y 1'-[(5-bromopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-(4-bromobencil)-5,6-difluorospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-[(5-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (60%) como un sólido amarillo claro: p.f. 204-206 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,23-7,11 (m, 4H), 7,01 (dd, *J* = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,13 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,21-4,11 (m, 4H), 3,87 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,17 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 155,3, 146,3, 146,2, 144,6, 142,2, 138,3, 137,3, 132,2, 128,8, 123,7, 123,4, 123,2, 122,0, 121,1, 111,7, 109,7, 99,4, 80,2, 66,6, 64,5, 63,9, 58,1, 48,5, 45,6; MS (ES+) *m/z* 472,2 (M + 1).

EJEMPLO 33.4

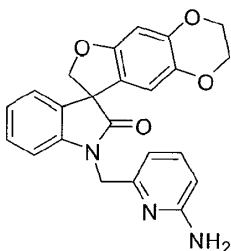
Síntesis de 1'-[[5-(dimetilamino)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 33.1 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando hidrocloreto de dimetilamina en lugar de (*R*)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidina, y 1'-[(5-bromopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-(4-bromobencil)-5,6-difluorospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-[[5-(dimetilamino)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (23%) como un sólido beige: p.f. 229-236 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,22-6,92 (m, 6H), 6,50 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,11 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,21-4,11 (m, 4H), 2,96 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,4, 155,3, 145,5, 144,5, 142,8, 142,4, 138,3, 134,1, 132,3, 128,8, 128,8, 123,6, 123,2, 122,0, 121,2, 119,8, 111,7, 109,9, 99,3, 80,2, 64,5, 63,9, 58,1, 45,7, 40,1; MS (ES+) *m/z* 430,1 (M + 1).

EJEMPLO 34

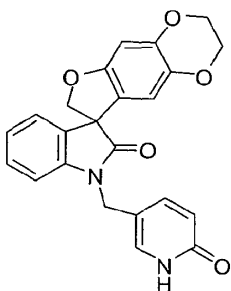
Síntesis de 1'-[(6-aminopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 A una solución de 1'-[(6-[(difenilmetilidano)amino]piridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,18 g, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó 2M acuoso ácido clorhídrico (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se enfrió a 0 °C y se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (45 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con 65% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-[(6-aminopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,10 g, 76%) como un sólido incoloro: p.f. 240-241 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.35 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 1 H), 6.91-6.86 (m, 1 H), 6.59-6.54 (m, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.45-6.39 (m, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 5.12-5.03 (m, 1 H), 4.99-4.92 (m, 1 H), 4.80-4.63 (m, 4H), 4.25-4.05 (m, 4H); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 157,9, 155,2, 153,0, 144,6, 142,1, 139,0, 138,2, 132,2, 128,8, 123,7, 123,4, 121,2, 111,7, 111,1, 109,6, 107,9, 99,3, 80,0, 64,5, 63,9, 58,1, 45,2; MS (ES+) m/z 401,9 (M + 1).

EJEMPLO 35

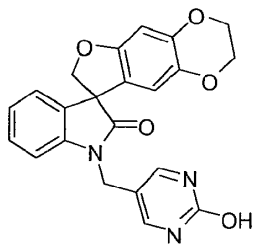
Síntesis de 1'-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



20 A una mezcla agitada de 1'-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,24 g, 0,58 mmol), yoduro de sodio (0,29 g, 1,9 mmol), y agua (2 gotas) en acetonitrilo (5 mL) se agregó clorotrimetilsilano (0,23 mL, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Además, se agregaron yoduro de sodio (0,14 g, 0,95 mmol) y clorotrimetilsilano (0,12 mL, 0,95 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Además, se agregaron yoduro de sodio (0,29 g, 1,9 mmol) y clorotrimetilsilano (0,23 mL, 1,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Se agregaron una solución de bisulfato de sodio (0,51 g, 4,9 mmol) en agua (30 mL) y acetato de etilo (150 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de capa delgada y se eluyó con acetona 30% en diclorometano para proporcionar 1'-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,15 g, 63%) como un sólido incoloro: p.f. 249-250 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.46 (m, 2H), 7.31-7.21 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 1H), 6.66-6.59 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.92-4.60 (m, 4H), 4.24-4.06 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177,7, 164,4, 155,2, 144,7, 142,2, 141,4, 138,3, 133,5, 132,2, 129,0, 124,2, 123,8, 120,9, 120,7, 115,8, 111,4, 108,7, 99,5, 80,0, 64,5, 63,9, 58,0, 40,6; MS (ES+) m/z 403,0 (M + 1).

EJEMPLO 35.1

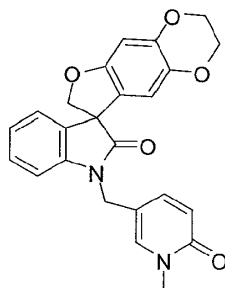
Síntesis de 1'-[(2-hidroxipirimidin-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



5 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 35 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 1'-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona en lugar de 1'-[(6-metoxipirimidin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona, se obtuvo 1'-[(2-hidroxipirimidin-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (19%) como un sólido incoloro: p.f. > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 2H), 7.37-7.28 (m, 1 H), 7.28-7.21 (m, 1 H), 7.20-7.12 (m, 1 H), 7.10-7.00 (m, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 4.71 (s, 2H), 4.71 (ABq, *J* = 47.0, 9.4 Hz, 2H), 4.23-4.04 (m, 4H); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 176.9, 154.7, 144.2, 141.7, 137.8, 131.9, 128.8, 123.7, 123.2, 121.2, 112.1, 111.0, 109.3, 98.8, 79.4, 64.2, 63.6, 57.2, 37.6; MS (ES+) *m/z* 403.9 (M + 1).

EJEMPLO 36

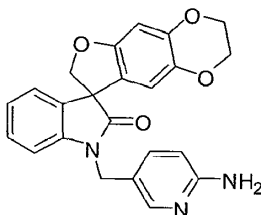
Síntesis de 1'-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



15 A una solución enfiada (0 °C) de 1'-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,07 g, 0,17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (3 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0,01 g, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y yodometano (0,02 mL, 0,27 mmol) se agregó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (35 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con a gradiente de 10% a 30% de acetona en diclorometano para proporcionar 1'-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,03 g, 42%) como un sólido incoloro: p.f. 205-207 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.34 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 6.60-6.54 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.77 (ABq, *J* = 75.6, 9.0 Hz, 2H), 4.66 (ABq, *J* = 58.2, 15.3 Hz, 2H), 4.22-4.08 (m, 4H), 3.53 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.7, 162.5, 155.2, 144.7, 141.5, 139.6, 138.3, 137.4, 132.2, 128.9, 124.3, 123.8, 121.3, 120.7, 114.0, 111.2, 108.5, 99.5, 79.8, 64.5, 63.9, 57.9, 40.8, 37.9; MS (ES+) *m/z* 416.9(M+1).

EJEMPLO 37

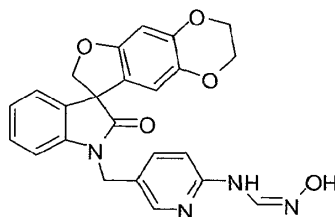
Síntesis de 1'-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una suspensión enfriada (0 °C) de {5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo (0,27 g, 0,53 mmol) en diclorometano anhidro (12 mL) se agregó ácido trifluoroacético (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (35 mL) y salmuera (35 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1'-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,20 g, 93%) como un sólido incoloro: p.f. 117-119 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 8,00-7,96 (m, 1H), 7,37-7,24 (m, 2H), 7,19-7,07 (m, 2H), 7,07-6,98 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,43-6,38 (m, 1H), 6,01-5,96 (m, 3H), 4,82-4,62 (m, 4H), 4,21-4,07 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,6, 159,2, 154,6, 147,0, 144,1, 141,9, 137,7, 136,7, 131,7, 128,7, 123,5, 122,9, 121,2, 119,3, 110,7, 109,4, 108,0, 98,7, 79,2, 64,1, 63,5, 57,1; MS (ES+) *m/z* 401,9 (M + 1).

EJEMPLO 38

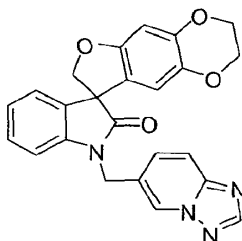
Síntesis de *N*-hidroxi-*N*-{5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridin-2-il}imidoformamida



A una solución de 1'-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,40 g, 1,0 mmol) en 2-propanol se agregó *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (0,17 mL, 1,3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó *fN,N*-dimetilformamida dimetil acetal adicional (0,12 mL, 0,9 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h y se dejó enfriar to 50 °C. Se agregó hidrocloreuro de hidroxilamina (0,15 g, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, En el que se depositó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con 2-propanol y éter dietílico y se secó para proporcionar *N*-hidroxi-*N*-{5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridin-2-il}imidoformamida (0,37 g, 82%) como un sólido incoloro: p.f. 231-232 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,07 (s, 1H), 9,41-9,35 (m, 1H), 8,23-8,19 (m, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,86-4,83 (m, 2H), 4,73 (ABq, *J* = 44,3, 9,4 Hz, 2H), 4,22-4,06 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,7, 154,6, 152,0, 146,6, 144,1, 141,8, 137,7, 137,5, 135,4, 131,7, 128,7, 124,0, 123,6, 123,0, 121,1, 110,8, 110,4, 109,4, 98,8, 79,3, 64,1, 63,5, 57,2; MS (ES+) *m/z* 444,9 (M + 1).

EJEMPLO 39

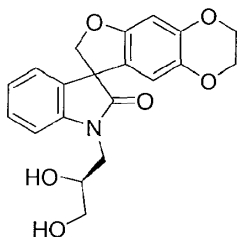
Síntesis de 1'-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



A una suspensión enfriada (0 °C) de *N*-hidroxi-*N*-{5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridin-2-il}imidoformamida (0,22 g, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL) se agregó lentamente trifluoroanhidruo acético (0,08 mL, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de 50% a 65% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1'-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,11 g, 54%) como un sólido incoloro: p.f. 207-209 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,30-7,17 (m, 2H), 7,11-7,04 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,03 (ABq, *J* = 40,9, 15,6 Hz, 2H), 4,80 (ABq, *J* = 79,6, 9,0 Hz, 2H), 4,23-4,09 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,7, 155,2, 154,2, 149,9, 144,8, 141,2, 138,4, 132,1, 129,8, 129,0, 127,0, 124,4, 124,0, 123,0, 120,5, 117,4, 111,4, 108,6, 99,5, 80,0, 64,5, 63,9, 58,0, 41,2; MS (ES+) *m/z* 426,9 (M + 1).

EJEMPLO 40

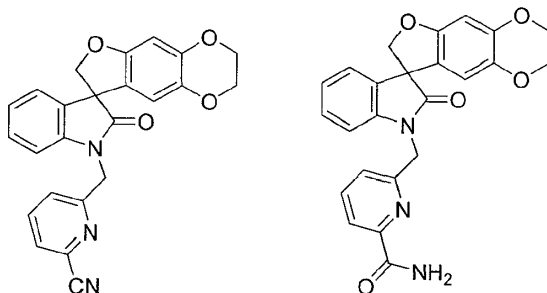
Síntesis de 1'-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona



- 5 Una solución de 1'-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,66 g, 1,61 mmol) en ácido acético helado (10 mL) y agua (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar 1'-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,59 g, 99%): p.f. 179-181 °C (acetato de etilo /hexano); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,30-7.25 (m, 1H), 7,13-7.07 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,21-6,19 (m, 1 H), 5,02-4,94 (m, 1H), 4,71-4,57 (m, 3H), 4,14-4,06 (m, 4H), 3,81-3,54 (m, 3H), 3,39-3,32 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 369,9 (M + 1).
- 10

EJEMPLO 41 Y EJEMPLO 42

Síntesis de 6-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-2-carbonitrilo y 6-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-2-carboxamida



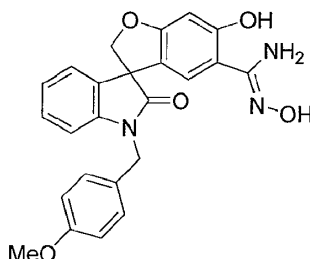
- 15 Una mezcla de 1'-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona (0,50 g, 1,2 mmol), cianuro de sodio (0,12 g, 2,4 mmol) y nickel(II) bromuro trihidrato (0,026 g, 1,2 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (5 mL) se calentó bajo irradiación de microondas a 200 °C durante 30 min, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/hexanos (1/1) para proporcionar dos productos:
- 20

El primer compuesto que se eluyó fue 6-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-2-carbonitrilo (0,23 g, 48%): p.f. 213-215 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06-8,01 (m, 1H), 7,95-7,92 (m, 1 H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,26-7,14 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,25 (s, 1 H), 5,09 (ABq, 2H), 4,71 (ABq, 2H), 4,15-4,06 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 412,0 (M + 1).

- 25 El segundo compuesto que se eluyó fue 6-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-2-carboxamida (0,06 g, 12%): p.f. 113-115 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,97-7,88 (m, 2H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,27-6,99 (m, 4H), 6,48 (s, 1H), 6,12 (s, 1 H), 5,06 (ABq, 2H), 4,79 (ABq, 2H), 4,15-4,06 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,2, 165,9, 155,4, 155,1, 144,6, 143,0, 139,3, 138,3, 132,0, 129,2, 124,5, 124,1, 121,6, 121,1, 111,6, 109,9, 99,2, 79,9, 64,6, 64,0, 57,7, 45,2; MS (ES+) *m/z* 430,0 (M + 1).
- 30

EJEMPLO 43

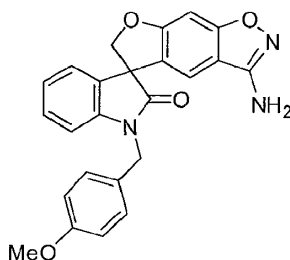
Síntesis de *N*,6-dihidroxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carboximidamida



5 A una solución agitada de 6-hidroxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (0,84 g, 2,10 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,20 g, 2,9 mmol) en etanol (50 mL) se agregó trietilamina (0,40 mL, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 h y se concentró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar *N*,6-dihidroxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carboximidamida (0,90 g, 99%):
10 MS (ES+) *m/z* 431,9 (M + 1).

EJEMPLO 44

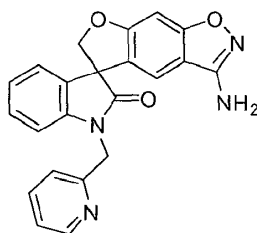
Síntesis de 3-amino-1'-(4-metoxibencil)espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



15 A una solución de *N*,6-dihidroxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carboximidamida (0,90 g, 2,1 mmol) y trifenilfosfina (0,71 g, 2,7 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se agregó azodicarboxilato de dietilo (0,43 mL, 2,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. 10% p/v hidróxido de sodio acuoso (10 mL) se agregó y la mezcla se agitó durante
20 3 h. La mayor parte del tetrahidrofurano se eliminó al vacío y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 3-amino-1'-(4-metoxibencil)espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,16 g, 19%): p.f. 214-216 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,29-7,20 (m, 5H), 7,14-7,12 (m, 1H), 7,05 (s, 1 H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 2H), 6,29 (s, 1 H), 4,92-4,69 (m, 4H), 3,69 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,3, 162,8, 159,1, 155,3, 148,8, 142,6, 138,1, 132,5, 129,1, 128,7, 124,5, 124,1, 123,4, 114,5, 109,9, 109,2, 93,0, 79,9, 57,9, 55,5,
25 42,9; MS (ES+) *m/z* 413,9 (M + 1).

EJEMPLO 44.1

Síntesis de 3-amino-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

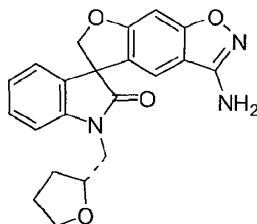


30 A una solución agitada de 6-fluoro-2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (0,40 g, 2,7 mol) y ácido acetohidroxámico (0,60 g, 8,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se agregó carbonato de cesio (2,60 g, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se agregó agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo

se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con (acetato de etilo/hexanos (2/3) + 0.1% v/v amoníaco metanólico 7N) para proporcionar 3-amino-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,05 g, 5%): p.f. 190-192 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54-8.52 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 7.08-6.96 (m, 3H), 6.15 (s, 2H), 5.09-4.85 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 177,2, 164,2, 163,3, 158,7, 155,6, 149,9, 143,5, 137,6, 131,7, 129,4, 126,4, 124,5, 123,6, 123,1, 121,9, 116,8, 111,5, 109,9, 91,4, 81,0, 56,8, 45,3; MS (ES+) *m/z* 384,9 (M + 1).

EJEMPLO 44.2

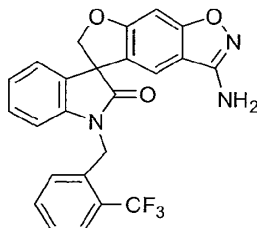
Síntesis de 3-amino-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



A una solución agitada de 6-fluoro-2'-oxo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (0,59 g, 1,6 mol) y acetona oxima (0,35 g, 4,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se agregó carbonato de cesio (1,56 g, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h, posteriormente calentada a 60 °C durante 7 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una mezcla de etanol (30 mL), agua (10 mL), y ácido clorhídrico concentrado (2 mL) y se agitó a reflujo durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna y se eluyó con (acetato de etilo/hexanos (1/3) + 0.1% v/v amoníaco metanólico 7N) para proporcionar 3-amino-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,37 g, 60%): p.f. 116-119 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.32 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 4.91 (ABq, 2H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.86-3.66 (m, 4H), 2.12-1.87 (m, 4H); (ES+) *m/z* 377,9 (M + 1).

EJEMPLO 44.3

Síntesis de 3-amino-1'-[2-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona

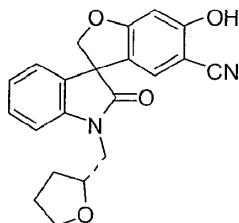


Si siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 44.2 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-fluoro-2'-oxo-1'-[2-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona en lugar de 6-fluoro-2'-oxo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo, se obtuvo 3-amino-1'-[2-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (62%): p.f. 262-264 °C (acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆ + CDCl₃) δ 7.68-7.65 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18-7.13 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.61-6.58 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.19-4.79 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 452,1 (M + 1).

35

EJEMPLO 45

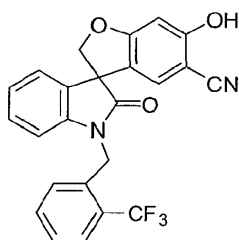
Síntesis de 6-hidroxi-2'-oxo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo



- 5 A una solución agitada de ácido azufreico concentrado (2,5 mL) en agua (1,5 mL) se agregó nitrito de sodio (0,10 g, 1,5 mmol) en porciones pequeñas a 0 °C, seguido de ácido hipofosforoso (0,50 mL, 4,6 mmol) y una solución de 3-amino-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1*H*)-ona (0,17 g, 0,45 mmol) en ácido acético helado (2 mL) y etanol (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 6 h y a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/hexanos (1/1) para proporcionar 6-hidroxi-2'-oxo-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (0,09 g, 57%): p.f. 218-221 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,27 (s, 1 H), 7,32-7,27 (m, 1 H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 1 H), 6,86 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 4,86-4,75 (m, 2H), 4,17-4,11 (m, 1 H), 3,80-3,54 (m, 4H), 1,97-1,53 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,8, 165,5, 163,2, 143,4, 131,6, 129,4, 128,1, 123,9, 122,4, 122,3, 117,4, 110,3, 98,1, 92,0, 81,0, 76,1, 67,6, 56,4, 29,1, 25,5; MS (ES+) *m/z* 363,0 (M + 1).
- 10
- 15

EJEMPLO 45.1

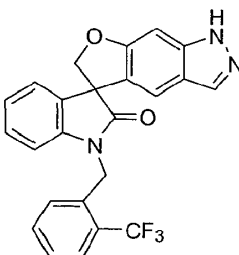
Síntesis de 6-hidroxi-2'-oxo-1'-[2-(trifluorometil)encil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo



- 20 Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 45 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 3-amino-1'-[2-(trifluorometil)encil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1*H*)-ona en lugar de 3-amino-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2-*f*][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1*H*)-ona, se obtuvo 6-hidroxi-2'-oxo-1'-[2-(trifluorometil)encil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (38%): p.f. 122-124 °C (acetato de etilo); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,30 (s, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,62-7,47 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 6,73-6,70 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,11-4,83 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 178,8, 165,7, 162,1, 141,6, 132,9, 132,7, 131,0, 129,8, 128,1, 127,7, 126,7, 124,7, 124,1, 120,9, 116,7, 110,0, 99,0, 93,2, 81,1, 57,2, 41,0; MS (ES-) *m/z* 435,1 (M - 1).
- 25

EJEMPLO 46

Síntesis de 1'-[2-(trifluorometil)encil]-1*H*-espiro[furo[3,2-*f*]indazol-5,3'-indol]-2'(1*H*)-ona

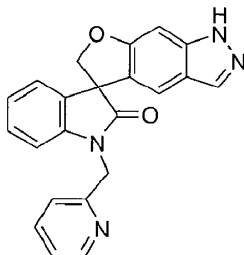


- 30 A una solución agitada de 6-fluoro-2'-oxo-1'-[2-(trifluorometil)encil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo (0,44 g, 1,0 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 mL) se agregó monohidrato de hidrazina (1,0 mL, 21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 19 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en etanol (20 mL) y se agregó nitrito de isoamilo (1,50 mL, 10,7 mmol), y ácido hipofosforoso (2,0 mL, 18 mmol). La mezcla de

reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h, se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna y se eluyó con acetato de etilo/hexanos (1/1) para proporcionar 1'-[2-(trifluorometil)bencil]-1*H*-espiro[furo[3,2-*f*]indazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (0,04 g, 10%): p.f. 124-126 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.83 (s, 1H), 7,83-7,0 (m, 2H), 7,67-7.63 (m, 1 H), 7,54-7.49 (m, 1 H), 7,27-7.18 (m, 4H), 7,08-7.03 (m, 1 H), 6,95-6,94 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 5,07-4,83 (m, 4H); MS (ES-) *m/z* 436,2 (M - 1).

EJEMPLO 46.1

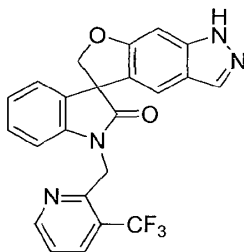
Síntesis de 1'-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-espiro(furo[3,2-*f*]indazol-5,3'-indol)-2'(1'*H*)-ona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 46 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-fluoro-2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo en lugar de 6-fluoro-2'-oxo-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo, se obtuvo 1'-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-espiro[furo[3,2-*f*]indazol-5,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (33%): p.f. 117-119 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.21 (br s, 1H), 8,60-7.59 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70-7.65 (m, 1H), 7,31-6,89 (m, 7H), 5,24-4,77 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 177,5, 160,7, 155,4, 149,6, 142,3, 141,7, 137,1, 134,9, 132,3, 129,0, 126,3, 123,7, 123,6, 122,8, 121,7, 119,1, 115,6, 109,7, 89,6, 80,6, 57,3, 46,1; MS (ES+) *m/z* 369,2 (M + 1).

EJEMPLO 46.2

Síntesis de 1'-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,6-dihidroespiro[furo[3,2-*f*]indazol-5,3'-indolin]-2'-ona



Siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 46 y realizando variaciones sin gran importancia utilizando 6-fluoro-2'-oxo-1'-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo en lugar de 6-fluoro-2'-oxo-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo, se obtuvo 1'-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,6-dihidroespiro[furo[3,2-*f*]indazol-5,3'-indolin]-2'-ona (47%): p.f. 152-154 °C (acetato de etilo/hexanos); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.79 (br s, 1 H), 8,80 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 8,24-8.21 (m, 1 H), 7,87 (s, 1H), 7,57-7.53 (m, 1H), 7,26-7.17 (m, 3H), 7,02-6,89 (m, 3H), 5,25 (ABq, 2H), 4,87 (ABq, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172,5, 160,1, 153,2, 152,9, 143,5, 141,6, 135,5, 135,4, 134,1, 132,7, 129,1, 126,7, 124,0, 123,6, 123,2, 122,5, 119,1, 116,0, 109,5, 89,4, 80,0, 56,9, 42,4; MS (ES+) *m/z* 436,9 (M + 1).

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Se conocen varias técnicas para ensayar la actividad del compuesto de la invención o determinar su solubilidad en excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos. A fin de poder comprender mejor la invención descrita en la presente, se exponen los siguientes ensayos biológicos. Debe entenderse que estos ejemplos se proporcionan solamente a los fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de esta invención de ninguna manera.

EJEMPLO BIOLÓGICO 1

Ensayo de afluencia de guanidina (ensayo *in vitro*)

Este ejemplo describe un ensayo *in vitro* para la prueba y caracterización de agentes de ensayo frente a los canales de sodio de seres humanos o de ratas expresados de forma estable en células de origen endógeno o recombinante. El ensayo también es útil para determinar la IC₅₀ de un compuesto de canal de sodio de bloqueo. El ensayo se basa en el ensayo de afluencia de guanidina descrito por Reddy, N.L., et al., J. Med. Chem. (1998), 41(17):3298-302.

El ensayo de afluencia de guanidina es un ensayo de flujo radiotrazador utilizado para determinar la actividad de flujo de iones de canales de sodio en un formato basado en una microplaca de alto rendimiento. El ensayo utiliza hidrocloreuro de guanidina C^{14} en combinación con diversos moduladores de canal de sodio conocidos para ensayar la potencia de los agentes de ensayo. La potencia se determina mediante un cálculo de IC_{50} . La selectividad se determina mediante la comparación de la potencia del compuesto para el canal de interés a su potencia contra otros canales de sodio (lo que también se conoce como 'determinación de perfiles de selectividad').

Cada uno de los agentes de ensayo se ensaya contra las células que expresan los canales de interés. Los canales de sodio dependientes de voltaje son sensibles o insensibles a TTX. Esta propiedad es útil para la evaluación de las actividades de un canal de interés, que reside en una población mixta con otros canales de sodio. La Tabla 1, que se incluye a continuación, resume las líneas celulares útiles en la detección de una cierta actividad del canal en presencia o ausencia de TTX.

TABLA 1

LÍNEA CELULAR	Expresión ARNm	Caracterización funcional
CHO-K1 (ovario de hámster chino; línea de células huésped recomendada) número de acceso ATTC CCL-61	• la expresión $Nav1.4$ se ha mostrado en RT-PCR	• El aumento de 18 a 20 veces en la afluencia de guanidina [C^{14}] se bloqueó por completo mediante el uso de TTX. ($Nav1.4$ es un canal sensible a TTX)
	• No se ha identificado ninguna otra expresión de Nav	
L6 (célula de mioblastos de rata)Número ATTC CRL-1458	• Expresión de $Nav1.4$ y 1.5	• El aumento de 10 a 15 veces en la afluencia de guanidina [C^{14}] solo se bloqueó parcialmente mediante el uso de TTX a 100 nM ($Nav1.5$ es resistente a TTX)
SH-SY5Y (neuroblastoma humano)Número ATTC CRL-2266	• Expresión publicada de $Nav1.9$ y $Nav1.7$ (Blum <i>et al.</i>)	• El aumento de 10 a 16 veces en la afluencia de guanidina [C^{14}] sobre el antecedente solo se bloqueó parcialmente mediante el uso de TTX a 100 nM ($Nav1.9$ es resistente a TTX)
SK-N-BE2C(una línea celular de neuroblastoma humano, Número ATCC CRL-2268)	• Expresión de $Nav1.8$	• La estimulación de las células BE2C con piretroides resulta en un aumento de 6 veces en la afluencia de guanidina [C^{14}] sobre el antecedente.
		• TTX bloquea parcialmente la afluencia ($Nav1.8$ es resistente a TTX)
PC12 (feocromocitoma de rata)Número ATCC CRL-1721	• Expresión de $Nav1.2$	• El aumento de 18 a 12 veces en la afluencia de guanidina [C^{14}] se bloqueó por completo mediante el uso de TTX. ($Nav1.2$ es un canal sensible a TTX)

También se pueden utilizar células recombinantes, que expresan estos canales de sodio. La clonación y la propagación de células recombinantes son conocidas por los entendidos en la técnica (véase, por ejemplo, Klugbauer, N, et al., EMBO J. (1995), 14(6):1084-90; y Lossin, C., et al., Neuron (2002), 34, pp. 877-884).

Las células que expresan el canal de interés se cultivan de acuerdo con el proveedor o, en el caso de una célula recombinante, en presencia de medios de cultivo selectivos, como G418 (Gibco/Invitrogen). Las células se disocian de las placas de cultivo con una solución enzimática (1X) de tripsina/EDTA (Gibco/Invitrogen) y se analizan para determinar la densidad y la viabilidad, mediante la utilización de un hemocitómetro (Neubauer). Se lavan células disociadas, se resuspenden en su medio de cultivo, luego se siembran en Scintiplates (Beckman Coulter Inc.) (aproximadamente 100.000 células/pocillo) y se incuban a $37^{\circ}C/5\%$ de CO_2 durante 20-24 horas. Después de un extenso lavado con solución salina tamponada HEPES con bajo contenido de sodio (LNHBSS) (150 mM cloruro de colina, 20 nM de HEPES(Sigma), 1 mM cloruro de calcio, 5 mM cloruro de potasio, 1 mM cloruro de magnesio, 10 mM glucosa) se añaden agentes diluidos con LNHBSS a cada pocillo. (Se pueden usar concentraciones diversas de agente de ensayo). La mezcla de activación/sustancias radiomarcadoras contiene aconitina (Sigma) para aumentar

el porcentaje de tiempo durante el cual los canales de sodio permanecen abiertos y clorhidrato de guanidina C¹⁴ (ARC) para medir el flujo a través de los canales de sodio dependientes de voltaje.

Después de cargar las células con el agente de ensayo y la mezcla de activación/sustancias radiomarcadoras, las Scintiplates se incuban a temperatura ambiente. Después de la incubación, las Scintiplates se lavan extensamente con LNHSS, suplementada con guanidina (Sigma). Los Scintiplates se secan y luego se cuentan usando un Wallac MicroBeta TriLux (Perkin-Elmer Life Sciences). La capacidad del agente de ensayo para bloquear la actividad del canal de sodio se determina mediante la comparación de la cantidad de guanidina C¹⁴ presente dentro de las células, que expresan los diferentes canales de sodio. En función de estos datos, se puede usar una serie de cálculos, como se establece en otras partes de la presente memoria descriptiva, para determinar si un agente de ensayo es selectivo para un canal de sodio particular.

El valor de la IC₅₀ del agente de ensayo para un canal de sodio específico se puede determinar mediante el procedimiento general que se indicó anteriormente. El valor de la IC₅₀ se puede determinar mediante una curva de 3, 8, 10, 12 o 16 puntos por duplicado o triplicado, con una concentración de partida de 1, 5 o 10 mM diluida en serie con una concentración final, que alcanza los intervalos subnanomolar, nanomolar y micromolar bajo. Típicamente, la concentración en el punto medio del agente de ensayo se fija en 1 μM y se aplican concentraciones secuenciales de diluciones medias mayores o menores (por ejemplo 0,5 M; 5 M y 0,25 M; 10 M y 0,125 M; 20 mM etc.). La curva IC₅₀ se calcula mediante el modelo logístico de 4 parámetros o la fórmula del modelo sigmoidea de dosis-respuesta (ajuste = $A + ((B-A)/(1 + ((C/x)^D)))$).

La selectividad acrecentada, el factor de selectividad o el múltiplo de selectividad se calcula dividiendo el valor de la IC₅₀ del canal de sodio de ensayo por el canal de sodio de referencia, por ejemplo, Nav1.5.

Los compuestos representativos de la invención, cuando se someten al ensayo anterior mediante la utilización de una línea celular conocida, que expresa un canal de sodio, demostraron un nivel de actividad de IC₅₀ (nM) como se establece a continuación en la Tabla 2, donde "A" se refiere a un nivel de actividad de IC₅₀ de 1 nM a 100 nM, "B" se refiere a un nivel de actividad de IC₅₀ de 100 nM a 1 μM, "C" se refiere a un nivel de actividad de IC₅₀ de 1 μM a 10 μM y "D" se refiere a un nivel de actividad de IC₅₀ igual o mayor que 10 μM. Los números de ejemplo que se incluyen en la Tabla 2 corresponden a los Ejemplos que se proporcionan en la presente.

TABLA 2

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
1	2-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
1.1	1'-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
1.2	1'-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
1.3	1'-[[2,5-dimetil-1-(1-metiletil)-1H-pirrol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
1.4	5-(benciloxi)-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
1.5	7'-bromoespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
1.6	1'-[(3-isopropilisoxazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
1.7	1'-[(4-bromo-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
1.9	1'-[[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
1.10	(3R)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
1.10	(3S)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
1.11	(R)-3,7-dihidro-2H-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona	C
1.11	(S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
1.12	(8S)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
1.13	(8S)-1'-[(5-hidroxipiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
1.14	1'-[(5-bromopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
1.15	1'-[[5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)furan-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
1.16	1'-[[5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
1.17	1'-(5-metoxipiridin-3-il)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
2.3	1'-(difenilmetil)-5,6-dimetilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
2.6	1'-(4-metoxibencil)-3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
2.9	1'-(difenilmetil)-5-fluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
2.11	1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
2.14	1'-(difenilmetil)-2-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	D
2.16	1'-(difenilmetil)-3-metilespiro[furo[2,3-f][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'H,3H)-diona	D
2.22	6-bromo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2H-espiro[benzofuran-3,3'-indolin]-2'-ona	C
2.23	5-bromo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2H-espiro[benzofuran-3,3'-indolin]-2'-ona	B
2.24	6'-isopentil-3,7-dihidro-2H-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,8'-tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona	A
2.25	6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2,3,5',6'-tetrahidro-2'H-espiro[[1,4]dioxino[2,3-f]indol-8,3'-benzofuro[6,5-b]furan]-7(6H)-ona	B
2.26	6-(((R)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-2,3,5',6'-tetrahidro-2'H-espiro[[1,4]dioxino[2,3-f]indol-8,3'-benzofuro[6,5-b]furan]-7(6H)-ona	C
2.27	6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2,3,3',7'-tetrahidro-2'H-espiro[[1,4]dioxino[2,3-f]indol-8,8'-benzofuro[5,6-b][1,4]dioxin]-7(6H)-ona	B
2.28	1-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidro-1H-espiro[furo[3,2-g][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona Hidrocloruro de	B
2.29	hidrocloruro de 1-metil-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-espiro[furo[3,2-g][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
2.30	4-metil-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2H-espiro[furo[2,3-g][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
2.31	1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-4H-espiro[furo[3,2-g][1,3]benzodioxina-6,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
2.34	2,2-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
2.35	2,2-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
2.36	2,2-difluoro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
2.38	3'-(4-metoxibencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,1'-pirrolo[3,2-f]quinolin]-2'(3'H)-ona	B
2.39	6-hidroxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	C
2.40	6-fluoro-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	C
2.41	1'-(4-metoxibencil)-3-metilespiro[furo[2,3-f][1,2]bencisoxazol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
2.44	1'-(difenilmetil)-4'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
2.45	1'-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
2.49	5'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
2.50	2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-5'-carbonitrilo	A
2.61	1'-(difenilmetil)-5,6-difluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	D
2.63	4',5'-d)metoxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
2.64	4',7'-dimetoxi-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
2.65	6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,2',3,3'-tetrahidroespiro[1,4-dioxino[2,3-f]indol-8,8'-furo[2,3-g][1,4]benzodioxin]-7(6H)-ona	C
2.66	6'-(4-metoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona	B
3	6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
3.1	4'-cloro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
3.2	6-bromoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
3.3	5,6-dimetilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
3.4	5'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
3.5	6'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
3.6	3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
3.7	5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
3.8	5-fluoro-espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	C
3.10	2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
3.11	3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>h</i>][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	C
3.12	2-metilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	D
3.13	3-metilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona	C
3.14	1-metilespiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1 <i>H</i> ,1' <i>H</i>)-diona	C
3.15	7'-cloro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
3.16	7'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
3.17	4'-fluoro-7'-metil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
3.21	6,7-dihidro-5 <i>H</i> -espiro[furo[3,2- <i>g</i>]cromeno-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
3.22	1-metil-1 <i>H</i> -espiro[furo[3,2- <i>g</i>][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona	C
3.23	4-metil-4,7-dihidroespiro[benzofuro[5,6- <i>b</i>][1,4]oxazina-8,3'-indolina]-2',3(2 <i>H</i>)-diona	C
3.24	2,3,6,7-tetrahidroespiro[furo[3,2- <i>g</i>]cromeno-5,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	C
3.25	(3 <i>S</i>)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	C
3.26	(3 <i>R</i>)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	C
3.28	2',3',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,8'-[1,4]dioxino[2,3- <i>f</i>]indol]-7'(6' <i>H</i>)-ona	C
3.29	6-metoxi-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	C
3.30	6-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	C
3.32	4'-bromo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
3.33	4'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
3.34	4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
3.35	4'-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
3.40	spiro[indol-3,3'-thieno[2,3- <i>f</i>][1]benzofuran]-2(1 <i>H</i>)-ona 5,5'-dioxida	C
3.41	spiro[furo[3,2- <i>e</i>][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	C
3.42	6-cloro-2,3-dihidroespiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	C
3.44	5,6-difluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	C

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
3.45	5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-naphtho[2,3- <i>b</i>]furan]-2'(1 <i>H</i>)-ona	C
3.46	6-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	C
3.47	5-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	C
3.48	2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	C
3.49	2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4- <i>e</i>]indol]-7'(6 <i>H</i>)-ona	C
3.50	4',6'-dimetoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	C
3.51	spiro[furo[2,3- <i>g</i>]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	C
4	1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.2	1'-[(2-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.3	1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.4	1'-(3-metilbutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.5	1'-[(2 <i>S</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.6	1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.7	5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]furan-2-carboxilato de metilo	A
4.8	1'-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.9	1'-[[1-metil-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.10	1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.11	2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo	A
4.12	1'-(2-fluorobencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.13	1'-(4-fluorobencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.14	1'-bencil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.15	1'-(bifenil-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.16	1'-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.17	1'-[(3-bromoisoxazol-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
4.18	1'-[(5-bromofuran-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.20	1'-(oxetan-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.21	1'-[(1-etil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.22	3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzocitrilo	A
4.23	4-((2'-oxo-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[benzofuro[6,5- <i>b</i>]furan-3,3'-indolina]-1'-il)metil)benzocitrilo	A
4.24	4'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo	B
4.25	1'-{(2 <i>S</i>)-2-[(benciloxi)metoxi]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.26	1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.27	1'-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.28	1'-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.29	1'-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
4.33	4'-cloro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.34	4'-cloro-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.35	4'-bromo-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.36	1'-(3-metilbutil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.37	1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.38	1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.39	1'-[(5-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.41	1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.43	1'-[(2 <i>S</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.44	1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.45	1'-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.46	1'-(3,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.47	1'-(3,5-dimetoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
4.48	1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2,3-dydrospiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.49	(<i>R</i>)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.50	(<i>S</i>)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.51	(<i>S</i>)-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.52	1'-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :4,5- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.53	1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -espiro[furo[3,2- <i>g</i>]cromeno-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.54	1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>h</i>][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.55	1'-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>h</i>][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.56	2-metil-1'-(3-metilbutil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
4.57	2-metil-1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
4.58	2-metil-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
4.59	1-metil-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1 <i>H</i> -espiro[furo[3,2- <i>g</i>][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1' <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona	C
4.60	1-metil-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1 <i>H</i> ,1' <i>H</i>)-diona	C
4.61	6-metoxi-5-metil-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
4.62	6-metoxi-5-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
4.63	6-metoxi-5-metil-1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
4.64	5-fluoro-6-metoxi-1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.65	5-fluoro-6-metoxi-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.66	5-fluoro-6-metoxi-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.67	1'-bencil-5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.68	6-metoxi-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.70	1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3,6,7-tetrahidroespiro[furo[3,2- <i>g</i>]cromeno-5,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
4.72	1'-[[2 <i>S</i>]-5-oxopirrolidin-2-il]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
4.73	(2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetónitrilo	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
4.74	7'-(trifluorometil)-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.75	1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-7'-(trifluorometil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.76	1'-[(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)metil]-7'-(trifluorometil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.77	1'-[(2-isopropil-1,3-oxazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.78	terc-butil[1-ciclopropil-3-(2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]carbamato	A
4.79	1'-[4-(metilsulfanil)bencil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.80	3-(2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propanonitrilo	A
4.81	1'-[(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.82	1'-[[2-amino-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.83	6-Fluoro-5-metoxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
4.84	4'-cloro-2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetonitrilo	B
4.85	1'-[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.86	4'-bromo-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.87	1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo	A
4.88	1'-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo	A
4.89	4'-cloro-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.90	4'-cloro-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.91	4'-cloro-1'-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.92	4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[[2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3] benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.93	3'-[2-(fluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3' <i>H</i>)-ona	A
4.94	3-[[2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzonitrilo	A
4.95	1'-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.96	4-[[2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il]metil]benzonitrilo	A
4.97	1'-(4-isoxazol-5-ilbencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
4.98	1'-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.99	1'-(4-isoxazol-5-ilbencil)-3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.100	1'-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.101	1'-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.102	1'-(piridin-2-ilmetil)-4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.103	4'-(4-fenoxifenil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.104	1'-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.105	2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo	C
4.106	3'-[[8S)-2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]benzonitrilo	A
4.107	(8S)-1'-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.108	(8S)-1'-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.109	(S)-1'-(2-oxobutil)-3,7-dihidro-2H-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona	A
4.110	1'-[(4-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.111	1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo	B
4.112	1'-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.113	1'-[2-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.114	(8R)-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.116	(8S)-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.118	1'-(2,1,3-benzotiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.119	1'-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.120	1'-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.121	1'-[[2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.122	1'-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.124	1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
4.125	1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
4.126	6-cloro-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
4.127	1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
4.129	1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-naphtho[2,3-b]furan]-2(1H)-ona	C
4.130	1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-g]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
5	1'-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
5.1	7'-cloro-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-5,6-dihidro-2H-espiro[benzofuro[6,5-b]furan-3,3'-indolin]-2'-ona	B
5.2	(3R)-1'-(3-metilbutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
5.3	(3R)-1'-pentil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
5.4	(3R)-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
5.5	(3R)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
5.6	(3S)-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
5.7	(3S)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
5.8	3-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'H,3H)-diona	C
5.13	1'-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
5.15	1'-[(6-metoxipiridin-3-y)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
5.16	(8S)-1'-(pirazin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
5.17	(8S)-1'-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
5.18	(8S)-1'-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
5.19	6-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[1,4-dioxino[2,3-f]indol-8,3'-indol]-2',7'(1'H,6H)-diona	C
5.20	4'-fluoro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
5.21	1'-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
5.22	1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
5.23	1'-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
	2'(1 <i>H</i>)-ona	
5.25	9-fluoro-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
5.26	9-fluoro-1'-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
5.27	9-fluoro-1'-[(5-hidroxipiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
5.28	1'-(piridin-2-ilmetil)-7,8-dihidro-6 <i>H</i> -espiro-[furo[2,3- <i>g</i>]cromeno-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
5.29	1'-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-7,8-dihidro-6 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>g</i>]cromeno-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
5.31	1-(piridin-2-ilmetil)espiro[indol-3,3'-thieno[2,3- <i>f</i>][1]benzofuran]-2(1 <i>H</i>)-ona 5,5'-dioxida	C
5.32	1'-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
5.33	1'-[(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
5.34	6-(2-metoxietoxi)-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
5.35	5-(2-metoxietoxi)-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
5.36	1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
5.37	1'-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
5.38	6-[(2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]pirimidina-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona	C
6	1'-[(5-Cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
6.1	4'-cloro-1'-[(5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
6.2	5,6-dimetil-1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
6.3	1'-[(3-clorotiofen-2-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
6.4	1'-{[3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]metil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	C
6.5	1'-{[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il}metil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
6.6	1'-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
6.7	1'-{[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
6.8	1'-[(1,3)oxazolo[4,5- <i>b</i>]piridin-2-ilmetil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
7.1	1'-[3-(trifluorometil)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
7.2	5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]furan-2-carboxilato de metilo	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
7.10	1'-(3-nitrobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.11	1'-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.12	1'-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.13	1'-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.14	1'-{[3-piridin-3-ilisoxazol-5-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.15	(8 <i>R</i>)-1'-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
7.16	<i>N,N</i> -dimetil-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'-(2' <i>H</i>)-il]metil]bencenosulfonamida	C
7.17	1'-[3-(morfolin-4-il sulfonil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
7.18	1'-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.19	1'-(2,3-difluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.20	1'-(3,5-difluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.21	1'-(4-fluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.22	1'-(2-cloro-4-fluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.23	1'-[(1-metil-1 <i>H</i> -benzotriazol-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.24	1'-[(3-trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.25	1'-[(2-fluoro-6-trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.26	1'-[(2-fluoro-5-trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.27	1'-[(2-trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.28	1'-[2-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8	1'-[(2 <i>S</i>)-1,4-dioxan-2-ilmetil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.1	7'-cloro-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
8.2	7'-fluoro-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
8.3	4'-fluoro-7'-metil-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.4	1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.5	(8 <i>R</i>)-1'-[(2 <i>R</i>)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
8.6	(8 <i>R</i>)-1'-[(2 <i>S</i>)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
8.7	(8 <i>S</i>)-1'-[(2 <i>S</i>)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.8	(8 <i>S</i>)-1'-[(2 <i>R</i>)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.9	1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :4,5- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
8.10	1'-[(2 <i>R</i>)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :4,5- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
8.11	1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>h</i>][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
8.12	1'-[(2 <i>R</i>)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>h</i>][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
8.14	3-metil-1'-(((<i>R</i>)-tetrahydrofurano-2-il)metil)-2 <i>H</i> -espiro[benzofuro[6,5- <i>d</i>]oxazol-7,3'-indolina]-2,2'(3 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-diona	C
8.15	7'-fluoro-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[benzofuro[5,6- <i>b</i>][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona	A
8.16	7'-fluoro-1'-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-3,7-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[benzofuro[5,6- <i>b</i>][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona	A
8.17	3'-[2-(difluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3' <i>H</i>)-ona	A
8.18	1'-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.19	(8 <i>S</i>)-1'-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9	3-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9.1	1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
9.2	1'-[[2 <i>S</i>]-5-oxopirrolidin-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
9.3	1'-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
9.4	1'-(4-piridin-2-ilbencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
9.5	1'-(pirimidin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9.6	1'-(pirimidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9.7	1'-(pirazin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
9.8	1'-[(7-fluoro-1-benzofuran-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9.9	1'-(piridazin-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
9.10	1'-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
9.11	1'-[3-(benciloxi)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
9.12	1'-[(1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
9.13	1'-(2 <i>H</i> -benzotriazol-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9.14	2'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzoato de metilo	A
9.15	metil 3'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzoato	A
9.16	metil 4'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzoato	A
9.17	1'-[3-(benciloxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
9.18	5'-fluoro-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
9.19	6'-fluoro-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
9.20	1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9.21	2-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
9.22	1'-[(5-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metil]-2-metilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
9.23	4-metil-1'-(((<i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-4,7-dihidroespiro[benzofuro[5,6- <i>b</i>][1,4]oxazina-8,3'-indolina]-2',3(2 <i>H</i>)-diona	A
9.24	3-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9.25	3-metil-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9.26	3-metil-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
9.27	5,6-dimetil-1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
9.28	5,6-dimetil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
9.29	5-fluoro-6-metoxi-1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
9.30	5-fluoro-6-metoxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
9.31	5,6-difluoro-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
9.32	5,6-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
9.33	6-metoxi-1'-(piridin-2-ilmetil)-2H-espiro[benzofuran-3,3'-indolin]-2'-ona	A
9.34	6-metoxi-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.35	6-metoxi-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.36	6-metoxi-1'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.37	1'-[4-(benciloxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.38	1'-[4-(benciloxi)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona 1'H)-ona	B
9.39	(8S)-1'-[4-(benciloxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.40	{5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo	B
9.41	3-metil-1'-[2-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.42	3-metil-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.43	1'-[3-(benciloxi)propil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.44	(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo	A
9.45	1'-[[4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.46	6-metoxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	B
9.47	6-metoxi-2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	C
9.48	6-fluoro-2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	C
9.50	6-fluoro-2'-oxo-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	C
9.51	6-fluoro-2'-oxo-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	C
9.53	3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo	A
9.54	1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.55	3-metil-1'-(3-metilbutil)espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.56	3-metil-1'-(pirazin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.57	1'-[[3-fluoropiridin-2-il]metil]-3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.58	2-[[3-metil-2'-oxospiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de	B

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
	metilo	
9.59	4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo	A
9.60	1'-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.64	5,6-difluoro-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.65	5,6-difluoro-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
9.66	2-[3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	A
9.67	1'-{[5-(benciloxi)piridin-2-il]metil}espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.70	(8S)-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.71	6'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona	B
9.72	6'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona	B
9.73	4',6'-dimetoxi-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
9.74	4',6'-dimetoxi-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.75	6-(2-metoxietoxi)-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.76	5-(2-metoxietoxi)-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
10	1-(piridazin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11	1'-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.1	1'-{[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]metil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.2	1'-[(2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.3	1'-[(2-piperidin-1-il-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.4	1'-[(2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.5	1'-(piperidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
11.6	1'-{[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
11.8	1'-[(1-etilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
11.10	1'-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	D

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
11.12	ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzoico	C
11.13	1'-[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.14	1'-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
11.15	1'-[(5-piridin-4-ilfuran-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.16	1'-(4-piridin-3-ilbencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.17	1'-[(2'-fluorobifenil-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.18	1'-{2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
11.19	4'-cloro-1'-{[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
11.20	4'-cloro-1'-[(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
11.21	4'-cloro-1'-{1-[5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
11.22	1'-{[5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
11.23	1'-[(5-terc-butyl-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
11.24	1'-[(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
11.25	4'-cloro-1'-{[5-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
11.26	1'-{[5-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
11.27	1'-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
11.28	1'-{3-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.29	1'-[4-(5-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.30	ácido 2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzoico	C
11.31	ácido 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzoico	B
11.32	ácido carboxílico 5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]furan-2-	C
11.33	<i>N,N</i> -dimetil-5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]furan-2-carboxamida	B

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
11.34	1'-(3-hidroxiopropil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.35	2'-oxo-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-4'-carbonitrilo	B
11.37	4'-[(dimetilamino)metil]-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
11.38	4'-(pirrolidin-1-ilmetil)-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
11.39	4'-amino-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.41	1'-[[4-(4-metilmorfolin-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.42	1'-[[4-(1-metiletil)morfolin-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
11.43	1'-metil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3' indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.44	1'-[4-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
11.45	1'-(3-hidroxi-bencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.46	1'-(4-morfolin-4-ilbencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.47	6-amino-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
11.48	<i>N</i> -{2'-oxo-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-il}metanosulfonamida	C
11.49	6-hidroxi-1'-(3-metilbutil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
11.50	6-hidroxi-1'-(3-metilbutil)-5-(trifluoroacetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
11.52	6-[(3 <i>R</i>)-pirrolidin-3-ilamino]-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.53	6-hidroxi-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.54	6-(1-metiletoxi)-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.56	6-[(3 <i>S</i>)-pirrolidin-3-iloxi]-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona Hidrocloruro de	C
11.58	hidrocloruro de 6-[(3 <i>R</i>)-pirrolidin-3-iloxi]-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
11.60	1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2',5'(1' <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-diona	B
11.61	1'-(pirrolidin-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
11.62	<i>N</i> -(1-metiletil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-	C

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
	il)metil]pirrolidina-1-carboxamida	
11.63	hidrógeno cloruro de 1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.64	hidrógeno cloruro de (3S)-6-metoxi-5-metil-1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.65	cloruro de (3R)-6-metoxi-5-metil-1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona hidrógeno	B
11.66	(3S)-1'-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.67	(3R)-1'-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
11.68	(3R)-1'-[(2S)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.69	(3S)-1'-[(2S)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
11.70	1'-{[(2S)-1-metil-5-oxopirrolidin-2-il]metil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
11.71	1'-[(3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
11.72	1'-{[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.73	N-isopropil-3-[2-(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]piperidina-1-carboxamida	B
11.74	5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]tiofene-3-carbonitrilo	A
11.75	2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo	B
11.78	3'-[(3-bromopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona	A
11.79	3'-{[3-(metilsulfonyl)piridin-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona	B
11.80	2-[(2'-oxo-2,2',3,3'-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-3'-il)metil]piridina-3-carbonitrilo	A
11.81	(8S)-1'-{[3-(difluorometil)piridin-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.83	1'-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.84	1'-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
11.85	6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.86	3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil] ácido benzoico	C
11.87	ácido 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico	C
11.90	1'-[[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.92	1'-[[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.94	N-{3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]fenil}metanosulfonamida	B
11.95	1'-[(1-oxidopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.97	hidrobromuro de 1'-[(3-aminopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.98	N-{2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-3-il}metanosulfonamida	B
11.99	hidrocloruro de 1'-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
11.100	hidrocloruro de 1'-[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
11.101	hidrocloruro de 1'-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
11.102	1'-(morfolin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
11.103	1'-[[4-(1-metiletil)morfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.104	1'-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.106	(8S)-1'-[[2(S)-4-metilmorfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.107	1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
11.108	6-cloro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
11.109	1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
11.110	1'-[[5-(difluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.111	hidrocloruro de 5,6-difluoro-1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.112	hidrocloruro de 5,6-difluoro-1'-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
12	<i>N</i> -(ciclohexilmetil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.1	<i>N</i> -(2-metoxietil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.2	<i>N</i> -hexil- <i>N</i> -metil-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.3	<i>N</i> -(2-etilbutil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.4	<i>N</i> -(2,4-dimetilfenil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.5	3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(2-fenilpropil)benzamida	B
12.6	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-ciclohexiletal]-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.7	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexiletal]-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.8	<i>N</i> -(4-etilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	D
12.9	<i>N</i> -(2-etilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.10	<i>N</i> -(2,4-dimetilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.11	<i>N</i> -(2-metoxifenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.12	<i>N</i> -(2-fluorofenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.13	<i>N</i> -(3-clorofenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.14	<i>N</i> -(3-fluoro-2-metilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.15	<i>N</i> -heptil-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.16	<i>N</i> -(2-clorobencil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.17	1'-[2-(piperidin-1-ilcarbonil)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
12.18	<i>N</i> -butil-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
12.19	<i>N</i> -(3-metilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.20	<i>N</i> -(2-fluoro-5-metilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-6:5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.21	<i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.22	<i>N</i> -[2-(4-metoxifenil)etil]-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.23	<i>N</i> -(3-clorobencil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.24	<i>N</i> -[2-(4-clorofenil)etil]-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.25	<i>N</i> -(2-metoxifenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.26	4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -[2-(trifluorometil)fenil]benzamida	C
12.27	4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -fenilbenzamida	B
12.28	<i>N</i> -metil-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.29	<i>N</i> -(2-fluorofenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.30	4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(2-tiofen-2-iletil)benzamida	B
12.31	4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	A
12.32	<i>N</i> -(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-il)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.33	1'-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
12.34	<i>N</i> -(2-etilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.35	<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.36	<i>N</i> -(3-fluorofenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.37	<i>N</i> -(2,4-dimetilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.38	4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(tiofen-2-	B

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
	ilmetil)benzamida	
12.39	<i>N</i> -etil-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.40	<i>N</i> -(2-metoxietil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.41	<i>N</i> -(2-etoxietil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.42	<i>N</i> -ciclobutil-4-[(2-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1(2 <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.43	4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -1,3-tiazol-2-ilbenzamida	B
12.44	<i>N</i> -(3-fluoro-2-metilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.45	<i>N</i> -(2-etilbutil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	C
12.46	2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	C
12.47	<i>N</i> -(4-etilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	C
12.48	<i>N,N</i> -dietil-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	B
12.49	<i>N</i> -(3,3-dimetilbutil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	B
12.50	<i>N</i> -[3-(1-metiletoksi)propil]-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	B
12.51	2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -propilacetamida	B
12.52	<i>N</i> -metil-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -fenilacetamida	B
12.53	<i>N</i> -(2,5-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	C
12.54	<i>N</i> -(2,4-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	C
12.55	<i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	C
12.56	<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	C
12.57	<i>N</i> -metil-5-[(2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida	B
12.58	5-[(2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida	A
12.59	<i>N,N</i> -dimetil-5-[(2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida	B

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
12.60	4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	A
12.61	3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	B
12.62	<i>N,N</i> -dimetil-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	B
12.63	<i>N</i> -metil-2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-3-carboxamida	C
12.64	dihidrocloruro de <i>N</i> -(2-aminoetil)-2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-3-carboxamida	B
12.65	<i>N</i> -(2-fluorofenil)-4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	B
13	5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]furan-2-carboxílico ácido	C
13.1	<i>N,N</i> -dimetil-5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]furan-2-carboxamida	A
13.2	<i>N</i> -metil-5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]furan-2-carboxamida	B
13.3	2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida	B
13.4	<i>N,N</i> -dimetil-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida	B
13.5	<i>N</i> -ciclopropil-2-[(2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida	A
13.6	<i>N</i> -(1-metiletil)-2-[(2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida	A
13.7	<i>N</i> -(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida	A
13.11	<i>N</i> -[3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-2-(trifluorometoxi)benzamida	B
14	1'-[(2 <i>S</i>)-2-hidroxiopropil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
14.1	1'-[(2 <i>S</i>)-2-(benciloxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
14.2	1'-[(2 <i>S</i>)-2-[(4-fluorobencil)oxi]propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
14.3	1'-[(2 <i>S</i>)-2-(piridin-2-ilmetoxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
14.4	1'-(3-hidroxiutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
14.5	1'-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxiutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
15.1	Hidrocloruro de 1'-{3-[(3-metilbutil)amino]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
15.2	hidrocloruro de 1'-{3-[butil(metil)amino]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
15.3	hidrocloruro de 1'-{3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
15.4	hidrocloruro de 3-{[3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]amino}propanonitrilo	B
16	4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.1	4'-[(<i>E</i>)-2-(4-fluorofenil)ethenil]-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.2	4'-dibenzo[<i>b</i> , <i>d</i>]tiofen-4-il-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.3	4'-(1-benzotiofen-3-il)-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
16.4	4'-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.5	4'-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.6	4'-(4-fenoxifenil)-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.7	4'-[4-(2-metilpropoxi)fenil]-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.8	4'-(4-butoxifenil)-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.9	4'-(4-metoxifenil)-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
16.10	4'-pirimidin-5-il-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
16.11	4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.12	1'-[[5-cloro-2-tienil]metil]-4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.13	1'-[[5-cloro-2-tienil]metil]-4'-(3-furil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.14	4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
16.59	4'-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[benzofuro[5,6- <i>b</i>][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona	B
16.60	4'-(4-metoxifenil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[benzofuro[5,6- <i>b</i>][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona	A
16.61	(7 <i>S</i>)-4'-furan-3-il-1'-metilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
16.62	(7 <i>R</i>)-4'-furan-3-il-1'-metilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.88	1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5-(6-metoxipiridin-3-il)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
17	1'-(4-hidroxibencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
17.1	1'-(4-hidroxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
17.2	1'-(3-hidroxipropil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
18	2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-carboxilato de etilo	A
18.1	4'-bromo-2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-carboxilato de terc-butilo	A
18.2	2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-carboxilato de terc-butilo	B
19	1'-{[(3 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,5 <i>aS</i> ,8 <i>aS</i> ,8 <i>bR</i>)-2,2,7,7-tetrametil-tetrahidro-3 <i>aH</i> -bis[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i> :4',5'- <i>d'</i>]piran-5-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	C
20	6-deoxi-6-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)-D-galactopiranososa	C
21	1'-ciclopropil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
22	1'-acetil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
23	1'-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
28	1'-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
29.1	hidrocloruro de 1'-[4-(3-amino-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)bencil]-3-metilespiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
29.2	hidrocloruro de 1'-[4-(3-amino-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
30	1'-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
31	2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-5'-carboxamida	B
32	1'-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
32.1	1'-[[6-(dimetilamino)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
32.2	1'-[[6-(dimetilamino)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
33.2	Hidrocloreto de 5,6-difluoro-1'-{4-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]bencil}espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
33.3	1'-[[5-morfolin-4-ilpiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
33.4	1'-[[5-(dimetilamino)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
35	1'-[[6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
35.1	1'-[[2-hidroxipirimidin-5-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
36	1'-[[1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
37	1'-[[6-aminopiridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
38	N'-hidroxi-N-{5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]piridin-2-il}imidoformamida	A
39	1'-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
40	1'-[(2S)-2,3-dihidropropil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
41	6-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]piridina-2-carbonitrilo	A
42	6-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]piridina-2-carboxamida	A
44	3-amino-1'-(4-metoxibencil)espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
44.1	3-amino-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
44.2	3-amino-1'-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
44.3	3-amino-1'-[2-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
45	6-hidroxi-2'-oxo-1'-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	C
45.1	6-hidroxi-2'-oxo-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	C
46	1'-[2-(trifluorometil)bencil]-1H-espiro[furo[3,2-f]indazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	C
46.1	1'-(piridin-2-ilmetil)-1H-espiro[furo[3,2-f]indazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B

Ej. No.	Nombre del compuesto	IC ₅₀
46.2	1'-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,6-dihidroespiro[furo[3,2-f]indazol-5,3'-indolin]-2'-ona	B

EJEMPLO BIOLÓGICO 2

Ensayo electrofisiológico (ensayo *in vitro*)

5 Las células que expresan el canal de interés se cultivan en medio de crecimiento DMEM (Gibco) con 0,5 mg/mL de G418, PSG ± 1%, suero fetal de bovino al 10% térmicamente inactivado a 37°C y CO₂ al 5%. Para los registros electrofisiológicos, las células se extienden en platos de 10 mm.

10 Las registros de células enteras se examinan mediante procedimientos establecidos de fijación de voltaje de células enteras (Bean *et al.*, *op. cit.*) mediante el uso de un amplificador Axopatch 200B y el software Clampex (Axon Instruments, Union City, CA). Todos los experimentos se realizan a temperatura ambiente. Los electrodos se pulen con fuego hasta alcanzar resistencias de 2-4 Mohms. Los errores del voltaje y artefactos de capacitancia se minimizan mediante compensación de resistencia en serie y compensación de capacitancia, respectivamente. Los datos se adquieren a 40 kHz y se filtran a 5 kHz. La solución externa (baño) consiste en: NaCl (140 mM), KCl (5 mM), CaCl₂ (2 mM), MgCl₂ (1 mM), HEPES(10 mM) a pH 7.4. La solución interna (pipeta) consiste en (en mM): NaCl (5), CaCl₂ (0.1), MgCl₂ (2), CsCl (10), CsF (120), HEPES(10), EGTA (10), a pH 7.2.

15 Para estimar la afinidad en estado estacionario de los compuestos para el estado de reposo y inactivado del canal (K_r y K_i, respectivamente), se usan pulsos de ensayo de 12,5 ms para voltajes de despolarización de -60 a +90 mV a partir de un potencial de mantenimiento de -120 mV para construir relaciones corriente-voltaje (curvas I-V). En el resto del experimento, se utiliza como pulso de ensayo un voltaje cercano al máximo de la curva I-V (-30 a 0 mV). A continuación se construyen las curvas de desactivación en estado estacionario (disponibilidad), midiendo la corriente
20 activada durante un pulso de ensayo de 8,75 ms tras pulsos de acondicionamiento de 1 segundo para potenciales que variaron de -120 a -10 mV.

25 El estado estacionario de la dependencia de voltaje de la unión de un compuesto a un canal de sodio se determina por medio de la medición del bloqueo de la corriente iónica en dos potenciales de mantenimiento. La unión a los canales en estado de reposo se determina mediante el uso de un potencial de mantenimiento de -120 mV, de modo de alcanzar la disponibilidad máxima. La unión a canales en estado inactivado se evalúa a un potencial de mantenimiento tal que solo el 10% de los canales estén disponibles para abrirse. El potencial de membrana se mantiene en este voltaje durante por lo menos 10 segundos, de modo de equilibrar la unión del medicamento.

La constante de disociación aparente en cada voltaje se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{[\text{fármaco}]}{([\text{fármaco}] + K_d)}$$

30 donde K_d es la constante de disociación (ya sea K_r o K_i), y [Fármaco] es la concentración del compuesto de ensayo.

Los compuestos representativos de la invención, cuando se sometieron a ensayo en virtud de este modelo, demostraron afinidades para el estado inactivado de los canales de interés, como se establece a continuación en la Tabla 3, donde "A" se refiere a K_i de menos de 300 nM y "B" se refiere a K_i de más de 300 nM. Los números de ejemplo que se incluyen en la Tabla 3 corresponden a los Ejemplos que se proporcionan en la presente.

35 TABLA 3

Ej. No.	Nombre del compuesto	K _i (μM)
1.2	1'-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
1.10	(3S)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
1.11	(S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
1.12	(8S)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-	A

Ej. No.	Nombre del compuesto	K _i (μM)
	2'(1 <i>H</i>)-ona	
1.13	(8 <i>S</i>)-1'-[(5-hidroxipiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
2.27	6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2,3,3',7'-tetrahidro-2' <i>H</i> -espiro[[1,4]dioxino[2,3- <i>f</i>]indol-8,8'-benzofuro[5,6- <i>b</i>][1,4]dioxin]-7(6 <i>H</i>)-ona	A
2.34	2,2-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
2.35	2,2-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
2.54	1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-7,8-dihirdospiro[1,4-dioxino[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-4,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
2.65	6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,2',3,3'-tetrahidroespiro[1,4-dioxino[2,3- <i>f</i>]indol-8,8'-furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxin]-7(6 <i>H</i>)-ona	B
3	6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
3.29	6-metoxi-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	B
3.33	4'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
3.34	4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona 1' <i>H</i> -ona	B
3.35	4'-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
3.41	spiro[furo[3,2- <i>e</i>][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4	1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.3	1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.6	1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.8	1'-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.10	1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.16	1'-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.20	1'-(oxetan-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.22	3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzonitrilo	B
4.22	3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzonitrilo	B
4.27	1'-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.28	1'-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	K _i (μM)
4.29	1'-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.36	1'-(3-metilbutil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.38	1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.43	1'-[(2 <i>S</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.45	1'-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.48	1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.49	(<i>R</i>)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.50	(<i>S</i>)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.51	(<i>S</i>)-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.54	1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>h</i>][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.55	1'-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>h</i>][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.68	6-metoxi-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.103	4'-(4-fenoxifenil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.1	7'-cloro-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[benzofuro[6,5- <i>b</i>]furan-3,3'-indolin]-2'-ona	A
5.4	(3 <i>R</i>)-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
5.5	(3 <i>R</i>)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
5.6	(3 <i>S</i>)-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona 1' <i>H</i> -ona	B
5.7	(3 <i>S</i>)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.17	(8 <i>S</i>)-1'-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.18	(8 <i>S</i>)-1'-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.4	(<i>R</i>)-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
7.8	1'-(4-metoxibutil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A

Ej. No.	Nombre del compuesto	K _i (μM)
7.15	(8 <i>R</i>)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
8.4	1'-pencil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.6	(8 <i>R</i>)-1'-[(2 <i>S</i>)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
8.7	(8 <i>S</i>)-1'-[(2 <i>S</i>)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
8.8	(8 <i>S</i>)-1'-[(2 <i>R</i>)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.12	1'-[(2 <i>R</i>)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>h</i>][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
9	3-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9.6	1'-(pirimidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
9.20	1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9.23	4-metil-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2',3(1' <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-diona	B
9.24	3-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
10.1	1'-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.14	1'-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
11.27	1'-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
11.33	<i>N,N</i> -dimetil-5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]furan-2-carboxamida	A
11.64	hidrógeno cloruro de (3 <i>S</i>)-6-metoxi-5-metil-1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.66	(3 <i>S</i>)-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.67	(3 <i>R</i>)-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
11.69	(3 <i>S</i>)-1'-[(2 <i>S</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2''(1' <i>H</i>)-ona	B
11.85	6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16	4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.6	4'-(4-fenoxifenil)-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-	A

Ej. No.	Nombre del compuesto	K _i (μM)
	indol]-2'(1'H)-ona	
16.7	4'-[4-(2-metilpropoxi)fenil]-1'-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
16.9	4'-(4-metoxifenil)-1'-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
16.10	4'-pirimidin-5-il-1'-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
16.80	1'-metil-4-fenoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A

EJEMPLO BIOLÓGICO 3

Analgesia inducida por los agentes bloqueantes de los canales del sodio

Ensayo de la latencia del coletazo inducido por calor

- 5 En este ensayo se puede observar el efecto analgésico producido al administrar un compuesto de la invención por medio del coletazo inducido por el calor en ratones. El ensayo incluye una fuente de calor, que consiste en una lámpara de proyector con un rayo de luz focalizado y dirigido a un punto de la cola del ratón que se somete al ensayo. Las latencias de los coletazos, que se evalúan antes del tratamiento con el medicamento, y en respuesta a un estímulo de calor nocivo, es decir, el tiempo de respuesta desde la aplicación del calor radiante sobre la superficie dorsal de la cola hasta el latigazo, se miden y registran en 40, 80, 120 y 160 minutos.

10 En la primera parte del estudio, 65 animales se someten a la evaluación de la latencia de línea de base del coletazo una vez al día durante dos días consecutivos. Luego, estos animales se asignan aleatoriamente a uno de los 11 grupos de tratamiento diferentes, que incluyen un control de vehículo y un control de morfina, y se administran 9 compuestos en una dosis de 30 mg/kg por vía intramuscular. Una vez administrada la dosis, los animales son monitoreados de cerca para detectar signos de toxicidad, que incluyen temblores o convulsiones, hiperactividad, respiración poco profunda, rápida o deprimida y falta de limpieza. El tiempo de incubación óptimo de cada compuesto se determina por medio de un análisis de regresión. La actividad analgésica de los compuestos de ensayo se expresa como un porcentaje del efecto máximo posible (% MPE) y se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{Latencia post. al fármaco} - \text{Latencia ant. al fármaco}}{\text{Tiempo de corte (10s)} - \text{Latencia ant. al fármaco}} \times 100\%$$

20 donde:

Latencia posterior al fármaco = el tiempo de latencia de cada animal individual tomado antes de que interrumpa (coletazo) de la fuente de calor después de recibir el fármaco.

25 Latencia anterior al fármaco = el tiempo de latencia de cada animal individual tomado antes de que se separe la cola de la fuente de calor mediante un coletazo antes de recibir el fármaco.

Tiempo de corte (10 s) = es la exposición máxima a la fuente de calor.

Dolor agudo (ensayo de la formalina)

30 El ensayo de la formalina se usa como un modelo de dolor agudo de los animales. En el ensayo de la formalina, los animales se habitúan brevemente a la cámara de ensayo de plexiglás el día anterior al día experimental durante 20 minutos. El día del ensayo, se inyecta a los animales con los artículos de ensayo aleatoriamente. A los 30 minutos de la administración del fármaco, se inyecta por vía subcutánea 50 μL de una disolución de formalina al 10% en la superficie plantar de la pata trasera izquierda de las ratas. La obtención de datos por video comienza inmediatamente después de la administración de la formalina durante 90 minutos.

Las imágenes se toman mediante el software Actimatrix Limelight, que almacena archivos con la extensión *.Iiii y luego los convierte a la codificación MPEG-4. Luego, los videos se analizan mediante el software de análisis de comportamientos Observer 5.1" (versión 5.0, Noldus Information Technology, Wageningen, Holanda). El análisis de los videos se realiza mediante la observación del comportamiento de los animales y su clasificación en función del tipo, definiendo la duración del comportamiento (Dubuisson and Dennis, 1977). Los comportamientos clasificados incluyen: (1) comportamiento normal, (2) no colocar el peso sobre la pata, (3) levantar la pata, (4) lamerse/morderse o rascarse la pata. Elevar, favorecer o lamer, morder y rascar en exceso la pata inyectada indica una respuesta de dolor. Se indica la respuesta analgésica o la protección de los compuestos cuando ambas patas permanecen en reposo sobre el suelo sin que se favorezca de manera notoria ni se lama, muerda o rasque en exceso la pata inyectada.

El análisis de los datos arrojados por el ensayo de la formalina se realiza en función de dos factores: (1) el efecto inhibidor potencial máximo (% MPIE) y (2) puntuación del dolor. El porcentaje MPIE se calcula en una serie de etapas, donde la primera consiste en sumar la duración de los comportamientos anormales (comportamientos 1, 2, 3) de cada animal. Se obtiene un único valor para el grupo vehículo al promediar todas las puntuaciones dentro del grupo de tratamiento con vehículo. El cálculo siguiente arroja el valor MPIE de cada animal:

$$\text{MPIE (\%)} = 100 - [(\text{Sum. tratamiento/valor medio del vehículo}) \times 100\%]$$

El grado de intensidad del dolor se calcula a partir de una escala ponderada, como se describió anteriormente. La duración del comportamiento se multiplica por el peso (valoración de la gravedad de la respuesta) y se divide por la longitud total de observación para determinar el grado de intensidad del dolor para cada animal. El cálculo está representado por la siguiente fórmula:

$$\text{Grado de dolor} = [0(T_0) + 1(T_1) + 2(T_2) + 3(T_3)] / (T_0 + T_1 + T_2 + T_3)$$

Dolor inflamatorio crónico inducido por CFA

En esta prueba, se evalúa la alodinia táctil con filamentos de von Frey calibrados. Después de una semana completa de aclimatación en el vivario, se inyectan por vía subcutánea 150 µL de la emulsión "Adyuvante Completo de Freund" (CFA) (CFA suspendido en una emulsión oleosa/salina (1:1) a una concentración de 0,5 mg/mL) en la superficie plantar de la pata trasera izquierda de ratas bajo anestesia liviana con isoflurano. Los animales se recuperan de la anestesia y, una semana después de administrarles CFA, se miden las líneas de base de los umbrales nociceptivos térmicos y mecánicos de todos los animales. Todos los animales se acostumbran al equipo experimental durante 20 minutos en el día anterior al inicio del experimento. Se administran los artículos de ensayo y de control a los animales y se miden los umbrales nociceptivos en los puntos de tiempo definidos después de la administración del fármaco para determinar las respuestas analgésicas a cada uno de los seis tratamientos disponibles. Los puntos de tiempo utilizados se determinan previamente para mostrar el efecto analgésico más alto para cada compuesto de prueba.

Se evalúan los umbrales nociceptivos térmicos de los animales mediante la prueba de Hargreaves. Los animales se colocan en una caja de Plexiglás fijada en la parte superior de una plataforma de vidrio elevada con unidades de calefacción. La plataforma de vidrio se controla por termostato a una temperatura de aproximadamente 30°C para todos los ensayos de prueba. Se permite que los animales se adapten durante 20 minutos después de la colocación en la caja, hasta que cese toda conducta de exploración. Se utiliza el Medidor de Analgesia Modelo 226 Estimulador Plantar/ de Cola (CITI, Woodland Hills, CA) para aplicar un haz de calor radiante desde abajo de la plataforma de vidrio a la superficie plantar de las patas traseras. Durante todos los ensayos de prueba, la intensidad de inactividad y la intensidad activa de la fuente de calor se fijaron en 1 y 45, respectivamente, y se empleó un tiempo de corte de 20 segundos para evitar el daño a los tejidos.

Los umbrales de respuesta de los animales a los estímulos táctiles se miden mediante el anesthesiómetro Modelo 2290 Electrovnofrey (CITI Life Science, Woodland Hills, CA), después de la prueba de Hargreaves. Los animales se colocan en una caja de Plexiglás elevada ubicada en una superficie de malla reflectora. Después de 10 minutos de adaptación, se aplican las fibras precalibradas de Von Frey de manera perpendicular a la superficie plantar de ambas patas de los animales, en un orden ascendente comenzando en 0,1 g fibra, con fuerza suficiente para causar una ligera oscilación de la fibra contra la pata. La prueba continúa hasta que se determina la fibra con la fuerza más baja para inducir un rápido latigazo de la pata o se alcanza la fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Esta fuerza de corte se utiliza porque representa aproximadamente el 10% del peso corporal de los animales y sirve para impedir la elevación de toda la extremidad debido a la utilización de fibras más rígidas, lo que cambiaría la naturaleza del estímulo.

Modelos postoperatorios de nocicepción

En este modelo, la hiperalgesia causada por una incisión intraplantar en la pata se mide mediante la aplicación de un estímulo táctil aumentado en la pata hasta que el animal retira su pata como resultado de los estímulos aplicados. Mientras que los animales se anestesian con 3,5% de isoflurano, que se suministra a través de un cono en el

hocico, se realiza una incisión longitudinal de 1 cm usando una hoja de bisturí número 10 en la parte plantar de la pata trasera izquierda a través de la piel y la fascia, comenzando a 0,5 cm desde el borde proximal del talón y extendiéndose hacia los dedos de las patas. Después de la incisión, la piel se une usando suturas de seda esterilizadas 2, 3-0. El sitio de la lesión se cubre con Polysporin y Betadine. Los animales se vuelven a su jaula para que se recuperen durante la noche.

Los umbrales de retirada de los animales a los estímulos táctiles tanto para las patas operadas (ipsilateral) como las no operadas (contralateral) se pueden medir con el anesthesiómetro Modelo 2290 Electrovonfrey (CITI Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales se colocan en una caja de Plexiglás elevada ubicada en una superficie de malla reflectora. Después de al menos 10 minutos de aclimatación, se aplican las fibras precalibradas de Von Frey de manera perpendicular a la superficie plantar de ambas patas de los animales, en un orden ascendente comenzando en 10 g fibra, con fuerza suficiente para causar una ligera oscilación de la fibra contra la pata. La prueba continúa hasta que se determina la fibra con la fuerza más baja para inducir un rápido latigazo de la pata o se alcanza la fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Esta fuerza de corte se utiliza porque representa aproximadamente el 10% del peso corporal de los animales y sirve para impedir la elevación de toda la extremidad debido a la utilización de fibras más rígidas, lo que cambiaría la naturaleza del estímulo.

Modelo de dolor neuropático; Lesión de constricción crónica

Se realiza una incisión de aproximadamente 3 cm a través de la piel y la fascia a nivel del muslo medio de la pata izquierda trasera de los animales utilizando una hoja de bisturí no. 10. El nervio ciático izquierdo se expone mediante la disección roma a través del bíceps femoral, con cuidado para minimizar la hemorragia. Se realizan cuatro ligaduras sueltas a lo largo del nervio ciático utilizando suturas de seda esterilizadas no degradable 4-0, con un intervalo de separación de 1 a 2 mm. La tensión de las ligaduras sueltas es lo suficientemente ajustada para inducir una ligera constricción del nervio ciático cuando se observa bajo un microscopio de disección con un aumento de 4x. En el animal que se realiza el simulacro de operación, el nervio ciático izquierdo está expuesto sin otra manipulación. Se aplica pomada antibacteriana directamente en la herida, y el músculo se cierra con suturas esterilizadas. Se aplica betadina sobre el músculo y alrededores, y se cierra la piel con broches quirúrgicos.

Los umbrales de respuesta de los animales a los estímulos táctiles se miden mediante el anesthesiómetro Modelo 2290 Electrovonfrey (CITI Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales se colocan en una caja de Plexiglás elevada ubicada en una superficie de malla reflectora. Después de 10 minutos de adaptación, se aplican las fibras precalibradas de Von Frey de manera perpendicular a la superficie plantar de ambas patas de los animales, en un orden ascendente comenzando en 0,1 g fibra, con fuerza suficiente para causar una ligera oscilación de la fibra contra la pata. La prueba continúa hasta que se determina la fibra con la fuerza más baja para inducir un rápido latigazo de la pata o se alcanza la fuerza de corte de aproximadamente 20 g. Esta fuerza de corte se utiliza porque representa aproximadamente el 10% del peso corporal de los animales y sirve para impedir la elevación de toda la extremidad debido a la utilización de fibras más rígidas, lo que cambiaría la naturaleza del estímulo.

Se evalúan los umbrales nociceptivos térmicos de los animales mediante la prueba de Hargreaves. Después de medir los umbrales táctiles, los animales se colocan en una caja de Plexiglás fijada en la parte superior de una plataforma de vidrio elevada con unidades de calefacción. La plataforma de vidrio se controla por termostato a una temperatura de aproximadamente 24 a 26°C para todos los ensayos de prueba. Se permite que los animales se adapten durante 10 minutos después de la colocación en la caja, hasta que cese toda conducta de exploración. Se utiliza el Medidor de Analgesia Modelo 226 Estimulador Plantar/ de Cola (CITI, Woodland Hills, CA) para aplicar un haz de calor radiante desde abajo de la plataforma de vidrio a la superficie plantar de las patas traseras. Durante todos los ensayos de prueba, la intensidad de inactividad y la intensidad activa de la fuente de calor se fijaron en 1 y 55, respectivamente, y se empleó un tiempo de corte de 20 segundos para evitar el daño a los tejidos.

Modelo de dolor neuropático: Ligadura del nervio espinal

El modelo de dolor neuropático de la ligadura del nervio espinal (SNL) se usa como modelo de dolor neuropático de los animales (ratas). En la prueba de SNL, las raíces de los nervios espinales lumbares L5 y L6 se ligan fuertemente para causar una lesión del nervio, lo que genera el desarrollo de la hiperalgesia mecánica, alodinia mecánica e hipersensibilidad térmica. La cirugía se realiza dos semanas antes del día de la prueba para que el estado de dolor se desarrolle totalmente en los animales. Se utilizan muchas variaciones de ligadura del nervio espinal para caracterizar las propiedades analgésicas de un compuesto de la invención.

(1) La ligadura del nervio espinal L5;

(2) La ligadura de los nervios espinales L5 y L6;

(3) La ligadura y la transección del nervio espinal L5;

(4) La ligadura y la transección de los nervios espinales L5 y L6; o

(5) Ligera irritación del nervio espinal L4 en combinación con uno de los anteriores (1)-(4).

Mientras que los animales se anestesian con 3,5% de isoflurano, que se suministra a través de un cono en el hocico, se realiza una incisión longitudinal de aproximadamente 2,5 cm usando una hoja de bisturí número 10, lateral a la línea media dorsal, utilizando el nivel de las crestas ilíacas posterior como punto medio de la incisión. Después de la incisión, se reajustó el isoflurano a niveles de mantenimiento (1,5%- 2,5%). En la región sacral media se hace una incisión con la cuchilla de bisturí, deslizando la hoja a lo largo del costado de la columna vertebral (en el plano sagital) hasta que la cuchilla toca el sacro. Se introducen las tijeras a través de la incisión y se remueven el músculo y ligamentos de la columna vertebral para exponer 2-3 cm de la columna vertebral. El músculo y la fascia se quitan de la vértebra espinal para localizar el punto donde el nervio sale de la vértebra. Un gancho pequeño de vidrio se coloca en forma medial a los nervios espinales y los nervios espinales se elevan con suavidad de los tejidos circundantes. Una vez aislados los nervios espinales, se enrolla dos veces un hilo de seda esterilizado 6-0 pequeño, no degradable, alrededor de la bola en la punta del gancho de vidrio y se pasa de nuevo bajo el nervio. Los nervios espinales se ligan firmemente atando un nudo, asegurando que el nervio sobresalga a ambos lados de la ligadura. El procedimiento se puede repetir conforme sea necesario. En algunos animales, el nervio espinal L4 puede frotarse ligeramente (hasta 20 veces) con el gancho pequeño de vidrio para maximizar el desarrollo del dolor neuropático. Se aplica pomada antibacteriana directamente en la incisión, y el músculo se cierra con suturas esterilizadas. Se aplica betadina sobre el músculo y alrededores y se cierra con broches quirúrgicos o suturas de nylon monofilamento 5-0, estériles, no absorbibles.

El efecto analgésico en animales producido por la administración tópica de un compuesto de la invención puede entonces ser observado midiendo el umbral de retirada de la pata de los animales frente a estímulos táctiles mecánicos. Estos pueden ser medidos utilizando el procedimiento de la alodinia mecánica o el procedimiento de la hiperalgesia mecánica, como se describe a continuación. Después del establecimiento de las mediciones de línea de base apropiadas utilizando cualquier procedimiento, la formulación tópica de un compuesto de la invención se aplica en el pie y tobillo ipsilateral. Los animales se colocan entonces en túneles de plástico durante 15 minutos para evitar que se laman la zona tratada y quiten el compuesto. Los animales se colocaron en la caja acrílica durante 15 minutos antes de probar la pata ipsilateral por cualquiera de los procedimientos descritos a continuación, y las respuestas se registran a 0,5, 1,0 y 2,0 horas después del tratamiento.

A. Procedimiento de la alodinia mecánica

El umbral de dolor de los animales a alodinia mecánica tanto para los animales operados como los de control se puede medir aproximadamente 14 días después de la cirugía usando los filamentos de von Frey calibrados manualmente como se indica a continuación. Los animales se colocan en una caja de Plexiglás elevada ubicada en una superficie de malla enrejada. Los animales se dejaron aclimatar durante 20-30 minutos. Se aplican las fibras precalibradas de Von Frey de manera perpendicular a la superficie plantar de la pata ipsilateral de los animales comenzando en 2,0 g fibra, con fuerza suficiente para causar una ligera oscilación de la fibra contra la pata y establecer las mediciones de línea de base. Los estímulos se presentan de manera consecutiva, ya sea en un orden ascendente o descendente, hasta que se observa el primer cambio en la respuesta, después de lo cual se registran cuatro respuestas adicionales, para un total de seis respuestas. Las seis respuestas medidas en gramos se introducen en la fórmula que describe Chaplan, S.R. et al., J. Neurosci. Methods, 1994 Jul; 53 (1): 55-63, y se calcula un umbral de retirada del 50%. Esto constituye el valor de alodinia mecánica.

B. Procedimiento de la hiperalgesia mecánica

Los umbrales de respuesta de los animales a los estímulos táctiles se miden mediante el anestesiómetro Modelo 2290 Electrovonfrey (CITI Life Science, Woodland Hills, CA). Los animales se colocan en una caja de Plexiglás elevada ubicada en una superficie de malla enrejada. Después de 15 minutos de adaptación en esta caja, se aplica una fibra de Von Frey de manera perpendicular a la superficie plantar de la pata trasera ipsilateral de los animales, con fuerza suficiente, medida en gramos, para causar una respuesta clara de la pata. La respuesta indica una retirada del estímulo doloroso y constituye el punto final de eficacia. Los datos se expresan como porcentaje de cambio de umbral de línea de base, medidos en gramos.

EJEMPLO BIOLÓGICO 4

Prueba de arritmia inducida por aconitina

La actividad antiarrítmica de los compuestos de la invención se demuestra mediante la siguiente prueba. Se provoca arritmia por la administración intravenosa de aconitina (2,0 µg/Kg) disuelta en solución salina fisiológica. Los compuestos de la prueba de la invención se administran por vía intravenosa 5 minutos después de la administración de aconitina. Se evalúa la actividad anti-arrítmica midiendo el tiempo desde la administración de aconitina hasta la ocurrencia de extrasístole (ES) y el tiempo desde la administración de aconitina hasta la aparición de taquicardia ventricular (VT).

En las ratas anestesiadas con isoflurano (1/4 a 1/3 de 2%), se realizó una traqueotomía haciendo primero una incisión en la zona del cuello, luego aislando la tráquea y haciendo una incisión de 2 mm para insertar el tubo traqueal 2 cm en la tráquea de manera tal que la abertura del tubo se coloque justo en la parte superior de la boca. El tubo se fija con suturas y se une a un respirador mientras dure el experimento.

Luego se realizan incisiones (2,5 cm) en las áreas femorales y, utilizando una sonda de disección roma, se aíslan los vasos femorales. Ambas venas femorales se canulan, una para el mantenimiento anestésico pentobarbital (0,02-0,05 mL) y una para la infusión e inyección del fármaco y vehículo. La arteria femoral se canula con el catéter de gel de presión arterial del transmisor.

- 5 Los cables del ECG se conectan al músculo dorsal en la posición de Lead II (parte superior derecha/arriba del corazón- cable blanco y parte inferior izquierda/debajo del corazón- cable rojo). Los cables están asegurados con suturas.

10 Todas las áreas quirúrgicas están cubiertas con una gasa humedecida con solución salina al 0,9%. Se suministra solución salina (1-1,5 mL de una solución al 0,9%) para humedecer las áreas post-cirugía. Se deja que el ECG y el respirador de los animales se equilibre durante al menos 30 minutos.

La arritmia se induce con una infusión de aconitina de 2 µg/Kg/min durante 5 minutos. Durante este tiempo, el ECG se registra y controla continuamente. Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar en estos ensayos para determinar su eficacia en el tratamiento de la arritmia.

EJEMPLO BIOLÓGICO 5

- 15 Prueba de isquemia inducida por aconitina

20 Para ensayar terapéuticas potenciales tanto para arritmias auriculares como ventriculares en seres humanos se han empleado modelos de roedores de arritmias ventriculares, tanto en paradigmas de prevención como de cardioversión aguda. La isquemia cardíaca que conduce al infarto de miocardio es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad. La capacidad de un compuesto para prevenir la taquicardia ventricular inducida por isquemia y la fibrilación es un modelo aceptado para determinar la eficacia de un compuesto en un entorno clínico, para la fibrilación y taquicardia ventricular y auricular.

25 La anestesia se indujo primero mediante pentobarbital (ip), y se mantuvo por una vía infusión intravenosa de bolo. Se canuló la tráquea de las ratas macho SD para la respiración artificial con aire ambiente, a un volumen de bombeo de 10 mL/Kg, 60 latidos/minuto. La arteria femoral derecha y la vena se canulan con PE50 para registrar la presión arterial media (MAP) y administrar por vía intravenosa los compuestos, respectivamente.

30 El pecho se abre entre la 4ª y 5ª costilla para crear una abertura de 1,5 cm de manera tal que el corazón sea visible. Cada rata se coloca en una plataforma con entallas y se engancha la caja torácica con sujetadores de metal para abrir la cavidad torácica. Se utiliza una aguja de sutura para penetrar en el ventrículo justo debajo de la aurícula levantada y sale del ventrículo en una dirección diagonal hacia abajo para obtener una zona de oclusión (OZ) > 30% < 50%. La posición de salida es -0,5 cm por debajo de donde la aorta conecta con el ventrículo izquierdo. La sutura se ajusta de manera de formar un lazo flojo (oclusor) alrededor de una rama de la arteria. El pecho se cierra entonces con el extremo del oclusor accesible fuera del pecho.

Los electrodos se colocan en la posición Lead II (aurícula derecha al vértice) para el ECG: un electrodo se inserta en la pata delantera derecha y el otro electrodo se inserta en la pata trasera izquierda.

35 La temperatura del cuerpo, MAP, ECG, y la frecuencia cardíaca se registran constantemente durante todo el experimento. Una vez que los parámetros críticos se han estabilizado, se realizan mediciones durante 1-2 minutos para establecer los valores de línea de base. La infusión de un compuesto de la invención o sustancia de control sustancia se inicia una vez que se establecen los valores de línea de base. Después de 5 minutos de infusión del compuesto o control, se tensa la sutura para ligar el LCA y crear una isquemia en el ventrículo izquierdo. Los parámetros críticos se registran continuamente durante 20 minutos después de la ligadura, a menos que la MAP alcance el nivel crítico de 20 a 30 mmHg durante al menos 3 minutos, en cuyo caso se detiene la registración porque el animal sería declarado fallecido y se sacrificaría. Se puntuó la capacidad de los compuestos de la invención para prevenir arritmias y sostener una MAP y HRCasi normal y se comparó con el control.

EJEMPLO BIOLÓGICO 6

- 45 Ensayo *in vivo* para la hiperplasia prostática benigna (BPH)

La eficacia de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de BPH se puede demostrar mediante el siguiente ensayo *in vivo*.

50 A los perros se les administra oralmente los compuestos de la presente invención en dosis orales de entre 0 mg/kg y 100 mg/Kg por un período de 4 semanas. El grupo de control recibe un placebo. Los animales se sacrificaron y las glándulas de la próstata se diseccionaron, secaron y pesaron.

EJEMPLO BIOLÓGICO 7

Ensayo *in vivo* para la eficacia de la antihipercolesterolemia y antiaterosclerosis

Los perros tienen sistemas cardiovasculares similares a los de los seres humanos, lo que resulta ideal para el estudio de los efectos de los compuestos medicinales diseñados para tratar trastornos cardiovasculares.

5 A los perros se les suministra por vía oral en un intervalo de 0 mg/kg a 100 mg/kg al día los compuestos de la presente invención durante un período de 2 a 4 semanas. Después de 2 y 4 semanas los animales sangran y su suero se recoge para analizar el colesterol total y comparar ese valor con el de los animales que solo recibieron el vehículo (0 mg/Kg).

10 La medición del colesterol es una de las pruebas más comunes realizadas en el ámbito del laboratorio clínico. Comúnmente se utilizan procedimientos fluorométricos simples para la cuantificación sensible de colesterol total en el plasma o suero. En un ensayo, los ésteres de colesterol en la muestra son primero hidrolizados por colesterol esterasa. Todo el colesterol, previamente esterificado o que existe libremente en la circulación, luego se oxida por colesterol oxidasa a la cetona y peróxido de hidrógeno correspondientes. ADHP (10-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina) se utiliza como una sonda muy sensible y estable para el peróxido de hidrógeno. La peroxidasa de rábano picante cataliza la reacción de ADHP con peróxido de hidrógeno para producir el producto altamente fluorescente resorufina, que puede ser monitoreada usando longitudes de onda de excitación de 565 a 580 nm y de emisión de longitudes de onda de 585 a 595 nm.

EJEMPLO BIOLÓGICO 8

Ensayo *in vivo* para el tratamiento del prurito

20 Los compuestos de la invención pueden evaluarse por su actividad como agentes antipruriginosos por ensayo *in vivo* usando modelos de roedores. Un modelo establecido para el prurito periféricamente elicitado es a través de la inyección de serotonina en la zona de la espalda rostral (cuello) en ratas sin pelo. Antes de las inyecciones de serotonina (por ejemplo, 2 mg/ml, 50 µL), se puede aplicar una dosis de un compuesto de la presente invención sistémicamente por vía oral, intravenosa o intraperitoneal o por vía tópica en un área de diámetro fijo circular (por ejemplo, 18 mm). Después de la dosificación, las inyecciones de serotonina se dan en el área de la dosificación tópica. Después de la inyección de serotonina, se monitoriza el comportamiento de los animales mediante la grabación de video durante 20 min a 1,5 h, y el registro de la cantidad de rasguños en este tiempo en comparación con los animales tratados con vehículo. Por lo tanto, la aplicación de un compuesto de la presente invención podría suprimir el rascado inducido por serotonina en ratas.

EJEMPLO BIOLÓGICO 9

Ensayo de inhibición de citocromo P450 (CYP450)

30 CYP450 (CYP) es el nombre de una superfamilia de enzimas. Cada familia consta de una o más subfamilias y cada subfamilia contiene una o más isoformas CYP específicas. El ensayo de inhibición citocromo P450 (CYP450) es un ensayo basado en fluorescencia usando una isoenzima CYP para el cribado de compuestos de la invención para determinar el nivel de inhibición de CYP450 por un compuesto específico. El ensayo se basa en el kit de inhibición de CYP descrito en Vivid CYP450 Screening Kit Protocol, 2005, Invitrogen Corporation (Invitrogen Corporation, 1600 Faraday Avenue, Carlsbad, CA 92008, EE.UU.).

40 Este ensayo está diseñado para evaluar compuestos mediante la cuantificación de la inhibición de las isoenzimas humanas CYP450 predominantes que participan en el metabolismo farmacológico hepático. Se basa en el principio derivado de la prueba de muchos compuestos farmacológicamente activos por su capacidad para actuar como sustratos e inhibidores de las principales enzimas metabolizadoras de fármacos, principalmente CYP, o por su interferencia con el metabolismo de los fármacos existentes. El procedimiento estándar para evaluar la inhibición de la isoenzima específica CYP se utiliza para determinar la conversión de un sustrato de sonda (Tabla 4) en su metabolito, en presencia y ausencia del inhibidor potencial. La cuantificación del metabolito se consigue mediante HPLC o mediante el uso de un sustrato de sonda que se metaboliza en un producto fluorescente (ensayo de fluorescencia).

45 Cuatro isoenzimas CYP fueron investigadas: CYP3A4, 2C9, 2C19 y 2D6. En particular, se muestra CYP3A4 como una de las isoenzimas más importantes que participan en el metabolismo de fármacos en el cuerpo (véase <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>). Un fármaco que inhibe una isoenzima CYP específica puede disminuir el metabolismo del fármaco y aumentar las concentraciones séricas de los fármacos que son sustratos para esa isoenzima. Los datos reportados por debajo de CYP3A4 pueden ser útiles para predecir interacciones clínicas fármaco-fármaco potenciales para un compuesto particular.

50

TABLA 4 ISOENZIMAS CYP450 (CYP) Y SOPORTES UTILIZADOS

CYP	Acrónimo del sustrato	Denominación de la estructura
3A4	BOMCC	7-(benciloximetoxi)-3-cianocoumarin
2C19	EOMCC	7-(etoximetoxi)-3-cianocoumarin
2C9	BOMF	(benciloximetoxi) fluoresceína
2D6	MOBFC	7-(4-metoxibenciloxi)-4-trifluorometilcumarina

TABLA 5 INHIBIDORES DE ISOENZIMA CYP450

Isoenzima	Inhibidor	Concentración en el ensayo de 10 μ M	% de inhibición en el ensayo de 10 μ M	IC ₅₀ (nM)
3A4	Ketoconazol	0,1 μ M	50 +/- 10%	88 +/- 30 nM
2C9	Sulfafenazol	0,420 μ M	50 +/- 15%	345 +/- 20 nM
2C19	Ketoconazol	7,62 μ M	65 +/- 10%	3132 +/- 680 nM
2D6	Quinidina	0,0137 μ M	55 +/- 15%	15 +/- 5 n M

5 TABLA 6 TERMINOLOGÍA

Denominación	Definición
Sistema de Regeneración (RS)	100x consta de 333 mM de glucosa-6-fosfato y 40 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en 100 mM de fosfato de potasio (pH 8,0).
Baculosomas (Bac)	Microsomas preparados a partir de células de insecto que se infectaron con baculovirus que contienen los ADNc para isoenzima CYP humana (contenido específico 1 μ M P450) y reductasa NADPH de conejo.
NADP ⁺	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en 10 mM μ M en solución tampón de fosfato de potasio (100 mM, pH 8,0). Para iniciar la reacción CYP450 se requiere la conversión de NADP + a NADPH por parte del sistema de regeneración.
Buffer de reacción	Contiene 100 o 200 mM de solución tampón de fosfato de potasio.
Premezcla	Contiene solución tampón de reacción, RS, Bac. Preparar por separado para cada isoenzima.
Mezcla de sustrato	Contiene solución tampón de reacción, sustrato (BOMCC, EOMCC, BOMF o MOBFC) y NADP +. Preparar por separado para cada isoenzima.

Este ensayo se puede usar para el cribado de concentración única o para la determinación de IC₅₀. En un solo ensayo de cribado de la concentración, la concentración de ensayo final del compuesto de ensayo es 10 μ M. En un ensayo de determinación de IC₅₀, IC₅₀ puede determinarse usando una curva de 3, 6 o 12 puntos por triplicado con una concentración inicial elegida diluido en serie.

Etapa preparatoria:

5 En la etapa preparatoria, los compuestos de ensayo, controles (acetonitrilo (ACN) o dimetil sulfóxido (DMSO) y No Baculosomas), y los inhibidores conocidos (Tabla 5) se diluyeron en ACN o DMSO en agua al 10% a concentraciones apropiadas. Las soluciones de premezcla y mezcla de sustrato también se prepararon según las instrucciones del kit. La premezcla consistió en Baculosomas P450, sistema de regeneración (RS) y solución tampón de reacción Vivid® CYP450. La mezcla de sustrato en consistió sustrato Vivid®, NADP + y solución tampón de reacción Vivid® CYP450.

Etapa de ensayo:

10 En la etapa de ensayo, se añadieron 30 µL de agua a cada pocillo de una placa de 96 pocillos de ensayo. Luego se agregaron 10µL de ACN o DMSO en agua al 10% de los compuestos de ensayo, controles negativos, o inhibidores conocidos a los pocillos designados de conformidad con la disposición de la placa de ensayo. La tercera etapa consistió en añadir 50 µL de la solución premezcla a cada pocillo (a excepción de los pocillos de control No Baculosomas, a los que se añadieron 50 µL de buffer). La placa de ensayo se precalentó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20 minutos. Cuando se completó el precalentamiento, se añadieron 10 µL de la solución de
15 mezcla de sustrato a cada pocillo (incluyendo los pocillos de control No Baculosomas). Así se obtuvo una concentración final de ACN o DMSO al 1%. La placa de ensayo se colocó inmediatamente en un lector de placas PolarStar para leer la fluorescencia inicial. La placa de ensayo se incubó nuevamente a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20, 30, o 60 minutos, en función del tiempo de reacción de la isoenzima (Tabla 7). 10 µL del reactivo de cese se agregaron a cada pocillo y se leyó la fluorescencia final.

20 TABLA 7: TIEMPO DE REACCIÓN DE LA ISOENZIMA Y REACTIVO DE CESE

Isoenzima	Tiempo de reacción (min)	Concentración del reactivo de inactivación
3A4	20	10 µM de ketoconazol
2C19	20	30 µM de ketoconazol
2C9	30	10 µM de sulfafenazol
2D6	60	1 µM de quinidina

Análisis de datos:

25 Se utilizó la diferencia entre las lecturas de fluorescencia inicial y final para calcular el porcentaje de inhibición. Las lecturas de ACN o DMSO representaron una inhibición del 0% y las lecturas de No Baculosomas representaron una inhibición del 100%. El porcentaje de inhibición por el compuesto o inhibidor conocido se calculó sobre la base de la comparación con el disolvente (ACN o DMSO) de control y el control sin Baculosomas. Para reducir al mínimo cualquier compuesto de fluorescencia o efecto de fondo, la unidad de fluorescencia relativa (RFU) inicial se restó de la RFU final.

Determinar el % de inhibición para cada compuesto o de control para cada isoenzima CYP450:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{\text{Compuesto (RFU final-inicial)} - \text{control DMSO (RFU final-inicial)}}{\text{NoBac (RFU final-inicial)} - \text{control DMSO (RFU final-inicial)}} \times 100$$

30 Los compuestos representativos de la invención, cuando se utilizaron en el ensayo anterior demostraron un porcentaje de inhibición de la isoenzima CYP3A4 como se establece a continuación en la Tabla 8, donde "A" se refiere a porcentaje de inhibición menor que 50% a 10 µM y "B" se refiere a porcentaje de inhibición mayor que 50% a 10 µM. Los números de ejemplo que se incluyen en la Tabla 8 corresponden a los Ejemplos que se proporcionan
35 en la presente.

TABLA 8

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
1	2-metilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
1.1	1'-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
1.2	1'-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
1.3	1'-[[2,5-dimetil-1-(1-metiletil)-1 <i>H</i> -pirrol-3-il]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
1.4	5-(benciloxi)-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
1.5	7'-bromoespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
1.6	1'-[(3-isopropilisoxazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
1.7	1'-[(4-bromo-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
1.8	1'-(1-benzofuran-2-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
1.9	1'-[[2-metil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
1.10	(3 <i>R</i>)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
1.10	(3 <i>S</i>)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
1.11	(<i>R</i>)-3,7-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[benzofuro[5,6- <i>b</i>][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona	A
1.11	(<i>S</i>)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
1.12	(8 <i>S</i>)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
1.13	(8 <i>S</i>)-1'-[(5-hidroxipiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
1.14	1'-[(5-bromopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
1.15	1'-[[5-(4-clorofenil)-2-(trifluorometil)furan-3-il]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
1.16	1'-[[5-cloro-1-metil-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
1.17	1'-(5-metoxipiridin-3-il)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
2.3	1'-(difenilmetil)-5,6-dimetilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
2.6	1'-(4-metoxibencil)-3-metilespiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
2.9	1'-(difenilmetil)-5-fluorospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
2.11	1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
2.14	1'-(difenilmetil)-2-metilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
2.16	1'-(difenilmetil)-3-metilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1' <i>H</i> ,3' <i>H</i>)-diona	A
2.22	6-bromo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2 <i>H</i> -espiro[benzofuran-3,3'-indolin]-2'-ona	B
2.23	5-bromo-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2 <i>H</i> -espiro[benzofuran-3,3'-indolin]-2'-ona	B
2.24	6'-isopentil-3,7-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[benzofuro[5,6- <i>b</i>][1,4]dioxina-8,8'-tiazolo[5,4- <i>e</i>]indol]-7'(6' <i>H</i>)-ona	B
2.25	6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2,3,5',6'-tetrahidro-2' <i>H</i> -espiro[[1,4]dioxino[2,3- <i>f</i>]indol-8,3'-benzofuro[6,5- <i>b</i>]furan]-7(6' <i>H</i>)-ona	B
2.26	6-(((<i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-2,3,5',6'-tetrahidro-2' <i>H</i> -espiro[[1,4]dioxino[2,3- <i>f</i>]indol-8,3'-benzofuro[6,5- <i>b</i>]furan]-7(6' <i>H</i>)-ona	A
2.27	6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2,3,3',7'-tetrahidro-2' <i>H</i> -espiro[[1,4]dioxino[2,3- <i>f</i>]indol-8,8'-benzofuro[5,6- <i>b</i>][1,4]dioxin]-7(6' <i>H</i>)-ona	B
2.28	1-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[furo[3,2- <i>g</i>][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona Hidrocloruro de	B
2.29	hidrocloruro de 1-metil-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[furo[3,2- <i>g</i>][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
2.30	4-metil-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
2.31	1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-4 <i>H</i> -espiro[furo[3,2- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-6,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
2.34	2,2-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
2.35	2,2-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
2.36	2,2-difluoro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
2.38	3'-(4-metoxibencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,1'-pirrolo[3,2- <i>f</i>]quinolin]-2'(3' <i>H</i>)-ona	B
2.39	6-hidroxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	B

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
2.40	6-fluoro-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	B
2.41	1'-(4-metoxibencil)-3-metilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
2.45	1'-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
2.49	5'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
2.50	2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-5'-carbonitrilo	A
2.53	fenil 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxilato	B
2.54	1'-{[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-7,8-dihirdospiro[1,4-dioxino[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-4,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
2.61	1'-(difenilmetil)-5,6-difluorospiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
2.63	4',5'-dimetoxi-1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
2.64	4',7'-dimetoxi-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
2.65	6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,2',3,3'-tetrahidroespiro[1,4-dioxino[2,3- <i>f</i>]indol-8,8'-furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxin]-7(6 <i>H</i>)-ona	A
2.66	6'-(4-metoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4- <i>e</i>]indol]-7'(6' <i>H</i>)-ona	B
3	6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
3.1	4'-cloro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
3.2	6-bromoespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
3.3	5,6-dimetilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
3.4	5'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
3.5	6'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
3.6	3-metilespiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
3.7	5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
3.8	5-fluoro-espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
3.10	2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
3.11	3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>h</i>][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
3.12	2-metilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
3.13	3-metilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1' <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona	A
3.14	1-metilespiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1 <i>H</i> ,1' <i>H</i>)-diona	A
3.15	7'-cloro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
3.16	7'-fluoro-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
3.17	4'-fluoro-7'-metil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
3.21	6,7-dihidro-5 <i>H</i> -espiro[furo[3,2- <i>g</i>]cromeno-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
3.22	1-metil-1 <i>H</i> -espiro[furo[3,2- <i>g</i>][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1' <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona	A
3.23	4-metil-4,7-dihidroespiro[benzofuro[5,6- <i>b</i>][1,4]oxazina-8,3'-indolina]-2',3(2 <i>H</i>)-diona	A
3.24	2,3,6,7-tetrahidroespiro[furo[3,2- <i>g</i>]cromeno-5,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
3.25	(3 <i>S</i>)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
3.26	(3 <i>R</i>)-6-metoxi-5-metilespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
3.28	2',3',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,8'-[1,4]dioxino[2,3- <i>f</i>]indol]-7'(6' <i>H</i>)-ona	B
3.29	6-metoxi-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	A
3.30	6-fluoro-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	A
3.32	4'-bromo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
3.33	4'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
3.34	4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
3.35	4'-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
3.40	Espiro[indol-3,3'-thieno[2,3- <i>f</i>][1]benzofuran]-2(1 <i>H</i>)-ona 5,5'-dioxida	A
3.41	Espiro[furo[3,2- <i>e</i>][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
3.42	6-cloro-2,3-dihidroespiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
3.44	5,6-difluoroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
3.45	5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-naphtho[2,3- <i>b</i>]furan]-2(1 <i>H</i>)-ona	B

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
3.46	6-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
3.47	5-(2-metoxietoxi)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
3.48	2,3-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
3.49	2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona	B
3.50	4',6'-dimetoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
3.51	Espiro[furo[2,3-g]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4	1'-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.2	1'-[(2-cloro-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.3	1'-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.4	1'-(3-metilbutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.5	1'-[(2S)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.6	1'-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.7	5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]furan-2-carboxilato de metilo	B
4.8	1'-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.9	1'-[[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.10	1'-(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.11	2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo	A
4.12	1'-(2-fluorobencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.13	1'-(4-fluorobencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.14	1'-bencil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.15	1'-(bifenil-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
4.16	1'-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.17	1'-[(3-bromoisoxazol-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.18	1'-[(5-bromofuran-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.20	1'-(oxetan-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.21	1'-[(1-etil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.22	3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzocarbonitrilo	B
4.23	4-((2'-oxo-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[benzofuro[6,5- <i>b</i>]furan-3,3'-indolina]-1'-il)metil)benzocarbonitrilo	A
4.24	4'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]bifenil-2-carbonitrilo	A
4.25	1'-{(2 <i>S</i>)-2-[(benciloxi)metoxi]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.26	1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.27	1'-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.28	1'-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.29	1'-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.33	4'-cloro-1'-[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.34	4'-cloro-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.35	4'-bromo-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.36	1'-(3-metilbutil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.37	1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.38	1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.40	1'-[(5-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-	B

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
	indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona Hidrocloruro de	
4.41	1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.42	hidrocloruro de 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.43	1'-[(2 <i>S</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.44	1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.45	1'-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.46	1'-(3,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.47	1'-(3,5-dimetoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.48	1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.49	(<i>R</i>)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.50	(<i>S</i>)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.51	(<i>S</i>)-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.52	1'-(piridin-2-ilmetil)-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :4,5- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.53	1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-6,7-dihidro-5 <i>H</i> -espiro[furo[3,2- <i>g</i>]cromeno-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.54	1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>h</i>][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.55	1'-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>h</i>][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.56	2-metil-1'-(3-metilbutil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.57	2-metil-1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
4.58	2-metil-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
4.59	1-metil-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1 <i>H</i> -espiro[furo[3,2- <i>g</i>][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona	A
4.60	1-metil-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1 <i>H</i> ,1' <i>H</i>)-diona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
4.61	6-metoxi-5-metil-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.62	6-metoxi-5-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.63	6-metoxi-5-metil-1'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.64	5-fluoro-6-metoxi-1'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.65	5-fluoro-6-metoxi-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.66	5-fluoro-6-metoxi-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.67	1'-bencil-5-fluoro-6-metoxiespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.68	6-metoxi-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.70	1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3,6,7-tetrahidroespiro[furo[3,2-g]cromeno-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.72	1'-[[2S]-5-oxopirrolidin-2-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.73	(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetonitrilo	B
4.74	7'-(trifluorometil)-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.75	1'-[[5-cloro-2-tienil]metil]-7'-(trifluorometil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.76	1'-[[2-isopropil-1,3-tiazol-5-il]metil]-7'-(trifluorometil)espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.77	1'-[[2-isopropil-1,3-oxazol-5-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.78	de terc-butilo [1-ciclopropil-3-(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]carbamato	B
4.79	1'-[4-(metilsulfanil)bencil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.80	3-(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)propanonitrilo	B
4.81	1'-[[2-bromo-1,3-tiazol-5-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.82	1'-[[2-amino-4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.83	6-Fluoro-5-metoxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.84	4'-cloro-2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetonitrilo	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
4.85	1'-[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.86	4'-bromo-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.87	1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo	B
4.88	1'-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo	B
4.89	4'-cloro-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.90	4'-cloro-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.91	4'-cloro-1'-[(2-isopropil-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.92	4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[[2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.93	3'-[2-(fluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3' <i>H</i>)-ona	B
4.94	3'-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzonitrilo	B
4.95	1'-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.96	4'-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzonitrilo	B
4.97	1'-(4-isoxazol-5-ilbencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.98	1'-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.99	1'-(4-isoxazol-5-ilbencil)-3-metilespiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.100	1'-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.101	1'-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.102	1'-(piridin-2-ilmetil)-4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
4.103	4'-(4-fenoxifenil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.104	1'-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
4.105	2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo	A

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
4.106	3-[[[(8S)-2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]benzonitrilo	A
4.107	(8S)-1'-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.108	(8S)-1'-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.109	(S)-1'-(2-oxobutil)-3,7-dihidro-2H-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona	A
4.110	1'-[(4-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.111	1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-carbonitrilo	A
4.112	1'-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.113	1'-[2-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.114	(8R)-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.116	(8S)-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.118	1'-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.119	1'-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.120	1'-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.121	1'-[[2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.122	1'-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.124	1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.125	1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
4.126	6-cloro-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
4.129	1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5',6',7',8'-tetrahidroespiro[indol-3,3'-naphtho[2,3-b]furan]-2(1H)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
4.130	1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>g</i>]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5	1'-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.1	7'-cloro-1'-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-5,6-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[benzofuro[6,5- <i>b</i>]furan-3,3'-indolin]-2'-ona	B
5.2	(3 <i>R</i>)-1'-(3-metilbutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
5.3	(3 <i>R</i>)-1'-pentil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
5.4	(3 <i>R</i>)-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.5	(3 <i>R</i>)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
5.6	(3 <i>S</i>)-1'-(piridin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.7	(3 <i>S</i>)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
5.8	3-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1' <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona	B
5.9	1'-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
5.10	1'-[[2-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.11	1'-[[3-(trifluorometil)pirazin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-on	A
5.12	1'-[[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
5.13	1'-[[6-cloropiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
5.14	1'-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.15	1'-[[6-metoxipiridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.16	(8 <i>S</i>)-1'-(pirazin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.17	(8 <i>S</i>)-1'-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.18	(8 <i>S</i>)-1'-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
5.19	6-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[1,4-dioxino[2,3- <i>f</i>]indol-8,3'-indol]-2',7'(1' <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-diona	A
5.20	4'-fluoro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.21	1'-[(2,2-difluorociclopropil)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.22	1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.23	1'-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
5.25	9-fluoro-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
5.26	9-fluoro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.27	9-fluoro-1'-[(5-hidroxipiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
5.28	1'-(piridin-2-ilmetil)-7,8-dihidro-6 <i>H</i> -espiro-[furo[2,3- <i>g</i>]cromeno-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
5.29	1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-7,8-dihidro-6 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>g</i>]cromeno-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.31	1-(piridin-2-ilmetil)espiro[indol-3,3'-thieno[2,3- <i>f</i>][1]benzofuran]-2(1' <i>H</i>)-ona 5,5'-dioxida	A
5.32	1'-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.33	1'-[(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
5.34	6-(2-metoxietoxi)-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.35	5-(2-metoxietoxi)-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.36	1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.37	1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
5.38	6-[(2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]pirimidina-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona	A
6	1'-[(5-Cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
6.1	4'-cloro-1'-[(5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
6.2	5,6-dimetil-1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
6.3	1'-[(3-clorotiofen-2-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
6.4	1'-[[3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
6.5	1'-([4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
6.6	1'-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
6.7	1'-[[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
6.8	1'-([1,3]oxazol[4,5- <i>b</i>]piridin-2-il)metil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.1	1'-[3-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.2	5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]furan-2-carboxilato de metilo	B
7.4	(<i>R</i>)-1'-pencil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
7.5	1'-hexil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
7.6	1'-(2-ciclopropiletil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.7	1'-(2-etoxietil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.8	1'-(4-metoxibutil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.9	1'-(3-metoxipropil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.10	1'-(3-nitrobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.11	1'-(1,3-tiazol-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
7.12	1'-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
7.13	1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
7.14	1'-[[3-piridin-3-ilisoxazol-5-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
7.15	(8 <i>R</i>)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.16	<i>N,N</i> -dimetil-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]bencenosulfonamida	B

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
7.17	1'-[3-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
7.18	1'-[(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.19	1'-(2,3-difluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
7.20	1'-(3,5-difluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
7.21	1'-(4-fluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
7.22	1'-(2-cloro-4-fluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.23	1'-[(1-metil-1 <i>H</i> -benzotriazol-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.24	1'-[(3-trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
7.25	1'-[(2-fluoro-6-trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.26	1'-[(2-fluoro-5-trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.27	1'-[(2-trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
7.28	1'-[2-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
8	1'-[(2 <i>S</i>)-1,4-dioxan-2-ilmetil]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
8.1	7'-cloro-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.2	7'-fluoro-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.3	4'-fluoro-7'-metil-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
8.4	1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
8.5	(8 <i>R</i>)-1'-[(2 <i>R</i>)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.6	(8 <i>R</i>)-1'-[(2 <i>S</i>)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.8	(8 <i>S</i>)-1'-[(2 <i>R</i>)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
8.9	1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :4,5- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.10	1'-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-6,7-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :4,5- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.11	1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>h</i>][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.12	1'-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>h</i>][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.13	1'-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[furo[2,3- <i>h</i>][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
8.14	3-metil-1'-(((R)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-2 <i>H</i> espiro[benzofuro[6,5- <i>d</i>]oxazol-7,3'-indolina]-2,2'(3 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-diona	A
8.15	7'-fluoro-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[benzofuro[5,6- <i>b</i>][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona	A
8.16	7'-fluoro-1'-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-3,7-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[benzofuro[5,6- <i>b</i>][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona	A
8.17	3'-[2-(difluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3' <i>H</i>)-ona	A
8.18	1'-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
8.19	(8 <i>S</i>)-1'-[(5-fluoropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9	3-metil-1'-{[5-(trifluorometil)furano-2-il]metil}espiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
9.1	1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
9.2	1'-{[(2 <i>S</i>)-5-oxopirrolidin-2-il]metil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9.3	1'-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
9.4	1'-(4-piridin-2-ilbencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9.5	1'-(pirimidin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9.6	1'-(pirimidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9.7	1'-(pirazin-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
9.8	1'-[(7-fluoro-1-benzofuran-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-	B

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
	2'(1 <i>H</i>)-ona	
9.9	1'-(piridazin-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
9.10	1'-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
9.11	1'-[3-(benciloxi)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
9.12	1'-[(1-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
9.13	1'-(2 <i>H</i> -benzotriazol-2-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
9.14	2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzoato de metilo	A
9.15	metil 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzoato	B
9.16	metil 4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzoato	A
9.17	1'-[3-(benciloxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
9.18	5-fluoro-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
9.19	6-fluoro-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
9.20	1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
9.21	2-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
9.22	1'-[(5-cloro-1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)metil]-2-metilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzotiazol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
9.23	4-metil-1'-((<i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-4,7-dihidroespiro[benzofuro[5,6- <i>b</i>][1,4]oxazina-8,3'-indolina]-2',3(2 <i>H</i>)-diona	A
9.24	3-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
9.25	3-metil-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
9.26	3-metil-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
9.27	5,6-dimetil-1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
9.28	5,6-dimetil-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
9.29	5-fluoro-6-metoxi-1'-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
9.30	5-fluoro-6-metoxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.31	5,6-difluoro-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.32	5,6-difluoro-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.33	6-metoxi-1'-(piridin-2-ilmetil)-2H-espiro[benzofuran-3,3'-indolin]-2'-ona	A
9.34	6-metoxi-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.35	6-metoxi-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.36	6-metoxi-1'-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.37	1'-[4-(benciloxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.38	1'-[4-(benciloxi)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.39	(8S)-1'-[4-(benciloxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.40	{5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo	A
9.41	3-metil-1'-[2-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.42	3-metil-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.43	1'-[3-(benciloxi)propil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.44	(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo	A
9.45	1'-[[4S]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.46	6-metoxi-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	B
9.47	6-metoxi-2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	B
9.48	6-fluoro-2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	B
9.50	6-fluoro-2'-oxo-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	B
9.51	6-fluoro-2'-oxo-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	A
9.53	3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo	B

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
9.54	1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.55	3-metil-1'-(3-metilbutil)espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.56	3-metil-1'-(pirazin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.57	1'-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.58	2-[(3-metil-2'-oxospiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo	A
9.59	4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo	A
9.60	1'-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.64	5,6-difluoro-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.65	5,6-difluoro-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.66	2-[3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona	B
9.67	1'-[[5-(benciloxi)piridin-2-il]metil]espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.70	(8S)-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.71	6'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona	B
9.72	6'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona	B
9.73	4',6'-dimetoxi-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.74	4',6'-dimetoxi-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
9.75	6-(2-metoxietoxi)-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
9.76	5-(2-metoxietoxi)-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
10	1-(piridazin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11	1'-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.1	1'-[[2-(dimetilamino)-1,3-tiazol-5-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
11.2	1'-[(2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.3	1'-[(2-piperidin-1-il-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.4	1'-[(2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.5	1'-(piperidin-4-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.6	1'-{[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.8	1'-[(1-etilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.10	1'-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.12	ácido 3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico	A
11.13	1'-{4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.14	1'-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.15	1'-[(5-piridin-4-ilfuran-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.16	1'-(4-piridin-3-ilbencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.17	1'-[(2'-fluorobifenil-4-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.18	1'-{2-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.19	4'-cloro-1'-{[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.20	4'-cloro-1'-[(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.21	4'-cloro-1'-{1-[5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.22	1'-{[5-(difluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.23	1'-[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.24	1'-[(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.25	4'-cloro-1'-{[5-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-	B

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
	2'(1 <i>H</i>)-ona	
11.26	1'-{[5-(1-metiletil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
11.27	1'-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
11.28	1'-{3-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
11.29	1'-[4-(5-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
11.30	ácido 2'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzoico	A
11.31	ácido 4'-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzoico	A
11.33	<i>N,N</i> -dimetil-5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]furan-2-carboxamida	B
11.34	1'-(3-hidroxiopropil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
11.35	2'-oxo-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2',5,6-tetrahidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-4'-carbonitrilo	A
11.37	4'-[(dimetilamino)metil]-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
11.38	4'-(pirrolidin-1-ilmetil)-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
11.39	4'-amino-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
11.41	1'-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
11.42	1'-{[4-(1-metiletil)morfolin-2-il]metil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
11.43	1'-metil-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	A
11.44	1'-[4-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
11.45	1'-(3-hidroxi-bencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
11.46	1'-(4-morfolin-4-ilbencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
11.47	6-amino-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1 <i>H</i>)-ona	B
11.48	<i>N</i> -{2'-oxo-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-6-	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
	il}metanosulfonamida	
11.49	6-hidroxi-1'-(3-metilbutil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.50	6-hidroxi-1'-(3-metilbutil)-5-(trifluoroacetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.52	6-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]-1'-{[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil}espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.53	6-hidroxi-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.54	6-(1-metiletoxi)-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.56	6-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona Hidrocloruro de	A
11.58	hidrocloruro de 6-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.60	1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2',5'(1'H,6H)-diona	A
11.61	1'-(pirrolidin-3-ilmetil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.62	N-(1-metiletil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]pirrolidina-1-carboxamida	B
11.63	hidrógeno cloruro de 1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.64	hidrógeno cloruro de (3S)-6-metoxi-5-metil-1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.65	cloruro de (3R)-6-metoxi-5-metil-1'-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona hidrógeno	B
11.62	(3S)-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.67	(3R)-1'-[(2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.68	(3R)-1'-[(2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.69	(3S)-1'-[(2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.70	1'-{[(2S)-1-metil-5-oxopirrolidin-2-il]metil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2-b:5,4-b']difuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.71	1'-[(3-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-	B

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
	ona	
11.72	1'-[[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]espiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.73	N-isopropil-3-[2-(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)etil]piperidina-1-carboxamida	B
11.74	5-[(2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]tiofene-3-carbonitrilo	B
11.75	2-oxo-1',2'-dihidroespiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-7'-carbonitrilo	B
11.77	ácido 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxílico	A
11.78	3'-[[3-bromopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona	A
11.79	3'-[[3-(metilsulfonyl)piridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona	A
11.80	2-[(2'-oxo-2,2',3,3'-tetrahydroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-3'-il)metil]piridina-3-carbonitrilo	A
11.81	(8S)-1'-[[3-(difluorometil)piridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.83	1'-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.84	1'-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.85	6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.86	3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil] ácido benzoico	A
11.87	ácido 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico	A
11.90	1'-[[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.92	1'-[[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.94	N-{3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]fenil}metanosulfonamida	B
11.95	1'-[[1-oxidopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
11.97	hidrobromuro de 1'-[(3-aminopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.98	<i>N</i> -{2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-3-il}metanosulfonamida	B
11.99	hidrocloruro de 1'-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.100	hidrocloruro de 1'-[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.101	hidrocloruro de 1'-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.102	1'-(morfolin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.103	1'-[[4-(1-metiletil)morfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.104	1'-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.106	(8 <i>S</i>)-1'-[[2 <i>S</i>]-4-metilmorfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.107	1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]espiro[furo[3,2-e][2,1,3]benzoxadiazol-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.108	6-cloro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.109	1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-f][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
11.110	1'-[[5-(difluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.111	hidrocloruro de 5,6-difluoro-1'-(piperidin-4-ilmetil)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
11.112	hidrocloruro de 5,6-difluoro-1'-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
12	<i>N</i> -(ciclohexilmetil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	B
12.1	<i>N</i> -(2-metoxietil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	B
12.2	<i>N</i> -hexil- <i>N</i> -metil-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida	B
12.3	<i>N</i> -(2-etilbutil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2'H)-	B

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
	il)metil]benzamida	
12.4	<i>N</i> -(2,4-dimetilfenil)-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.5	3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(2-fenilpropil)benzamida	B
12.6	<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-ciclohexiletil]-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.7	<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-ciclohexiletil]-3-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.8	<i>N</i> -(4-etilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	A
12.9	<i>N</i> -(2-etilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.10	<i>N</i> -(2,4-dimetilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.11	<i>N</i> -(2-metoxifenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.12	<i>N</i> -(2-fluorofenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.13	<i>N</i> -(3-chlorofenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.14	<i>N</i> -(3-fluoro-2-metilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.15	<i>N</i> -heptil-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.16	<i>N</i> -(2-clorobencil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.17	1'-[2-(piperidin-1-ilcarbonil)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
12.18	<i>N</i> -butil-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.19	<i>N</i> -(3-metilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.20	<i>N</i> -(2-fluoro-5-metilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
12.21	<i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.22	<i>N</i> -[2-(4-metoxifenil)etil]-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.23	<i>N</i> -(3-clorobencil)-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.24	<i>N</i> -[2-(4-clorofenil)etil]-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.25	<i>N</i> -(2-metoxifenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	A
12.26	4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -[2-(trifluorometil)fenil]benzamida	B
12.27	4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -fenilbenzamida	A
12.28	<i>N</i> -metil-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.29	<i>N</i> -(2-fluorofenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	A
12.30	4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(2-tiofen-2-iletil)benzamida	B
12.31	4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.32	<i>N</i> -(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-il)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	A
12.33	1'-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)bencil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
12.34	<i>N</i> -(2-etilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.35	<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.36	<i>N</i> -(3-fluorofenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	A
12.37	<i>N</i> -(2,4-dimetilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	A
12.38	4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -(tiofen-2-ilmetil)benzamida	B

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
12.39	<i>N</i> -etil-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.40	<i>N</i> -(2-metoxietil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	A
12.41	<i>N</i> -(2-etoxietil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.42	<i>N</i> -ciclobutil-4-[(2-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1(2 <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.43	4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]- <i>N</i> -1,3-tiazol-2-ilbenzamida	A
12.44	<i>N</i> -(3-fluoro-2-metilfenil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	A
12.45	<i>N</i> -(2-etilbutil)-4-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	A
12.46	2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	A
12.47	<i>N</i> -(4-etilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	A
12.48	<i>N,N</i> -dietil-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	A
12.49	<i>N</i> -(3,3-dimetilbutil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	B
12.50	<i>N</i> -[3-(1-metiletoksi)propil]-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	B
12.51	2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -propilacetamida	B
12.52	<i>N</i> -metil-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)- <i>N</i> -fenilacetamida	B
12.53	<i>N</i> -(2,5-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	A
12.54	<i>N</i> -(2,4-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	B
12.55	<i>N</i> -(2,3-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	B
12.56	<i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-2-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	B
12.57	<i>N</i> -metil-5-[(2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]-2-	B

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
	(trifluorometil)furan-3-carboxamida	
12.58	5-[(2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida	B
12.59	<i>N,N</i> -dimetil-5-[(2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida	B
12.60	4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.61	3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.62	<i>N,N</i> -dimetil-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	B
12.63	<i>N</i> -metil-2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]piridina-3-carboxamida	A
12.64	dihidrocloruro de <i>N</i> -(2-aminoetil)-2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]piridina-3-carboxamida	B
12.65	<i>N</i> -(2-fluorofenil)-4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]benzamida	A
13	5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]furan-2-carboxílico ácido	A
13.1	<i>N,N</i> -dimetil-5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]furan-2-carboxamida	B
13.2	<i>N</i> -metil-5-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]furan-2-carboxamida	B
13.3	2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida	A
13.4	<i>N,N</i> -dimetil-2-[(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida	A
13.5	<i>N</i> -ciclopropil-2-[(2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida	B
13.6	<i>N</i> -(1-metiletil)-2-[(2'-oxospiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)metil]-1,3-oxazol-4-carboxamida	B
13.7	<i>N</i> -(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)acetamida	A
13.11	<i>N</i> -[3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)propil]-2-(trifluorometoxi)benzamida	B
14	1'-[(2 <i>S</i>)-2-hidroxiopropil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
14.1	1'-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
14.2	1'-{(2S)-2-[(4-fluorobencil)oxilpropil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
14.3	1'-[(2S)-2-(piridin-2-ilmetoxi)propil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
14.4	1'-(3-hidroxibutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
14.5	1'-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
15.1	Hidrocloreuro de 1'-{3-[(3-metilbutil)amino]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
15.2	1'-{3-[butil(metil)amino]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona Hidrocloreuro de	B
15.3	hidrocloreuro de 1'-{3-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]propil}-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
15.4	3-[[3-(2'-oxo-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-1'(2' <i>H</i> -il)propil]amino]propanonitrilo Hidrocloreuro de	B
16	4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.1	4'-[(<i>E</i>)-2-(4-fluorofenil)ethenil]-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.2	4'-dibenzo[<i>b</i> , <i>d</i>]tiofen-4-il-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.3	4'-(1-benzotiofen-3-il)-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.4	4'-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.5	4'-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.6	4'-(4-fenoxifenil)-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
16.7	4'-[4-(2-metilpropoxi)fenil]-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
16.8	4'-(4-butoxifenil)-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
16.9	4'-(4-metoxifenil)-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.10	4'-pirimidin-5-il-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.11	4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.12	1'-[[5-cloro-2-tienil]metil]-4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.13	1'-[[5-cloro-2-tienil]metil]-4'-(3-furil)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.14	4'-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.15	1'-metil-4'-(2-oxo-2 <i>H</i> -cromeno-7-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.16	1'-metil-4'-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
16.17	1'-metil-4'-morfolin-4-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
16.18	1'-metil-4'-(2-oxopiridin-1(2 <i>H</i>)-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
16.19	4'-amino-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
16.20	<i>N</i> -(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclobutanecarboxamida	A
16.21	<i>N</i> -(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)-2-(trifluorometil)benzamida	A
16.22	<i>N</i> -(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)metanosulfonamida	A
16.23	<i>N</i> -(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclohexanocarboxamida	A
16.24	<i>N</i> -(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclopentanocarboxamida	A
16.25	<i>N</i> -(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)acetamida	A
16.26	<i>N</i> -(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclopropanocarboxamida	A
16.27	<i>N</i> -(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)benzamida	B

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
16.28	2-metoxi- <i>N</i> -(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)acetamida	A
16.29	<i>N</i> -(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)propanamida	A
16.30	<i>N</i> -(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)pentanamida	A
16.31	2,2-dimetil- <i>N</i> -(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)propanamida	A
16.32	<i>N</i> -(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)hexanamida	A
16.33	<i>N</i> -(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)heptanamida	B
16.34	2-(2-metoxietoxi)- <i>N</i> -(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)acetamida	A
16.35	1-hexil-3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)urea	B
16.36	1-ciclopentil-3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)urea	A
16.37	1-ciclohexil-3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)urea	A
16.38	<i>N</i> -ciclohexil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida	A
16.39	<i>N</i> -ciclopentil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida	A
16.41	1'-metil-4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
16.42	1'-metil-2'-oxo- <i>N</i> -pentil-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida	A
16.43	<i>N</i> -(2-metoxietil)-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida	A
16.44	<i>N</i> -(4-fluorobencil)-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida	A
16.45	<i>N</i> -hexil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida	B
16.46	1'-metil-2'-oxo- <i>N</i> -(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-	A

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
	indol]-4'-carboxamida	
16.47	<i>N</i> -(4-fluorofenil)-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida	A
16.50	4'-amino-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
16.51	4'-hidroxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
16.52	4'-hidroxi-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
16.53	1'-metil-4'-(piridin-2-iloxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.54	4'-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
16.55	1'-metil-4'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.56	1'-metil-4'-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.57	4'-(benciloxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.58	1'-metil-4'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metoxi]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.59	4'-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[benzofuro[5,6- <i>b</i>][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona	B
16.60	4'-(4-metoxifenil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[benzofuro[5,6- <i>b</i>][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona	B
16.61	(7 <i>S</i>)-4'-furan-3-il-1'-metilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.62	(7 <i>R</i>)-4'-furan-3-il-1'-metilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.63	(7 <i>R</i>)-4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.64	(7 <i>S</i>)-4'-bromo-1'-metilespiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.65	(7 <i>S</i>)-4'-furan-3-ilspiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.66	(7 <i>R</i>)-4'-furan-3-ilspiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.67	1'-metil-4'-(1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.68	4'-furan-3-il-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.69	1'-metil-4'-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
16.70	1'-metil-4'-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
16.71	1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carbonitrilo	A
16.73	1'-metil-4'-(tetrahydrofurano-3-il)espiro[furo[2,3- <i>f</i>][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.74	1'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
16.75	4'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.77	<i>N</i> -ciclobutil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida	A
16.78	<i>N,N</i> ,1'-trimetil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida	A
16.79	4'-(3-metoxifenoxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.80	1'-metil-4-fenoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.81	1'-metil-4'-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.82	4'-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
16.83	4'-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.84	4'-(4-metoxifenoxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.85	1'-metil-4-(piridina-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.86	1'-metil-4-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.87	4'-(4-fluorofenoxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
16.88	1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-5-(6-metoxipiridin-3-il)espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
17	1'-(4-hidroxi-bencil)-5,6-dihidroespiro[benzo[1,2- <i>b</i> :5,4- <i>b'</i>]difuran-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
17.1	1'-(4-hidroxi-bencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
17.2	1'-(3-hidroxi-propil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
18	2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3- <i>g</i>][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-carboxilato de etilo	A

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
18.1	4'-bromo-2'-oxospiro[furo[2,3-f][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo	B
18.2	2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo	A
19	1'-{[(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,5a <i>S</i> ,8a <i>S</i> ,8b <i>R</i>)-2,2,7,7-tetrametil-tetrahydro-3a <i>H</i> -bis[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i> :4',5'- <i>d</i>]piran-5-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
20	6-deoxi-6-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2' <i>H</i>)-il)- <i>D</i> -galactopiranososa	A
21	1'-ciclopropil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
22	1'-acetil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
23	1'-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
24	4'-acetil-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
25	1'-metil-4'-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
26	4'-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
27	4'-(5-hidroxi-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
28	1'-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
29.1	hidrocloruro de 1'-[4-(3-amino-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)encil]-3-metilespiro[furo[3,2-f][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
29.2	hidrocloruro de 1'-[4-(3-amino-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
30	1'-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)encil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
31	2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-5'-carboxamida	A
32	1'-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B
32.1	1'-{[6-(dimetilamino)piridin-3-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
32.2	1'-{[6-(dimetilamino)piridin-2-il]metil}-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	B

ES 2 546 302 T3

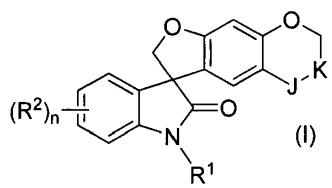
Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
33.2	Hidrocloreto de 5,6-difluoro-1'-{4-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]bencil}espiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
33.3	1'-[(5-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
33.4	1'-[[5-(dimetilamino)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
34	1'-[(6-aminopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
35	1'-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
35.1	1'-[(2-hidroxipirimidin-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
36	1'-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
37	1'-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
38	<i>N</i> -hidroxi- <i>N</i> -{5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridin-2-il}imidoformamida	A
39	1'-([1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]piridin-6-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
41	6-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-2-carbonitrilo	A
42	6-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-2-carboxamida	B
44	3-amino-1'-(4-metoxibencil)espiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
44.1	3-amino-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
44.2	3-amino-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	A
44.3	3-amino-1'-[2-(trifluorometil)bencil]espiro[furo[3,2- <i>f</i>][1,2]bencisoxazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B
45	6-hidroxi-2'-oxo-1'-[(2 <i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	A
45.1	6-hidroxi-2'-oxo-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-1',2'-dihidroespiro[1-benzofuran-3,3'-indol]-5-carbonitrilo	A
46	1'-[2-(trifluorometil)bencil]-1 <i>H</i> -espiro[furo[3,2- <i>f</i>]indazol-5,3'-indol]-2'(1'H)-ona	B

ES 2 546 302 T3

Ej. No.	Nombre del compuesto	% de inhibición de CYP3A4
46.1	1'-(piridin-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -espiro[furo[3,2- <i>f</i>]indazol-5,3'-indol]-2'(1' <i>H</i>)-ona	A
46.2	1'-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,6-dihidroespiro[furo[3,2- <i>f</i>]indazol-5,3'-indolin]-2'-ona	B

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en el cual: n es 1 ó 2;

- 5 uno de J y K es -CH₂- y el otro es -O-;
o ambos J y K son cada uno -CH₂-;

R¹ es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, carboximetilo, (3-carboxi)bencilo, (3-metilsulfonilamino)bencilo, [(3-metilsulfonilamino)piridin-2-il]metilo, [(3-carboxi)piridin-2-il]metilo, [(etoxi)carbonil]metilo, 2-ciclopropiletilo, 1,3-tiazol-5-ilmetilo, 3-metoxipropilo, (6-metilpiridin-2-il)metilo, piridin-3-ilmetilo, [3-(ciano)piridina-2-il]metilo, [3-(difluorometil)piridin-2-il]metilo, 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencilo, 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencilo, [5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metilo, [5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metilo, [4-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo, (4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metilo, pirazin-2-ilmetilo, pirimidin-2-ilmetilo, (1-metil-1*H*-benzotriazol-5-il)metilo, [2-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-5-il]metilo, [6-(dimetilamino)piridin-3-il]metilo, [6-(dimetilamino)piridin-2-il]metilo, [6-(difenilmetilidano)amino]piridin-2-il]metilo, (5-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metilo, [5-(dimetilamino)piridin-2-il]metilo, (6-aminopiridin-2-il)metilo, (6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metilo, (2-hidroxipirimidin-5-il)metilo, (1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metilo, (6-aminopiridin-3-il)metilo, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilmetilo, (5-hidroxipiridin-2-il)metilo, (5-bromopiridin-2-il)metilo, hidrazinocarbonilmetilo, [6-deoxi-*D*-galactopiranosas]-6-ilo, (6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metilo, [3-(metilsulfonil)piridin-2-il]metilo, (4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metilo, (3-bromopiridin-2-il)metilo, [(2-imidoformamido)piridina-5-il]metilo, (6-cianopiridin-2-il)metilo, (6-aminocarbonilpiridin-2-il)metilo, difenilmetilo, 4-metoxibencilo, 2-(fluorometil)bencilo, 2-etoxietilo, 4-fluorofenilo, (2-fluorofenilaminocarbonil)metilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 4-isoxazol-5-ilbencilo, 3-(benciloxi)propilo, (2*S*)-2,3-dihidroxipropilo, 4-metoxibutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 3-nitrobencilo, [3-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo, [5-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo, [(terc-butoxicarbonilamino)piridin-2-il]metilo, (3-(trifluorometil)piridin-2-il)metilo, (5-(trifluorometil)furan-2-il)metilo, tetrahidrofurano-2-ilmetilo, 3-metilbutilo, cianometilo, 4-hidroxibencilo, 3-cianobencilo, 4-fluoro-3-metoxibencilo, 4-cianobencilo, [6-(trifluorometil)piridin-3-il]metilo, [4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metilo, (3-fluoropiridin-2-il)metilo, (4-fluoropiridin-2-il)metilo, (5-fluoropiridin-3-il)metilo, (5-fluoropiridin-2-il)metilo, (3-cloropiridin-2-il)metilo, (3,5-difluoropiridin-2-il)metilo, (3-piridin-3-ilisoxazol-5-il)metilo, (2,2-difluorociclopropil)metilo, 2-oxobutilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetilo, 1,3-benzotiazol-2-ilmetilo, (1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)metilo, [2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]metilo, terc-butoxicarbonilo, [1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metilo, (2-metoxipirimidin-5-il)metilo, (6-metoxipiridin-3-il)metilo, (1-oxidopiridin-2-il)metilo, (3-aminopiridin-2-il)metilo, piperidin-4-ilmetilo, [1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metilo, (1-metilpiperidin-4-il)metilo, morfolin-2-ilmetilo, [4-(1-metiletil)morfolin-2-il]metilo, (4-metilmorfolin-2-il)metilo, (2*S*)-morfolin-2-ilmetilo, [(2*S*)-4-metilmorfolin-2-il]metilo, [5-(difluorometil)furan-2-il]metilo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo, tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetilo, (5-cloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metilo, (6-cloropiridin-2-il)metilo, (4,6-dimetoxipirimidin-2-il)metilo, [(3-metilaminocarbonil)piridin-2-il]metilo, 1-[2-(aminoetil)aminocarbonilpiridin-3-il]metilo, piridin-2-ilmetilo, (2*R*)-1,4-dioxan-2-ilmetilo, 1,4-dioxan-2-ilmetilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,5-dimetoxibencilo, 3-hidroxipropilo, 3-ftalimidopropilo, 3-aminobencilo, (3-aminocarbonil)bencilo, (4-aminocarbonil)bencilo, (3-*N,N*-dimetilaminocarbonil)bencilo, 4-(benciloxi)benzy, 4-fluorobencilo, 2,3-difluorobencilo, 3,5-difluorobencilo, 2-cloro-4-fluorobencilo, [3-(2-fluorofenil)aminocarbonil]bencilo, 3-(metoxicarbonil)bencilo, 4-(metoxicarbonil)bencilo, 4-(etoxicarbonil)bencilo, 3-(dimetilamino-sulfonil)bencilo, 3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencilo, 4-(3-amino-1*H*-pirazol-5-il)bencilo, 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencilo, 3-(morfolin-4-il-sulfonil)bencilo, 2-(difluorometil)bencilo, (3-trifluorometoxi)bencilo, (2-fluoro-6-trifluorometil)bencilo, (2-fluoro-5-trifluorometil)bencilo, (2-trifluorometoxi)bencilo, 3-(amino(hidroxiimino)metil)bencilo, 2-amino-2-(hidroxiimino)etilo, (6-(*N'*-hidroxiformimidamido)piridin-3-il)metilo, 2-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etilo, (4-bencilmorfolin-2-il)metilo, [(2*S*)-4-bencilmorfolin-2-il]metilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilo, [5-(trifluorometil)furan-2-il]metilo, 3-(trifluorometil)bencilo, [3-(trifluorometil)pirazin-2-il]metilo, [4-(trifluorometil)piridin-3-il]metilo, (5-metoxicarbonilfuran-2-il)metilo, 5-carboxifuran-2-ilmetilo, 5-(dimetilaminocarbonil)furan-2-ilmetilo, [2-(trifluorometil)piridin-3-il]metilo, metilcarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o [(3*aR*,5*R*,5*aS*,8*aS*,8*bR*)-2,2,7,7-tetrametil-tetrahidro-3*aH*-bis[1,3]dioxolo[4,5-*b*:4',5'-*d'*]piran-5-il]metilo;

50 cada R² es independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, (hexanilaminocarbonil)amino, (ciclopentilaminocarbonil)amino, bencilamino, (ciclohexilaminocarbonil)amino, metilsulfonilamino, (metil)carbonilamino, *N,N*-dimetilaminocarbonilo, (etil)carbonilamino, (butil)carbonilamino, (terc-butil)carbonilamino, (pentanil)carbonilamino, (hexanil)carbonilamino, (metoximetil)carbonilamino, (ciclobutil)carbonilamino, [2-metoxi(etoximetil)]carbonilamino, (metilsulfonil)amino, (2-trifluorometilfenil)carbonilamino, (ciclohexanil)carbonilamino, (ciclopentanil)carbonilamino, (ciclopropanil)carbonilamino, (fenil)carbonilamino, bromo,

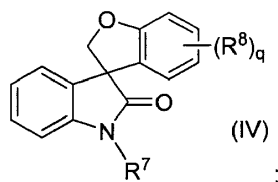
5 ciano, fluoro, metilo, metoxi, hidroxycarbonilo, metilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, (2-metoxietil)aminocarbonilo, (ciclopropil)aminocarbonilo, pentilaminocarbonilo, (ciclobutil)aminocarbonilo, (ciclopentil)aminocarbonilo, hexanilaminocarbonilo, (ciclohexil)aminocarbonilo, (4-fluorofenil)aminocarbonilo, (4-fluorobencil)aminocarbonilo, (piridin-2-ilmetil)aminocarbonilo, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, [3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxilo, quinolinilo, fenoxicarbonilo, 2-oxocromenoilo, 2-oxopirrolidinilo, morfolinilo, 2-oxopiridinilo, benciloxilo, [3-(trifluorometil)piridin-2-il]metoxi, piridina-2-ilmetoxi, piridin-2-iloxi, 4-(trifluorometil)fenoxi, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-amino-1,3-tiazol-4-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo, furan-3-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo, 1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo, 5-hidroxi-1*H*-pirazol-3-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, (6-metoxipiridin-3-il)oxi, 1,3-benzodioxol-5-iloxi, 4-fluorobenciloxi, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, fenoxi, 3-metoxifenoxi, 4-metoxifenoxi, 3-morfolin-4-ilfenoxi, 4-fluorofenoxi, 4-metoxifenilo o 4-fenoxifenilo;

10 o dos R² adyacentes, junto con los carbonos adyacentes al que están unidos, de un anillo tiazolilo fusionado, un anillo piridilo fusionado o un anillo dioxinilo fusionado;

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de estos o mezclas de estos;

15 o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos, donde el profármaco se selecciona de derivados de acetato, formato y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en el compuesto.

2. El compuesto de fórmula (IV):



en el cual:

20 q es 2 o 3;

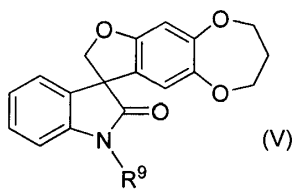
R⁷ es hidrógeno, (5-cloro-2-tienil)metilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, difenilmetilo, 4-metoxibencilo, 3-metilbutilo, bencilo, 4-bromobencilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetilo, 2-(trifluorometil)bencilo, [3-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo, [5-(benciloxi)piridin-2-il]metilo, piperidin-4-ilmetilo, (1-metilpiperidin-4-il)metilo, (5-hidroxipiridin-2-il)metilo, [5-(trifluorometil)furan-2-il]metilo, (2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo, tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetilo, [1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metilo, 4-[(3*R*)-pirrolidin-3-ilamino]bencilo o (4-metilpiperazin-1-il)metilo; y

30 dos grupos R⁸, junto con los carbonos adyacentes al que están unidos, de un anillo dioxinilo fusionado, un anillo tetrahidropiraniilo fusionado, un anillo 2,3-dihidropirazinilo fusionado o un anillo pirazinilo fusionado, y el otro grupos R⁸, si están presentes, son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, bromo, cloro, ciano, fluoro, metilo, trifluoroacetilo, metoxi, 1-metiletoxi, 2-metoxietoxi, benciloxi, 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-3-iloxi, amino, sulfonilamino, metilsulfonilamino, [(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]amino, 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, amino(hidroxiimino)metilo o (pirrolidin-3-il)amino;

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de estos o mezclas de estos;

35 o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos, donde el profármaco se selecciona de derivados de acetato, formato y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en el compuesto.

3. Un compuesto de fórmula (V):



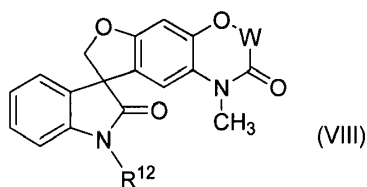
en el cual:

40 R⁹ es hidrógeno, difenilmetilo, [5-(trifluorometil)furan-2-il]metilo, (2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, (2*R*)-1,4-dioxan-2-ilmetilo, o (2*S*)-1,4-dioxan-2-ilmetilo;

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de estos o mezclas de estos;

o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos, donde el profármaco se selecciona de derivados de acetato, formato y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en el compuesto.

- 5 4. Un compuesto de fórmula (VIII):



en el cual:

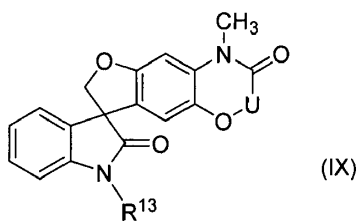
W es un enlace directo o -CH₂-; y

R¹² es hidrógeno, difenilmetilo, o (2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetilo;

- 10 como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de estos o mezclas de estos;

o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos, donde el profármaco se selecciona de derivados de acetato, formato y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en el compuesto.

5. Un compuesto de fórmula (IX):



- 15

en el cual:

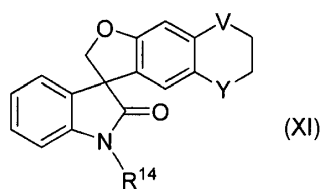
U es un enlace directo o -CH₂-; y

R¹³ es hidrógeno, difenilmetilo, [5-(trifluorometil)furano-2-il]metilo, o (2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetilo;

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de estos o mezclas de estos;

- 20 o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos, donde el profármaco se selecciona de derivados de acetato, formato y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en el compuesto.

6. Un compuesto de fórmula (XI):



- 25 en el cual:

V es -O-, o -N(CH₃)- y es -N(CH₃)- o -CH₂-;

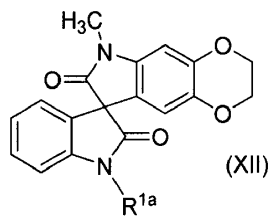
or V es -N(CH₃)- o -CH₂- y es -O-, o -N(CH₃)-; y

R¹⁴ es hidrógeno, [5-(trifluorometil)furano-2-il]metilo, piridin-2-ilmetilo, [3-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo o (2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetilo;

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de estos o mezclas de estos;

o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos, donde el profármaco se selecciona de derivados de acetato, formato y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en el compuesto.

- 5 7. Un compuesto de fórmula (XII):



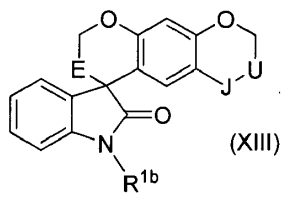
en el cual:

R^{1a} es hidrógeno o (piridin-2-il)metilo;

como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de estos o mezclas de estos;

- 10 o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos, donde el profármaco se selecciona de derivados de acetato, formato y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en el compuesto.

8. Un compuesto de fórmula (XIII):



- 15 en el cual:

E es -O- o -CH₂-;

J es -O- o -CH₂-;

U es -CH₂-; y

R^{1b} es hidrógeno, [3-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo, difenilmetilo, o [5-(trifluorometil)furan-2-il]metilo;

- 20 como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de estos o mezclas de estos;

o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de estos, donde el profármaco se selecciona de derivados de acetato, formato y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en el compuesto.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que se selecciona de:

- 25 1'-metil-2'-oxo-N-pentil-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;

1'-(difenilmetil)-4',6'-dimetoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

(8R)-1'-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

1'-(piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- 30 (R)-3,7-dihidro-2H-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona;

(S)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

(8S)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- (8S)-1'-[(5-hidroxipiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[(5-bromopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6'-isopentil-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-b][1,4]dioxina-8,8'-tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'*H*)-ona;
- 5 6-((5-(trifluorometil)furan-2-il)metil)-2,3,3',7'-tetrahidro-2'*H*-espiro[[1,4]dioxino[2,3-f]indol-8,8'-benzofuro[5,6-b][1,4]dioxin]-7(6*H*)-ona;
 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(3-metilbutil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 10 1'-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(5-cloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(5-cloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona
 hidrocioruro de;
 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 15 hidrocioruro de 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(2*S*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(3,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 20 1'-(3,5-dimetoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (*R*)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (*S*)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (*S*)-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 25 1'-[3-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxilato de metilo;
 1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (8*R*)-1'-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (8*S*)-1'-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 30 (8*S*)-1'-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 ácido 5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxílico;
N,N-dimetil-5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]furan-2-carboxamida;
- (8*S*)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 35 (8*S*)-1'-[(5-hidroxipiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(difenilmetil)-7'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4'-bromo-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

- 4'-bromo-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 1'-(difenilmetil)-4'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 1'-(4-fluorofenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 1'-(difenilmetil)-4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 5 1'-(difenilmetil)-4'-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 5'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-5'-carbonitrilo;
 5'-bromo-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 1'-(difenilmetil)-5'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 10 fenil 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxilato;
 4',5'-dimetoxi-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 4',7'-dimetoxi-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 6-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,2',3,3'-tetrahidroespiro[1,4-dioxino[2,3-f]indol-8,8'-furo[2,3-g][1,4]benzodioxin]-7(6H)-ona
 15 6'-(4-metoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6H)-ona;
 7'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 4'-bromo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 4'-fluoro-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 20 4'-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 5'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6H)-ona;
 4',6'-dimetoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 3'-[2-(fluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3H)-ona;
 25 3'-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2H)-il)metil]benzonitrilo;
 1'-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 4'-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2H)-il)metil]benzonitrilo;
 1'-(4-isoxazol-5-ilbencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 1'-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 30 1'-[[5-fluoropiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 1'-[[3-fluoropiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 1'-(piridin-2-ilmetil)-4'-quinolin-3-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 4'-(4-fenoxifenil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 1'-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 35 3'-[(8S)-2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2H)-il]metil]benzonitrilo;
 (8S)-1'-[(5-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;
 (8S)-1'-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1H)-ona;

- (S)-1'-(2-oxobutil)-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indol]-2'-ona;
 1'-[(4-fluoropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[2-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 5 (8*R*)-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 5'-metil-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (8*S*)-1'-[2-(trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4'-bromo-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 10 1'-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[2-(1-metiletil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 15 4'-[[2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
 1'-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[2-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[3-(trifluorometil)pirazin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 20 1'-[[4-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[6-cloropiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[2-metoxipirimidin-5-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[6-metoxipiridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (8*S*)-1'-(pirazin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 25 (8*S*)-1'-[[2-metoxipirimidin-5-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (8*S*)-1'-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4'-fluoro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[2,2-difluorociclopropil]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 30 1'-[[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il]acetonitrilo;
 2'-[[2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il]metil]piridina-3-carboxilato de etilo;
 1'-(pirimidin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-[[4,6-dimetoxipirimidin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 35 (S)-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 (R)-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-hexil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

- 1'-(2-ciclopropiletil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(2-etoxietil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(4-metoxibutil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(3-metoxipropil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5 1'-(3-nitrobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(1,3-tiazol-5-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[3-piridin-3-ilisoxazol-5-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 10 (8R)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,3]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- N,N*-dimetil-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'-(2'H)-il)metil]bencenosulfonamida;
- 1'-[3-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[4-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(2,3-difluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 15 1'-(3,5-difluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(4-fluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-(2-cloro-4-fluorobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[1-metil-1*H*-benzotriazol-5-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[[3-trifluorometoxi]bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 20 1'-[(2-fluoro-6-trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(2-fluoro-5-trifluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[(2-trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[2-(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-2-il)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 7'-fluoro-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona;
- 25 7'-fluoro-1'-[(3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil]-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona;
- 3'-[2-(difluorometil)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona;
- 1'-[[5-fluoropiridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- (8S)-1'-[[5-fluoropiridin-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 1'-[4-(benciloxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 30 (8S)-1'-[4-(benciloxi)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- {5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridin-2-il}carbamato de terciobutilo;
- 1-[3-(benciloxi)propil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- (2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato de etilo;
- 35 1'-[[4*S*]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 4'-bromo-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo;

- 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de metilo;
 1'-[(4-bencilmorfolin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 (8S)-1'-[(2S)-4-bencilmorfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoato de etilo;
- 5 2-[3-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona;
 2-[3-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)propil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona;
 (8S)-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona;
 6'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,8'-[1,3]tiazolo[5,4-e]indol]-7'(6'H)-ona;
- 10 4',6'-dimetoxi-1'-[2-(2-metoxietoxi)etil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4',6'-dimetoxi-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 ácido (2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético;
 ácido 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxílico;
 3'-[(3-bromopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona;
- 15 3'-[[3-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil]2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-2'(3'H)-ona;
 2-[(2'-oxo-2,2',3,3'-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,1'-inden]-3'-il)metil]piridina-3-carbonitrilo;
 (8S)-1'-[[3-(difluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
N-hidroxi-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]bencenocarboximidamida;
- 20 1'-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil] ácido benzoico;
 ácido 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzoico;
N-hidroxi-2-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)etanimidamida;
- 25 1'-[[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 2-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetohidrazida;
 1'-[[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(3-aminobencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
N-[3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]fenil]metanosulfonamida;
- 30 1'-[(1-oxidopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 ácido 2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-3-carboxílico;
 hidrobromuro de 1'-[(3-aminopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
N-[2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-3-il]metanosulfonamida;
 hidrocloreuro de 1'-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 35 hidrocloreuro de 1'-[[1-(1-metiletil)piperidin-4-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 hidrocloreuro de 1'-[[1-(1-metilpiperidin-4-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- 1'-(morfolin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[[4-(1-metiletil)morfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 (8S)-1'-[(2S)-morfolin-2-ilmetil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 5 (8S)-1'-[[2S)-4-metilmorfolin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[[5-(difluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
N,N-dimetil-3-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
 10 *N*-metil-2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-3-carboxamida;
 diidrocloruro de *N*-(2-aminoetil)-2-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]piridina-3-carboxamida;
N-(2-fluorofenil)-4-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]benzamida;
N-(2-fluorofenil)-2-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetamida;
 15 1'-metil-4'-(2-oxo-2*H*-cromeno-7-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-metil-4'-(2-oxopirrolidin-1-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-metil-4'-morfolin-4-il-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-metil-4'-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4'-amino-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 20 *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclobutanecarboxamida;
N-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)-2-(trifluorometil)benzamida;
N-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)metanosulfonamida;
N-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclohexanocarboxamida;
N-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclopentanocarboxamida;
 25 *N*-(1'-mety)-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)acetamida;
N-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)ciclopropanocarboxamida;
N-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)benzamida;
 2-metoxi-*N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)acetamida;
N-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)propanamida;
 30 *N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)pentanamida;
 2,2-dimetil-*N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)propanamida;
N-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)hexanamida;
N-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)heptanamida;
 2-(2-metoxietoxi)-*N*-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)acetamida;
 35 1-hexil-3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)urea;
 1-ciclopentil-3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)urea;
 1-ciclohexil-3-(1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetraidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-il)urea;

- N*-ciclohexil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
N-ciclopentil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
N-ciclopropil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
1'-metil-4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 5 *N*-(2-metoxietil)-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
N-(4-fluorobencil)-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
N-hexil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
1'-metil-2'-oxo-*N*-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
N-(4-fluorofenil)-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
- 10 4'-amino-1'-pentil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
4'-(bencilamino)-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
4'-amino-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
4'-hidroxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 15 4'-hidroxi-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
1'-metil-4'-(piridin-2-iloxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona
4'-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
1'-metil-4'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
1'-metil-4'-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 20 4'-(benciloxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
1'-metil-4'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metoxi]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
4'-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona;
4'-(4-metoxifenil)-1'-(piridin-2-ilmetil)-3,7-dihidro-2*H*-espiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]dioxina-8,3'-indolin]-2'-ona;
- 25 1'-metil-4'-(1*H*-pirazol-3-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
4'-furan-3-il-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
1'-metil-4'-(1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
1'-metil-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carbonitrilo;
- 30 1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
1'-metil-4'-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
4'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
N,1'-dimetil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
N-ciclobutil-1'-metil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
- 35 *N*,*N*,1'-trimetil-2'-oxo-1',2,2',3-tetrahydroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-4'-carboxamida;
4'-(3-metoxifenoxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
1'-metil-4-fenoxi-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

- 1'-metil-4'-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4'-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4'-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4'-(4-metoxifenoxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 5 1'-metil-4-(piridina-2-ilmetoxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-metil-4-(4-fluorobenciloxi)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4'-(4-fluorofenoxi)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(4-hidroxibencil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-(3-hidroxipropil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 10 2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-carboxilato de etilo;
 2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo;
 1'-[(3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetrametil-tetrahidro-3aH-bis[1,3]dioxolo[4,5-b:4',5'-d]piran-5-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 6-deoxi-6-(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'H)-il)-D-galactopiranososa;
- 15 1'-ciclopropil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-acetil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4'-acetil-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-metil-4'-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 20 4'-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 4'-(5-hidroxil-1H-pirazol-3-il)-1'-metil-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 hidrocloreto de 1'-[4-(3-amino-1H-pirazol-5-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 25 1'-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 2'-oxo-1'-(piridin-2-ilmetil)-1',2,2',3-tetrahidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-5'-carboxamida;
 1'-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[(6-(dimetilamino)piridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[(6-(dimetilamino)piridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 30 1'-[6-[(difenilmetilidano)amino]piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona ;
 1'-[(5-morfolin-4-ilpiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[(5-(dimetilamino)piridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[(6-aminopiridin-2-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
- 35 1'-[(2-hidroxipirimidin-5-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;
 1'-[(6-aminopiridin-3-il)metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-g][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'H)-ona;

- N'*-hidroxi-*N*-{5-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piridin-2-il}imidoformamida;
- 1'-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[(2*S*)-2,3-dihidroxiopropil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 5 6-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piridina-2-carbonitrilo;
- 6-[(2'-oxo-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-1'(2'*H*)-il)metil]piridina-2-carboxamida;
- 1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-4*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,3]benzodioxina-6,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(difenilmetil)-6,7-dihidro-5*H*-espiro[furo[3,2-*g*]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 6,7-dihidro-5*H*-espiro[furo[3,2-*g*]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 10 1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-6,7-dihidro-5*H*-espiro[furo[3,2-*g*]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[furo[2,3-*g*]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*f*][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 6-cloro-1'-(difenilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(difenilmetil)-9-fluoro-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 15 1-(difenilmetil)-7,8-dihidro-6*H*-espiro[furo[2,3-*g*]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(difenilmetil)espiro[furo[2,3-*g*]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*f*][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- spiro[furo[2,3-*g*]quinoxalina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 20 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*f*][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*f*][1,4]benzodioxina-7,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 9-fluoro-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 7,8-dihidro-6*H*-espiro[furo[2,3-*g*]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 25 6-cloro-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 6-cloro-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 9-fluoro-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidro-espiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 9-fluoro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 30 9-fluoro-1'-[[5-hidroxipiridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzodioxina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 6-cloro-1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-2,3-dihidroespiro[furo[3,2-*f*][1,4]benzodioxina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-(difenilmetil)-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 35 1'-(piridin-2-ilmetil)-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
- 1'-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;

- 1'-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*h*][1,5]benzodioxepina-9,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(difenilmetil)-1-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'*H*,1'*H*)-diona;
 1-metilespiro[furo[3,2-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'*H*,1'*H*)-diona;
 1-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]espiro[furo[3,2-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'*H*,1'*H*)-diona;
 5 1'-(difenilmetil)-1-metil-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona;
 1-metil-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona;
 1-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona;
 1'-(difenilmetil)-3-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona;
 3-metilespiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona;
 10 3-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzoxazol-7,3'-indol]-2,2'(1'*H*,3*H*)-diona;
 3-metil-1'-(((*R*)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-2*H*-espiro[benzofuro[6,5-*d*]oxazol-7,3'-indolina]-2,2'(3*H*,6*H*)-diona;
 4-metil-4,7-dihidroespiro[benzofuro[5,6-*b*][1,4]oxazina-8,3'-indolina]-2',3(2*H*)-diona;
 4-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2*H*-espiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2',3(1'*H*,4*H*)-diona;
 1-metil-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2,3-dihidro-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona
 15 hidrocloruro de;
 hidrocloruro de 1-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-2,3-dihidro-1*H*-espiro[furo[3,2-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 4-metil-1'-[(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetil]-3,4-dihidro-2*H*-espiro[furo[2,3-*g*][1,4]benzoxazina-8,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 1'-(piridin-2-ilmetil)-7,8-dihidro-6*H*-espiro-[furo[2,3-*g*]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 20 1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-7,8-dihidro-6*H*-espiro[furo[2,3-*g*]cromeno-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona;
 6-metil-1'-(piridin-2-ilmetil)-2,3-dihidroespiro[1,4-dioxino[2,3-*f*]indol-8,3'-indol]-2',7(1'*H*,6*H*)-diona;
 6-metil-2,3-dihidroespiro[1,4-dioxino[2,3-*f*]indol-8,3'-indol]-2',7(1'*H*,6*H*)-diona; o
 1'-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-7,8-dihirdospiro[1,4-dioxino[2,3-*g*][1,3]benzodioxina-4,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona.
- 25 **10.** Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos; o como una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, en la cual el profármaco se selecciona de derivados de acetato, formiato y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en el compuesto.
- 30 **11.** Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos; o como una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este, para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o una afección en un mamífero seleccionada del grupo que consiste de dolor, depresión, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias y enfermedades psiquiátricas, y combinaciones de las mismas, en el cual el compuesto se administra al mamífero que lo necesita en una cantidad terapéuticamente eficaz y en el cual el profármaco se selecciona de derivados de acetato, formiato y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en el compuesto.
- 35 **12.** El compuesto para uso de la Reivindicación 11, en el cual la enfermedad o dolencia se selecciona del grupo que consiste de dolor neuropático, el dolor inflamatorio, el dolor visceral, el dolor oncológico, el dolor de la quimioterapia, el dolor de trauma, el dolor quirúrgico, el dolor post-quirúrgico, el dolor de parto, el dolor de parto, vejiga neurogénica, colitis ulcerosa, el dolor crónico, el dolor persistente, el dolor mediado periféricamente, el dolor dental, el dolor mediado centralmente, el dolor de cabeza crónico, el dolor de cabeza migráñico, el dolor de cabeza sinusal, el dolor de cabeza tensional, el dolor del miembro fantasma, la lesión del nervio periférico, y combinaciones de estos; o del grupo que consiste de dolor asociado con la neuropatía tratamiento del VIH, el VIH inducido, la neuralgia del trigémino, la neuralgia post-herpética, la eudinia, la sensibilidad al calor, tosarcooidosis, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad de Crohn, el dolor asociado con la esclerosis múltiple (MS), la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la neuropatía diabética, la neuropatía periférica, la artritis, la artritis reumatoide, la osteoartritis, la aterosclerosis, la distonía paroxística, la miastenia síndromes, la miotonía, la hipertermia maligna, fibrosis quística, el pseudoaldosteronismo, rbdomiólisis, el hipotiroidismo, la depresión bipolar, ansiedad, esquizofrenia, las

enfermedades relacionadas con la toxina del canal de sodio, la eritemalgia familiar, la eritemalgia primaria, el dolor rectal familiar, el cáncer, la epilepsia, las convulsiones parciales y generales tónicas, el síndrome de piernas inquietas, las arritmias, la fibromialgia, la neuroprotección en condiciones isquémicas causadas por un accidente cerebrovascular o traumatismo neural, las taquiarritmias, la fibrilación auricular y la fibrilación ventricular.

5 **13.** Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos; o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este para su uso en el tratamiento del dolor en un mamífero mediante la inhibición del flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente del voltaje en el mamífero, en el cual el compuesto se administra al mamífero que lo necesita en una cantidad terapéuticamente eficaz y en el cual el profármaco se selecciona de derivados de acetato, formiato y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en el compuesto.

10 **14.** Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos; o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este para su uso en la disminución de flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente del voltaje en una célula en un mamífero, en el cual el compuesto se administra al mamífero que lo necesita en una cantidad terapéuticamente eficaz y en el cual el profármaco se selecciona de derivados de acetato, formiato y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en el compuesto.

15 **15.** Un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, como un estereoisómero, enantiómero, tautómero de este o mezclas de estos; o una sal, un solvato o un profármaco farmacéuticamente aceptables de este para su uso en el tratamiento de la hipercolesterolemia, la hiperplasia prostática benigna, el prurito y cáncer en un mamífero, en el cual el compuesto se administra al mamífero que lo necesita en una cantidad terapéuticamente eficaz y en el cual el profármaco se selecciona de derivados de acetato, formiato y benzoato de alcohol o derivados de amida de grupos funcionales amina en el compuesto.

20