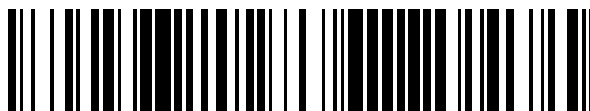


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 757**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.04.2011 PCT/CA2011/000387**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011 WO11123947**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2011 E 11764989 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2556070**

54 Título: **Síntesis de 2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-onas quirales**

30 Prioridad:

06.04.2010 WO PCT/CA2010/000518

06.04.2010 US 321332 P

06.04.2010 US 321329 P

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

30.10.2017

73 Titular/es:

UNIVERSITY HEALTH NETWORK (100.0%)

190 Elizabeth Street

Toronto, ON M5G 2C4, CA

72 Inventor/es:

CUMMING, GRAHAM;

PATEL, NARENDRA KUMAR B.;

FORREST, BRYAN, T.;

LIU, YONG;

LI, SZE-WAN;

SAMPSON, PETER BRENT;

EDWARDS, LOUISE, G. y

PAULS, HEINZ W.

74 Agente/Representante:

FORTEA LAGUNA, Juan José

ES 2 639 757 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

Síntesis de 2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-onas quirales

5 SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes provisionales de los EE. UU. N° 61/321.332 presentada el 6 de abril de 2010 y N° 61/321.329, presentada el 6 de abril de 2010. Esta solicitud reivindica también el beneficio de la solicitud internacional N° PCT/CA2010/000518, presentada el 6 de abril de 2010.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

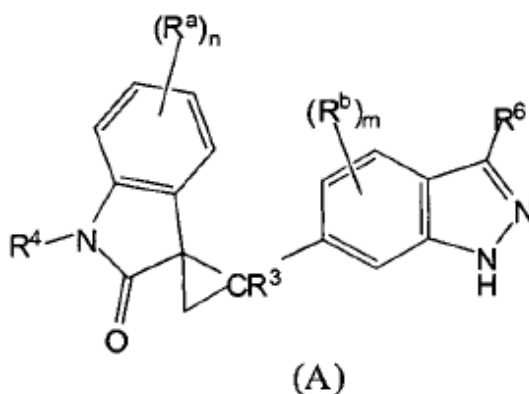
[0002] Ciertos compuestos de ciclopropilindolinona, tales como los descritos en la solicitud provisional de los EE.UU. N° 61/211.988, la solicitud internacional publicada WO2010/15.279 y la solicitud internacional titulada "Inhibidores de cinasa y procedimiento de tratamiento del cáncer con los mismos" (expediente de agente N° 120445 -02019), presentada el 6 de abril de 2011, son potentes inhibidores de cinasas tales como cinasa 4 de tipo polo (PLK4) y cinasas aurora. Existe la necesidad de nuevos procedimientos sintéticos de estos compuestos.

15

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

20

[0003] La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas independientes 1, 7, 8, 12, 14, 16 y 22. Específicamente, la presente invención está dirigida a procedimientos sintéticos novedosos para preparar compuestos de espirociclopropilindolinona representados por la Fórmula Estructural (A):



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

30

cada uno de R^a y R^b es independientemente -H, halógeno -C(O)OR¹, -C(O)R¹, -C(S)R¹, -OC(O)R¹, -C(O)NR¹R², -C(S)NR¹R², -OC(O)NR¹R², -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -SO₃R¹, -SO₂NR¹R², -OR¹, -SR¹, -NR¹R², -NR²C(O)R¹, -NR²S(O)R¹, -NR²C(O)OR¹, -NR²C(O)ONR¹R², -N(R²)C(O)NR¹R², -NR²SO₂NR¹R², -NR²SO₂R¹; -NO₂, -CN, -NCS; o dos grupos *ortho* R^a tomados conjuntamente forman -O-[CH₂]_p-O-, -S-[CH₂]_p-S- o -[CH₂]_q;

35

Un grupo alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)R²¹, -SO₂R²², -SO₂N(R²¹)₂, -NR²¹SO₂R²², -NR²¹C(O)OR²¹, -OC(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)ON(R²¹)₂, -NR²¹SO₂N(R²¹)₂, -OR²¹, -SR²¹, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹ y -OC(O)R²¹; o

40

(alquilen C₀₋₁₀)-Ar¹, en el que Ar¹ es un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)-alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)-alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)-alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)-alquilo C₁₋₁₀, -N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)R²¹, -SO₂R²², -SO₂N(R²¹)₂, -NR²¹SO₂R²², -NR²¹C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)ON(R²¹)₂, -NR²¹SO₂N(R²¹)₂, -OR²¹, -SR²¹, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹, -OC(O)R²¹, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidróxi, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

45

cada R¹ es independientemente:

50

i) hidrógeno;

ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -NO₂, -CN, -NCS, alifático C₁₋₁₀, (alquilen C₁₋₁₀)-Ar¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(S)R¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)₂, -C(S)N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -SO₃R¹², -SO₂N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹⁰, -NR¹¹S(O)R¹², -NR¹¹C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹SO₂N(R¹¹)₂ y -NR¹¹SO₂R¹²; o

iii) un grupo alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -NO₂, -CN, -NCS, Ar¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(S)R¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)₂, -C(S)N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -SO₃R¹², -SO₂N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹⁰, -NR¹¹S(O)R¹², -NR¹¹C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹SO₂N(R¹¹)₂ y -NR¹¹SO₂R¹²,

a condición de que R¹ sea distinto de hidrógeno cuando R^a o R^b es -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -SO₃R¹, -NR²S(O)R¹ o -NR²SO₂R¹; y cada R² es independientemente -H o alquilo C₁₋₆, o, tomado conjuntamente con NR¹, forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquil C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

R³ es -H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o halogenoalquilo C₁₋₆;

R⁴ es -H, alquilo C₁₋₆, fenilo, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(fenilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆) o -S(O)₂(fenilo), en los que cada alquilo en los grupos representados por R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, -C(O)NH₂, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino y halogenoalcoxi C₁₋₆, y en los que cada fenilo en los grupos representados por R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆ halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halogenoalcoxi C₁₋₆;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, R', -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -SOR', -SO₂R', -SO₃R', -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R', -NRSO₂R', -NRC(O)N(R)₂, -NRC(O)ON(R)₂ o -NRSO₂N(R)₂;
cada R¹⁰ es independientemente:

i) hidrógeno;

ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀carboniloxi, alcoxi C₁₋₁₀carbonilo y alquil C₁₋₁₀carbonilo; o

iii) un grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halogenoalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-carboniloxi, alcoxi C₁₋₁₀carbonilo, alquil C₁₋₁₀carbonilo y fenilo, estando opcionalmente sustituido dicho fenilo con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

cada R¹¹ es independientemente R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -SO₂R¹⁰ o -C(O)R¹⁰, o

-N(R¹¹)₂ tomado conjuntamente es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆ carbonilo; y

cada R¹² es independientemente R¹⁰ a condición de que R¹² no sea hidrógeno;

cada R²¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²¹ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃; o

N(R²¹)₂ forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, =O, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃,

alcoxi C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃; y

5 cada R²² es independientemente alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²² está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃ halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃ halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

10 cada R es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₁₀, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que el grupo alifático representado por R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, y en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R, y los sustituyentes fenilo y heteroarilo para el grupo alifático representado por R independientemente, están opcionalmente e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, o

15 N(R)₂ forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; y

20 cada R' es independientemente alifático C₁₋₁₀, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros o un grupo heterocíclico de 9-12 miembros, en los que el grupo alifático representado por R' está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, un grupo heterocíclico de 9-12 miembros, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, -C(O)H, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -OC(O)(fenilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(halogenoalquilo C₁₋₆) y -S(O)₂(fenilo), y en los que cada uno de los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico representados por R' y los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico en los sustituyentes para el grupo alifático representado por R' están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -OH, -SH, -C(O)H, nitro, ciano, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, (dialquil C₁₋₆-amino)dialquil C₁₋₆-amino, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, -O(alquilo C₁₋₆), -O-(grupo heterocíclico no aromático), -S(alquilo C₁₋₆), -O(halogenoalquilo C₁₋₆), (halogenoalcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (aminoalquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alcoxi C₁₋₆, (fenil)alquilo C₀₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₀₋₆, (grupo heterocíclico no aromático)alquilo C₀₋₆ (opcionalmente sustituido con halógeno, -OH, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquil C₅₋₇-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, di(alquil C₁₋₆)amino o un grupo heterocíclico no aromático), (heteroaril de 5-6 miembros)alcoxi C₁₋₆, (grupo heterocíclico no aromático)alcoxi C₁₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -OC(O)(fenilo), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(halogenoalquilo C₁₋₆) y -S(O)₂(fenilo);

45 cada Ar¹⁰ es independientemente un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₁₀), -S(alquilo C₁₋₁₀), alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, (aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo;

50 cada p es 1, 2 o 3;

cada q es 2, 3, 4, o 5;

55 n es 1, 2 o 3; y

m es 1 o 2.

60 **[0004]** También se incluyen los intermedios sintéticos descritos en la presente memoria para preparar el compuesto espirociclopropilindolinona de Fórmula Estructural (A).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

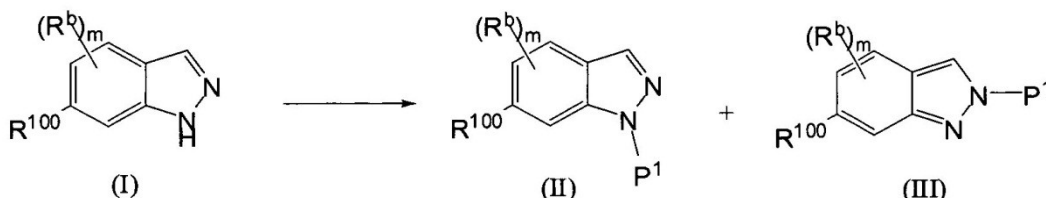
65 **[0005]** La figura es un diagrama ORTEP para el compuesto del Ejemplo 17.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0006] La presente invención está dirigida a procedimientos sintéticos novedosos para la preparación de compuestos de espirociclopropilindolinona representados por la Fórmula Estructural (A) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El procedimiento comprende la etapa de **reacción 1, reacción 2, reacción 3, reacción 4, reacción 5, reacción 6, reacción 7, reacción 7a, reacción 8, reacción 8a, reacción 9, reacción 9a, reacción 10, reacción 10a, reacción 11 o reacción 12** descritas a continuación o una combinación de las mismas. Por ejemplo, en una realización, el procedimiento comprende las etapas de **reacción 7a, reacción 8a, reacción 9, reacción 9a, reacción 10 (o reacción 10a)**. Como alternativa, el procedimiento comprende las etapas de **reacción 7a, reacción 8a, reacción 9a y reacción 11**. En otra alternativa, el procedimiento comprende las etapas de **reacción 7a, reacción 8a, reacción 9a y reacción 12**. En otra alternativa, el procedimiento comprende las etapas de **reacción 1, reacción 2, reacción 3 y reacción 4**. En otra alternativa, el procedimiento comprende las etapas de **reacción 5 o reacción 6**. En otra alternativa, el procedimiento comprende las etapas de **reacción 1, reacción 2, reacción 3, reacción 4, reacción 5, reacción 7a, reacción 8a, reacción 9a y reacción 10 (o reacción 10a)**. En otra alternativa, el procedimiento comprende las etapas de **reacción 1, reacción 2, reacción 3, reacción 4, reacción 6, reacción 7a, reacción 8a, reacción 9a y reacción 10 (o reacción 10a)**.

[0007] En una realización, la presente invención está dirigida a un procedimiento (**reacción 1**) para preparar un compuesto de indazol N1-sustituido representado por la Fórmula Estructural (II), que comprende hacer reaccionar un compuesto de indazol representado por la Fórmula Estructural (I) con un reactivo protector de nitrógeno.

Reacción 1



en la que:

R^{100} es -Br o -C(=O)R³;

P¹ es un grupo protector de nitrógeno; y

R^b y m son como se ha descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (A).

[0008] Como se usa en la presente memoria, un "reactivo protector de nitrógeno" es un compuesto que reacciona con un átomo de nitrógeno que porta un protón ácido e instala un grupo protector en ese átomo de nitrógeno. Un "grupo protector de nitrógeno" es un grupo funcional que protege un átomo de nitrógeno con un protón ácido de participar en reacciones que están ocurriendo en otras partes de la molécula. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen los encontrados en TW Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981, cuyas enseñanzas completas se incorporan a la presente memoria como referencia. Los grupos protectores de nitrógeno ejemplares incluyen, pero sin limitación, carbamatos (*p.ej.*, de metilo, etilo, 9-fluorenilmetilo, 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, 17-tetrabenzo[*a,c,g*]fluorenilmetilo, 2-cloro-3-indenilmetilo, benzo[*f*]inden-3-ilmetil-2,7-di-*terc*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo, 1,1-dioxobenzo[*b*]tiofen-2-ilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-feniletilo, 1-(1-adamantil)-1-metiletilo, 2-cloroetilo, 1,1-dimetil-2-halogenoetilo, 1,1-dimetil-2-bromometilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, 1-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-metiletilo, *terc*-butilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinamilo, 4-nitrocinaamilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-bromobencilo, *p*-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, *m*-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibencilo, 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, α -metilnitropiperonilo, *o*-nitrobencilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo y fenil(*o*-nitrofenil)metilo), amidas (*p.ej.*, de *n*-formilo, *n*-acetilo, *n*-cloroacetilo, *n*-tricloroacetilo, *n*-trifluoroacetilo, *n*-fenilacetilo y *n*-3-fenilpropionilo), sulfonamidas (*p.ej.*, de *p*-toluenosulfonilo, *p*-bromobencenosulfonilo, 4-nitrobencenosulfonilo y 2-nitrobencenosulfonil)-*N*-alquilo y *N*-arilaminas (*p.ej.*, de *N*-metilo, *N-terc*-butilo, *N*-alilo, *N*-bencilo, *N*-4-metoxibencilo, *N*-2,4-dimetoxibencilo, *N*-2-hidroxibencilo) y tetrahidro-2H-piran-2-ilo.

[0009] En una realización, para la **reacción 1** descrita anteriormente, R³ es -H.

[0010] En otra realización para la **reacción 1** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, P¹ es -C(=O)O-R^P, -SO²-R^P, tetrahidro-2H-piran-2-ilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más (*p.ej.* 2, 3 o 4) sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆; y R^P es alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₆-Si(alquilo C₁₋₆)₃, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente

seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆.

- 5 **[0011]** En otra realización, para la **reacción 1** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, P¹ es un grupo bencilo opcionalmente sustituido con uno o más (p.ej., 2, 3 o 4) sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆. El compuesto de indazol N1-sustituido de Fórmula Estructural (II) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de indazol representado por la Fórmula Estructural (I) con el haluro de bencilo opcionalmente sustituido apropiado en presencia de una base. Puede usarse cualquier base adecuada para tal reacción. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, hidruro de metal alcalino (p.ej., NaH, KH o LiAlH₄), alcóxido C₁₋₆ de metal alcalino (p.ej., NaOMe, KO^tBu), hidróxido de metal alcalino (p.ej., NaOH, KOH), carbonato de metal alcalino (p.ej., Na₂CO₃, K₂CO₃ o Cs₂CO₃), amina (p.ej., etilamina, propilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, isopropiletilamina o diisopropiletilamina) o amoniaco.
- 10
- 15 **[0012]** Como alternativa, para la **reacción 1** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, P¹ es bencilo o *p*-metoxibencilo e indazol N1-sustituido de Fórmula Estructural se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de indazol de Fórmula Estructural (I) con una base y el bromuro o cloruro de bencilo apropiado. Tal reacción también puede generar el indazol N2-sustituido indeseado representado por la Fórmula Estructural (III). Pueden emplearse diversas condiciones para proporcionar el producto de indazol N1-sustituido. Las condiciones
- 20 ejemplares y la relación de bencilación N1:N2 se enumeran en la Tabla 1 siguiente:

Tabla 1

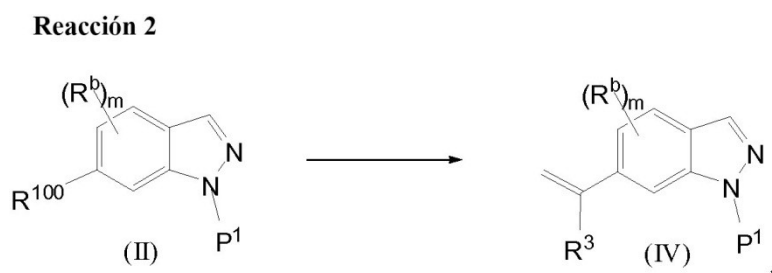
Entrada	Disolvente	Base	BnX	Temp	N1:N2
1	THF	NaH	BnBr	TA	1:1,7
2	DMF	KO ^t Bu	BnBr	TA	1,5:1
3	MeCN	KO ^t Bu	BnBr	TA	1,4:1
4	MeCN	KO ^t Bu	BnCl	TA	1,5:1
5	DMF	KO ^t Bu	BnBr	TA	1,4:1
6	DMF	KO ^t Bu	BnCl	TA	1,5:1
7	DMSO	KO ^t Bu	BnBr	TA	2,2:1
8	DMSO	KO ^t Bu	BnCl	TA	3,0:1
9	DMSO	KO ^t Bu	BnBr	TA	2,1:1
10	DMSO	KO ^t Bu	BnCl	TA	2,5:1
11	DMSO	LiO ^t Bu	BnBr	TA	1,3:1
12	DMSO	NaO ^t Bu	BnBr	TA	1,8:1
13	DMSO	KO ^t Bu	BnBr	TA	2,2:1
14	DMSO	KOH	BnBr	TA	1,7:1
15	DMSO	KOH/18-cr-6	BnBr	TA	2,1:1
16	DMSO	K ₂ CO ₃ /18-cr-6	BnBr	TA	1,7:1
17	DMSO	Cs ₂ CO ₃	BnBr	TA	2,0:1
18	DMSO	KO ^t Bu	BnCl	70 °C	2,1:1

El indazol N1-sustituido se puede obtener por purificación, tal como cromatografía en columna.

- 25 **[0013]** Como alternativa, el equilibrado térmico del indazol N2-sustituido a indazol N1-sustituido se puede llevar a cabo en presencia de una cantidad catalítica (p.ej., 10-20 % en moles) de agente alquilante, tal como bromuro de bencilo o cloruro de *p*-metoxibencilo a temperaturas en el intervalo de 120-200 °C, preferiblemente 150-170 °C. De esta manera, una mezcla de indazoles N2- y N1-sustituidos, obtenida por cualquiera de las condiciones descritas en la tabla 1, puede convertirse en isómero N1 sustancialmente puro adecuado para su uso como material de partida para la reacción 2.
- 30

[0014] La Reacción 1 descrita en cualquiera de las realizaciones anteriores se puede llevar a cabo en cualquier disolvente o disolventes adecuados. En una realización, la reacción se lleva a cabo en un disolvente o disolventes orgánicos, tales como tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF), acetonitrilo o dimetilsulfóxido (DMSO). Como alternativa, cuando la base es compatible con el estado acuoso, la **reacción 1** se puede llevar a cabo en presencia de agua. En una realización, la reacción se lleva a cabo en una mezcla de agua y un disolvente orgánico, tal como los descritos anteriormente. Cuando el disolvente orgánico no es miscible con agua, se puede usar un catalizador de transferencia de fase, tal como una sal de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro de tetrabutilamonio).

[0015] En otra realización, la presente invención está dirigida a un procedimiento (**reacción 2**) de conversión del compuesto de indazol N1-sustituido de Fórmula Estructural (II) en un compuesto de vinilindazol representado por la Fórmula Estructural (IV):



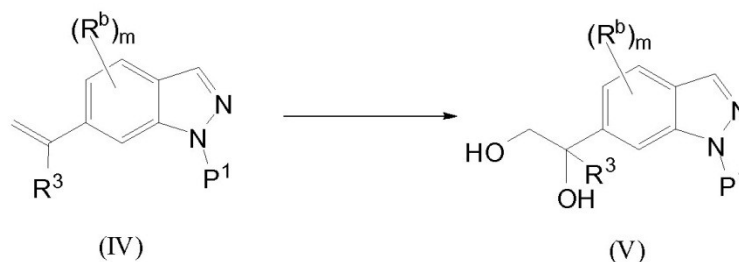
en la que los valores y valores particulares para las variables son como se describen anteriormente para la **reacción 1** o la Fórmula estructural (A).

[0016] En una realización, para la **reacción 2**, R^{100} es -Br y el compuesto de vinilindazol de Fórmula Estructural (IV) se prepara por una reacción de acoplamiento de Suzuki, mediante la cual el indazol N1-sustituido de Fórmula Estructural (II) se hace reaccionar con un éster boronato de vinilo (*p.ej.*, éster de pinacol del ácido vinilborónico o 4,4,6-trimetil-2-vinil-1,3,2-dioxaborinano) o sal borato de vinilo (*p.ej.*, viniltrifluoroborato de potasio) en presencia de un catalizador de paladio. El catalizador de paladio ejemplar incluye, pero sin limitación, un complejo metálico de ligando preformado tal como $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, o una mezcla de sales metálicas tales como $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$ o $Pd_2(dba)_3$ con ligandos de fosfina añadidos, por ejemplo, PPh_3 , PCy_3 o $dppf$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como disolventes etéreos (*p.ej.*, éter dietílico, éter metil-*tert*-butílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano), disolventes aromáticos (*p.ej.*, benceno y tolueno), disolventes clorados (*p.ej.*, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano), disolventes alcohólicos (*p.ej.*, metanol, etanol, isopropanol), dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, o mezclas de tales disolventes, con agua como codisolvente opcional. Puede usarse una base adecuada, tal como alcóxido C_{1-6} de metal alcalino (*p.ej.*, NaOMe, KO^tBu), hidróxido de metal alcalino (*p.ej.*, NaOH, KOH), carbonato de metal alcalino (*p.ej.*, Na_2CO_3 , K_2CO_3 o Cs_2CO_3), amina (*p.ej.*, etilamina, propilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, isopropiletilamina o diisopropiletilamina), fluoruro de metal alcalino (*p.ej.*, NaF o KF), o fosfato de metal alcalino (*p.ej.*, Na_3PO_4 , Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , K_2HPO_4 , KH_2PO_4 o K_3PO_4) para la **reacción 2** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores. Como alternativa, puede usarse una base seleccionada del grupo consistente en NaOH, KOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , KO^tBu , KF, K_3PO_4 y Et_3N para la **reacción 2** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En una realización, R^3 es -H.

[0017] Como alternativa, para la **reacción 2**, cuando R^{100} es $-C(=O)R^3$, el compuesto de vinilindazol de Fórmula Estructural (IV) se prepara haciendo reaccionar el compuesto de indazol N1-sustituido de Fórmula Estructural (II) con un reactivo de Wittig, tal como $MePPh_3Br$, en presencia de una base fuerte, tal como NaH, KO^tBu o BuLi, en un disolvente tal como THF, DMF o DMSO. En una realización, R^3 es -H.

[0018] La presente invención está dirigida a un procedimiento de preparación de un compuesto de diol representado por la Fórmula Estructural (V), que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de vinilindazol de Fórmula Estructural (IV) con un reactivo de dihidroxilación (**reacción 3**) en presencia de un disolvente:

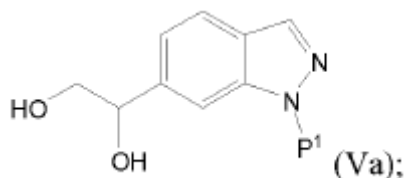
Reacción 3



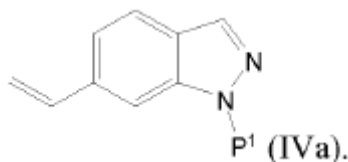
en la que los valores y valores alternativos son como se describen anteriormente para la **reacción 2**.

5 **[0019]** Como se usa en la presente memoria, un "reactivo de dihidroxilación" es un compuesto que convierte un alqueno a un compuesto de diol vicinal. Un reactivo de dihidroxilación ejemplar incluye KMnO_4 y OsO_4 con un oxidante tal como N-óxido de N-metilmorfolina (NMO).

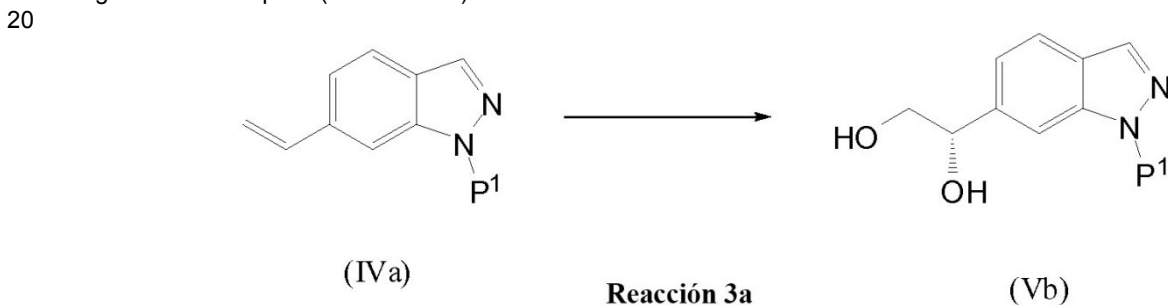
10 **[0020]** En una realización, para la **reacción 3**, el compuesto de diol se representa por la Fórmula Estructural (Va):



y el compuesto de vinilindazol se representa por la Fórmula Estructural (IVa):



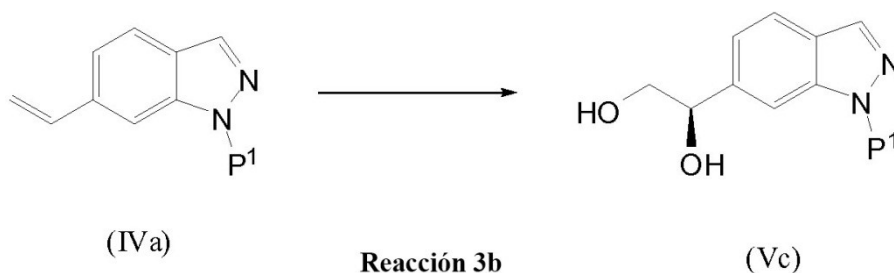
15 **[0021]** En otra realización, para la **reacción 3**, el compuesto de diol se representa por la Fórmula Estructural (Vb) y la dihidroxilación del compuesto de vinilindazol de Fórmula Estructural (IVa) se lleva a cabo en presencia de un agente inductor quiral (**reacción 3a**).



25 **[0022]** Como se usa en la presente memoria, un "agente inductor quiral" es un compuesto que se usa para crear estereoselectividad en un centro quiral.

30 **[0023]** Se puede usar cualquier agente inductor quiral adecuado en las **reacciones 3a** y **3b**. Un agente inductor quiral ejemplar incluye $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$, $\text{Q}_2(\text{PHAL})$ o $\text{AD-mix-}\alpha$. En una realización, al menos un 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,8 %, 99,9 % o 100 % en peso del compuesto de diol obtenido por la **reacción 3a** se representa por la Fórmula Estructural (Vb).

[0024] En otra realización, para la **reacción 3**, el compuesto de diol se representa por la Fórmula Estructural (Vc) y la dihidroxilación del compuesto de vinilindazol de Fórmula Estructural (IVa) se lleva a cabo en presencia de un agente inductor quiral (**reacción 3b**).



Se puede usar cualquier agente inductor quiral adecuado. El agente inductor ejemplar incluye (DHQD)₂PHAL o AD-mix-β. En una realización, al menos un 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,8 %, 99,9 % o 100 % en peso del compuesto de diol obtenido por la **reacción 3b** se representa por la Fórmula Estructural (Vc).

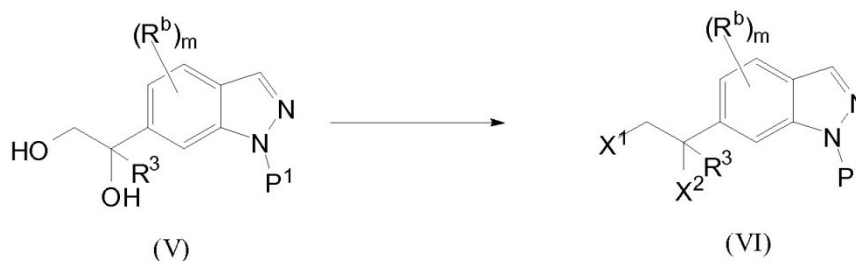
[0025] En una realización, para las reacciones 3, 3a y 3b descritas anteriormente, el reactivo de dihidroxilación comprende un reactivo de osmio y un oxidante. Un reactivo de osmio ejemplar incluye OsO₄ u osmiato de potasio (p.ej., K₂OsO₄·2H₂O). Un oxidante ejemplar incluye *tert*-BuOOH, N-óxido de N-metilmorfolina (NMO) y K₃Fe(CN)₆. La dihidroxilación puede llevarse a cabo en presencia de una base. La base adecuada que puede usarse incluye, por ejemplo, un carbonato alcalino, un hidróxido alcalino, una amina y un hidróxido de amonio. En particular, la base se selecciona del grupo consistente en K₂CO₃, Na₂CO₃, NaOH y KOH. Más particularmente, la base es K₂CO₃. Como alternativa, la dihidroxilación puede llevarse a cabo en presencia de un ácido. Un ácido adecuado incluye, por ejemplo, ácido cítrico o ácido acético.

[0026] En una realización, la reacción de dihidroxilación descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores se lleva a cabo en una mezcla de agua y un disolvente orgánico. Un disolvente orgánico adecuado incluye, por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, *tert*-BuOH, acetona, acetonitrilo o tolueno.

[0027] En una realización, la reacción de dihidroxilación descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 a 50 °C. Como alternativa, la reacción de dihidroxilación descrita anteriormente se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 °C y temperatura ambiente.

[0028] La presente invención también está dirigida a un procedimiento de preparación de un compuesto de indazol representado por la Fórmula Estructural (VI), que comprende hacer reaccionar el compuesto de diol representado por la Fórmula Estructural (V) con un reactivo de sulfonación o un reactivo de halogenación (**reacción 4**):

Reacción 4



en la que X₁ y X₂ son independientemente un grupo saliente sulfonato o un haluro; y los valores y valores alternativos para el resto de las variables son los descritos anteriormente para la **reacción 3**.

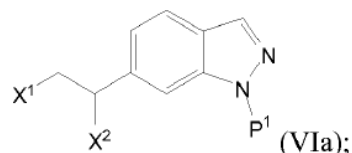
[0029] Un "grupo saliente sulfonato" es un resto sulfonato que puede ser fácilmente desplazado por un nucleófilo. Los grupos salientes sulfonato son bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en March, "Advanced Organic Chemistry-Reactions, Mechanisms and Structure", 5ª Edición, John Wiley & Sons, 2001. En una realización, el grupo saliente sulfonato se representa por -OSO₂R", en la que R" es alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆ o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halogenoalcoxi C₁₋₆. Los ejemplos de grupos salientes sulfonato incluyen, pero sin limitación, metanosulfonato, bencenosulfonato y tosilato.

[0030] Como se usa en la presente memoria, un "reactivo de sulfonación" es un compuesto que puede convertir un grupo funcional alcohol en un grupo sulfonato. El reactivo de sulfonación típico incluye el cloruro de ácido sulfónico apropiado.

[0031] Como se usa en la presente memoria, un "reactivo de halogenación" es un compuesto que puede convertir un grupo funcional alcohol en un grupo haluro. Los reactivos de halogenación ejemplares incluyen, pero sin

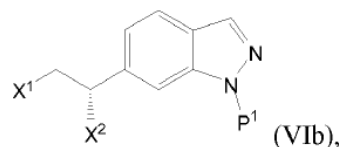
limitación, HCl, HBr, HI, SOCl₂ y PBr₃. Como alternativa, el compuesto que contiene alcohol se convierte en un compuesto intermedio reemplazando el grupo --OH por un grupo saliente, tal como un grupo saliente sulfonato. El compuesto intermedio reacciona entonces con un reactivo de halogenación formando un compuesto halogenado.

- 5 **[0032]** En una realización, para la **reacción 4** descrita anteriormente, el compuesto de indazol de Fórmula Estructural (VI) se representa por la Fórmula Estructural (VIa):



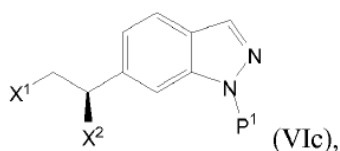
- 10 Y el compuesto de diol se representa por la Fórmula Estructural (Va) descrita anteriormente.

[0033] En otra realización, para la **reacción 4** descrita anteriormente, el compuesto de indazol se representa por la Fórmula Estructural (VIb):



- 15 y el compuesto de diol se representa por la Fórmula Estructural (Vb) descrita anteriormente. En una realización, al menos un 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,8 %, 99,9 % o 100 % en peso del compuesto de indazol obtenido por la **reacción 4** se representa por la Fórmula Estructural (VIb).

- 20 **[0034]** Como alternativa, para la **reacción 4**, el compuesto de indazol se representa por la Fórmula Estructural (VIc):



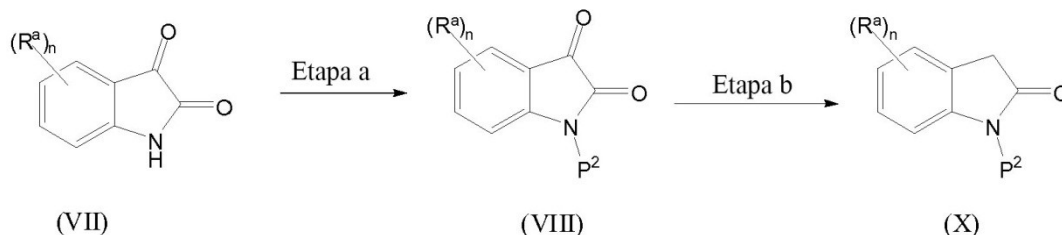
- 25 y el compuesto de diol se representa por la Fórmula Estructural (Vc) descrita anteriormente. En una realización, al menos un 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,8 %, 99,9 % o 100 % en peso del compuesto de indazol obtenido por la **reacción 4** se representa por la Fórmula Estructural (VIc).

- 30 **[0035]** En una realización, para la **reacción 4** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, X¹ y X² son -OSO₂R", en la que R" es alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆ o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆ y halogenoalcoxi C₁₋₆. En una realización, R" es metilo, bencilo o tosilo. El compuesto de indazol de Fórmula Estructural (VI) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de diol de Fórmula Estructural (V) con R"SO₂Cl en presencia de una base. La base adecuada incluye, pero sin limitación, una amina terciaria (p.ej., Et₃N, Pr₂NEt o piridina) e hidróxido de metal alcalino (p.ej., NaOH o KOH).

- 35 **[0036]** En otra realización, la **reacción 4** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores se lleva a cabo en un disolvente orgánico, tal como disolventes etéreos (por ejemplo, éter dietílico, metil-terc-butiléter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano), disolventes clorados (p.ej., cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano), disolventes alcohólicos (p.ej., metanol, etanol, isopropanol), dimetilformamida, dimetilsulfóxido y acetonitrilo.

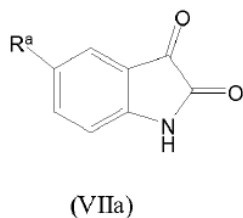
- 40 **[0037]** La presente invención también está dirigida a un procedimiento de preparación de un compuesto de indolinona N-sustituido representado por la Fórmula Estructural (X), que comprende: a) convertir un compuesto de isatina representado por la Fórmula Estructural (VII) en un compuesto intermedio representado por la Fórmula Estructural (VIII); y b) hacer reaccionar el compuesto intermedio con un exceso de hidrazina N₂H₄ (**reacción 5**):

- 45

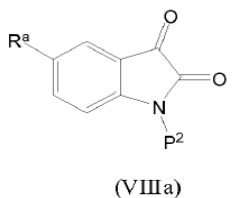
Reacción 5

en la que P^2 es R^4 o un grupo protector de nitrógeno y R^4 , R^a y n son como se describen anteriormente para la Fórmula Estructural (A) y el reactivo protector de nitrógeno es como se describe anteriormente para la **reacción 1**.

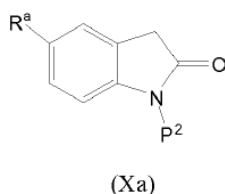
5 **[0038]** En una realización, para la **reacción 5**, el compuesto de isatina se representa por la Fórmula Estructural (VIIa):



10 el compuesto intermedio se representa por la Fórmula Estructural (VIIIa):



15 y el compuesto de indolinona N-sustituido se representa por la Fórmula Estructural (Xa):



20 **[0039]** En una realización, para la **reacción 5** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, P^2 es un grupo protector de nitrógeno descrito anteriormente para la **reacción 1** y el grupo P^2 se puede instalar en el átomo de nitrógeno de isatina usando procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo aquellos descritos en TW Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981, cuyas enseñanzas completas se incorporan a la presente memoria como referencia.

25 **[0040]** En otra realización, para la **reacción 5** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, el grupo protector de nitrógeno representado por P^2 es $-C(=O)O-R^P$, $-SO_2-R^P$ o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (p.ej., 2, 3 o 4) independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} y (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} ; y R^P es alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , -alquilen C_{1-6} -Si(alquilo C_{1-6})₃, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} y (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} .

[0041] En otra realización, para la **reacción 5** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, P² es un alquilo C₁₋₆ o un grupo bencilo, y el compuesto intermedio de Fórmula Estructural (VIII) se prepara haciendo reaccionar el compuesto de isatina de Fórmula Estructural (VIII) con un reactivo alquilante, en el que el grupo bencilo representado por P² esta opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (p.ej., 2, 3 o 4) independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆; y el grupo alquilo C₁₋₆ representado por P² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, -C(O)NH₂, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino y halogenoalcoxi C₁₋₆.

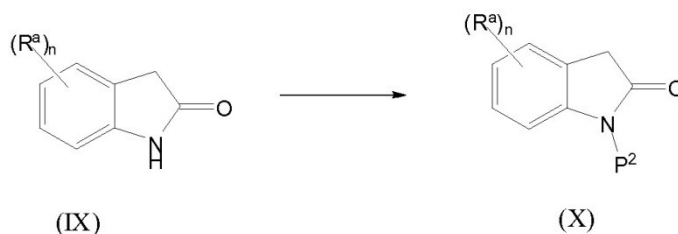
[0042] Un "reactivo alquilante" es un compuesto representado por la fórmula estructural P²X, en la que X es halógeno (p.ej., -Br, -I o -Cl). En una realización, el agente alquilante se selecciona de bromuro de bencilo, yodometano o 1-bromo-2-metoxietano.

[0043] En una realización, para la **reacción 5** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, la base que se puede usar en la reacción de alquilación incluye un hidruro de metal alcalino (p.ej., hidruro de sodio, hidruro de potasio o hidruro de litio), un hidróxido de metal alcalino (p.ej., NaOH o KOH), un alcóxido de metal alcalino C₁₋₆ (p.ej., NaOMe, KOMe, NaO^tBu o KO^tBu), y un carbonato de metal alcalino (p.ej., Na₂CO₃ o K₂CO₃). La reacción de alquilación se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, disolventes etéreos (por ejemplo, éter dietílico, metil-*tert*-butiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano), disolventes aromáticos (p.ej., benceno y tolueno), disolventes clorados (p.ej., cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano).

[0044] En una realización, para la **reacción 5** etapa b) descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, se hace reaccionar el compuesto intermedio con un exceso de hidrazina (por ejemplo, 10-20 equiv., 5-10 equiv. o 2-2,5 equiv.) a una temperatura elevada, por ejemplo, de 120-140 °C. Como alternativa, el compuesto intermedio se hace reaccionar con 2-2,5 equiv. de hidrato de hidrazina a una temperatura de 120-140 °C. La reacción del compuesto intermedio y la hidrazina puede llevarse a cabo sin ningún disolvente o en un disolvente orgánico, tal como DMSO.

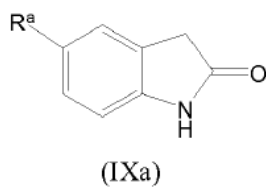
[0045] Como alternativa, el compuesto de indolinona N-sustituido de Fórmula Estructural (X) se puede preparar por alquilación de un compuesto de oxindol representado por la Fórmula Estructural (IX) con un reactivo alquilante en presencia de una base (**reacción 6**):

Reacción 6



en la que R^a, n y P² son como se describen anteriormente para la **reacción 5**.

[0046] En una realización, el compuesto de oxindol en la **reacción 6** se representa por la Fórmula Estructural (IXa)



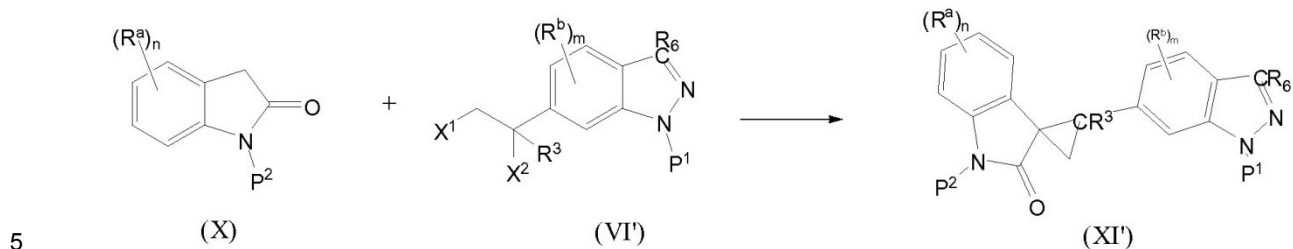
y el compuesto de indolinona N-sustituido se representa por la Fórmula Estructural (Xa) descrita anteriormente para la **reacción 5**.

[0047] El reactivo de alquilación que se puede usar en la **reacción 6** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores es como se describe anteriormente para la **reacción 5**. Como alternativa, el reactivo de alquilación es sulfato de dimetilo y la reacción de alquilación se lleva a cabo en un disolvente no polar, tal como tolueno, a una temperatura elevada, por ejemplo, 60-100 °C.

[0048] La presente invención también está dirigida a un procedimiento (**reacción 7**) de preparación de un

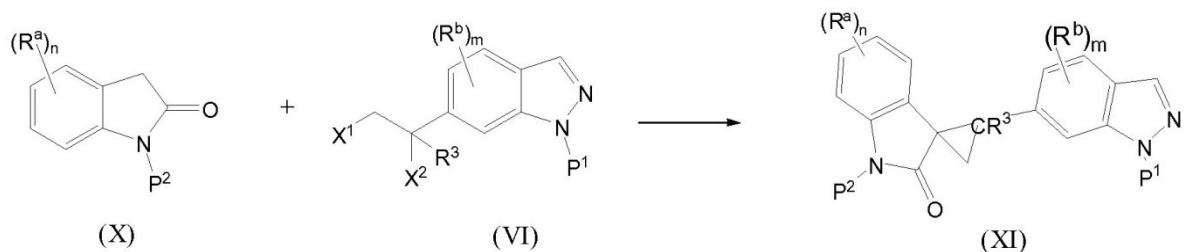
compuesto de espiroindolinona representado por la Fórmula Estructural (XI'), o sal del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de indolinona representado por la Fórmula Estructural (X) con una base y un compuesto de indazol representado por la Fórmula Estructural (VI'):

Reacción 7

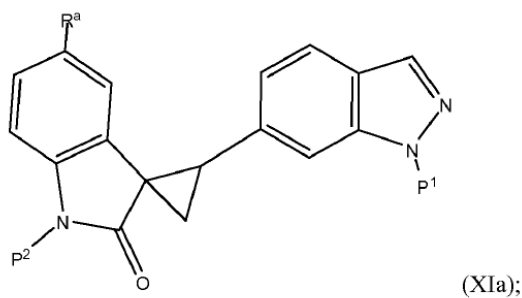


10 **[0049]** En otra realización, la presente invención está también dirigida a un procedimiento (**reacción 7a**) de preparación de un compuesto de espiroindolinona representado por la Fórmula Estructural (XI), o sal del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de indolinona representado por la Fórmula Estructural (X) con una base y un compuesto de indazol representado por la Fórmula Estructural (VI):

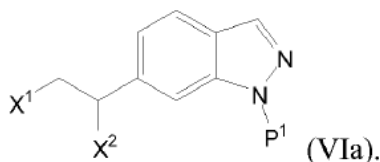
Reacción 7a



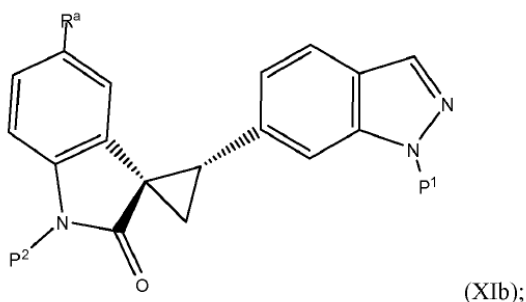
15 **[0050]** En otra realización, para la **reacción 7a**, el compuesto de espiroindolinona se representa por la Fórmula Estructural (XIa):



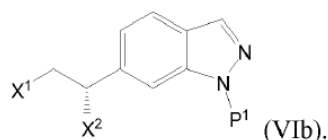
20 el compuesto de indolinona se representa por la Fórmula Estructural (Xa); y el compuesto de indazol se representa por la Fórmula Estructural (VIa):



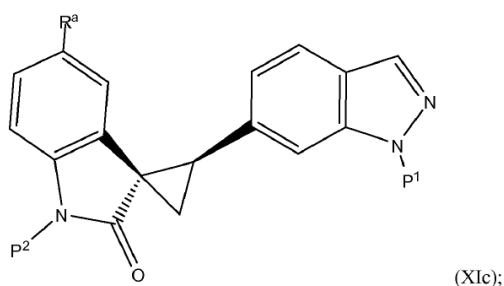
25 **[0051]** En otra realización más, para la **reacción 7a**, el compuesto de espiroindolinona se representa por la Fórmula Estructural (XIb):



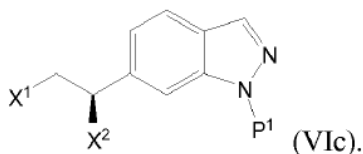
5 el compuesto de indolinona se representa por la Fórmula Estructural (Xa); y el compuesto indazol se representa por la Fórmula Estructural (VIb):



10 **[0052]** En otra realización más, para la **reacción 7a**, el compuesto de espiroindolinona se representa por la Fórmula Estructural (XIc):



15 el compuesto de indolinona se representa por la Fórmula Estructural (Xa); y el compuesto de indazol se representa por la Fórmula Estructural (VIc):



20 **[0053]** En otra realización, para la **reacción 7 o 7a** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, X^1 y X^2 son $-\text{OSO}_2\text{R}''$, en la que R'' es alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halogenoalcoxi C_{1-6} . Como alternativa, X^1 y X^2 son $-\text{OSO}_2\text{Me}$.

25 **[0054]** En otra realización, para la **reacción 7 o 7a** descrita en una cualquiera de las anteriores realizaciones, la base es un hidruro de metal alcalino, un amiduro de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un alquilmetal alcalino, un arilmetal alcalino o un alcóxido C_{1-6} de metal alcalino. Como alternativa, la base es un hidruro de metal alcalino. En otra alternativa, la base es hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio o hidruro de litio. En otra alternativa, la base es hidruro de sodio.

30 **[0055]** En otra realización, para la **reacción 7 o 7a** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, la reacción se lleva a cabo en un disolvente. En una realización, el disolvente es un disolvente orgánico aprótico anhidro. Los disolventes orgánicos apróticos ejemplares incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, tolueno, cloruro de metileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dioxano, metil-terc-butiléter, 1,2-dicloroetano o una combinación de los mismos.

[0056] En otra realización, para la reacción 7 o 7a descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, P¹ es -C(=O)OR^P, -SO₂-R^P o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C_{C-6})alquilo C₁₋₆;

P² es alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, -C(=O)O-R^P, -SO₂-R^P, tetrahidro-2H-piran-2-ilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados independientemente del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆; y

R^P es alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₆-Si(alquilo C₁₋₆)₃, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆. Como alternativa, Rⁿ es metilo; P¹ es bencilo o *p*-metoxibencilo; y P² es metilo, -CH₂CH₂OMe, bencilo o *p*-metoxibencilo.

[0057] En otra realización, para la **reacción 7** o **7a** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores:

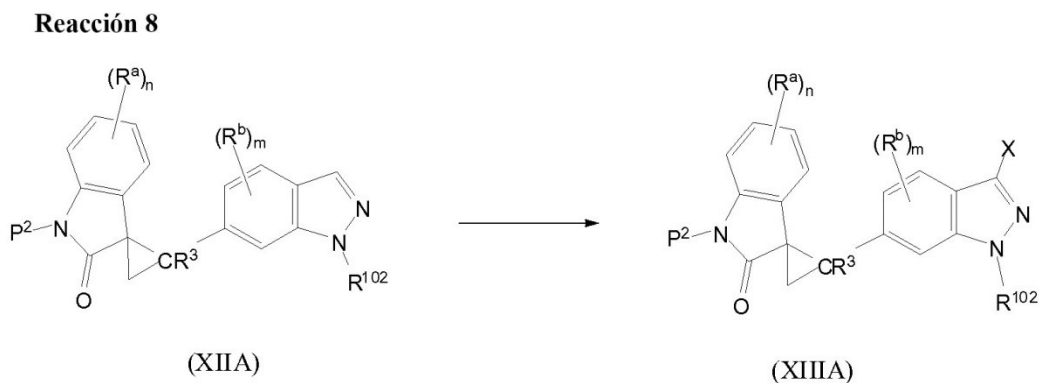
cada R^a es independientemente -H, halógeno, ciano, -NR¹R², -NR²C(O)R¹, -C(O)OR¹, -OC(O)R¹, -C(O)NR¹R², -NR²C(O)OR¹, -N(R²)C(O)NR¹R², -OR¹, -SO₂NR¹R², -NR²SO₂R¹, alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-12 miembros, en los que el heteroarilo de 5-12 miembros representado por R^a se selecciona del grupo consistente en piridilo, tiazolilo, pirazinilo, tiofenilo, indolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo y pirimidinilo; el alquilo C₁₋₆ representado por R^a está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), halogenoalcoxi C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆-carbonilo; y el fenilo o heteroarilo de 5-12 miembros representado por R^a está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, (halogenoalcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (aminoalquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆-carbonilo;

cada R¹ es independientemente -H o alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₃), -S(alquilo C₁₋₃) y halogenoalcoxi C₁₋₆; y

cada R² es independientemente -H o alquilo C₁₋₆.

[0058] Como alternativa, R^a es -H, halógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃. En otra alternativa, R^a es -H, -F, metilo, etilo o metoxi.

[0059] La presente invención también está dirigida a un procedimiento (**reacción 8**) de preparación de un compuesto de indolinona halogenado representado por la Fórmula Estructural (XIIIA), o una sal del mismo, que comprende la etapa de halogenación de un compuesto de indazol representado por la Fórmula Estructural (XII) con un reactivo de halogenación:

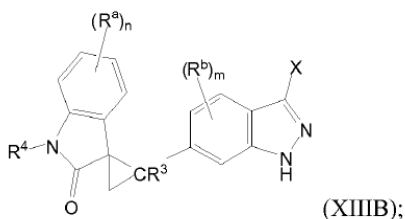


[0060] En la que X es halógeno, R¹⁰² es -H o P¹; P¹ es un grupo protector de nitrógeno; P² es R⁴ o un grupo protector de nitrógeno y los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se describen anteriormente para la **reacción 7**.

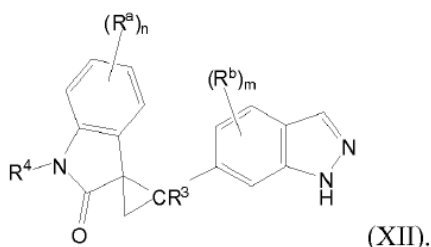
[0061] Como se usa en la presente memoria, un "reactivo de halogenación" es un compuesto que puede reaccionar

con una molécula que tiene un grupo funcional rico en electrones tales como alqueno, anillo aromático o anillo heteroaromático, incorporando un átomo de halógeno a la molécula. Los reactivos halogenantes ejemplares incluyen, pero sin limitación, HBr, HF, HI, I₂, N-yodosuccinimida, bromo y N-bromosuccinimida.

- 5 **[0062]** En una realización, para la **reacción 8**, el compuesto de indolinona halogenado se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



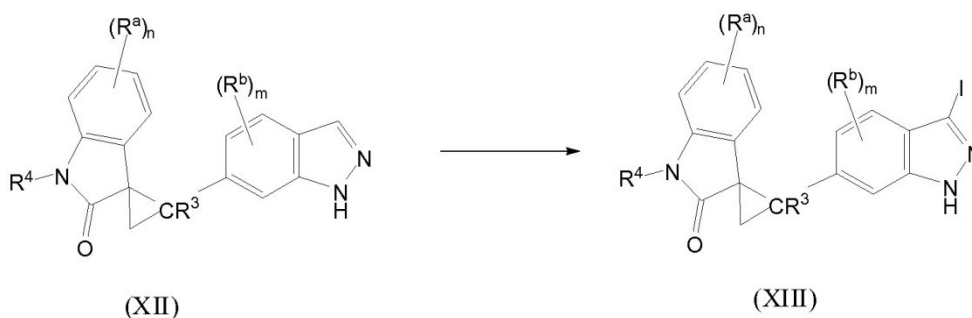
- 10 o una sal del mismo, y el compuesto de indazol se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



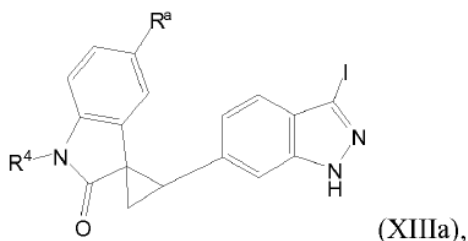
- 15 **[0063]** En una realización, para la **reacción 8** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, X es -I o -Br. El reactivo de halogenación se selecciona de yodo, N-yodosuccinimida, bromo y N-bromosuccinimida.

- 20 **[0064]** En otra realización, para la **reacción 8**, X es -I, el compuesto de indolinona halogenado es un compuesto de indolinona yodado representado por la Fórmula Estructural (XIII), o una sal del mismo, el compuesto de indazol se representa por la Fórmula Estructural (XII) (**reacción 8a**) y el reactivo de halogenación es un reactivo de yodación:

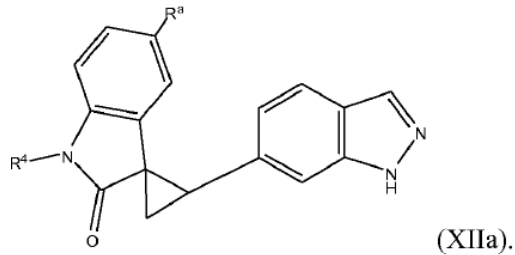
Reacción 8a



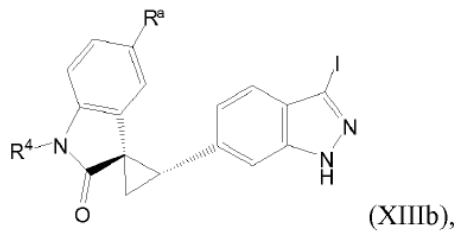
- 25 **[0065]** En una realización, para la **reacción 8a**, el compuesto de indolinona yodado se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



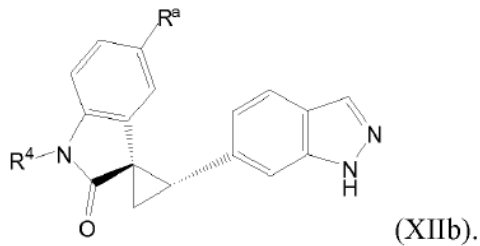
o una sal del mismo, y el compuesto de indazol desprotegido se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



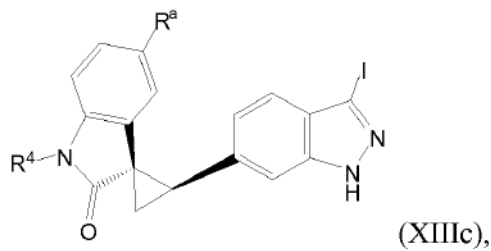
5 **[0066]** En otra realización, para la **reacción 8a**, el compuesto de indolinona yodado se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



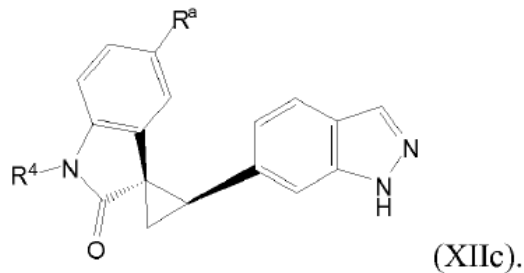
10 o una sal del mismo, y el compuesto de indazol desprotegido se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



15 **[0067]** En otra realización más, para la **reacción 8a**, el compuesto de indolinona yodado se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



20 o una sal del mismo, y el compuesto de indazol desprotegido se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



[0068] Un "reactivo de yodación" es un compuesto que puede reaccionar con una molécula que tiene un grupo funcional rico en electrones tal como alqueno, anillo aromático o anillo heteroaromático, incorporando un átomo de

yodo a la molécula.

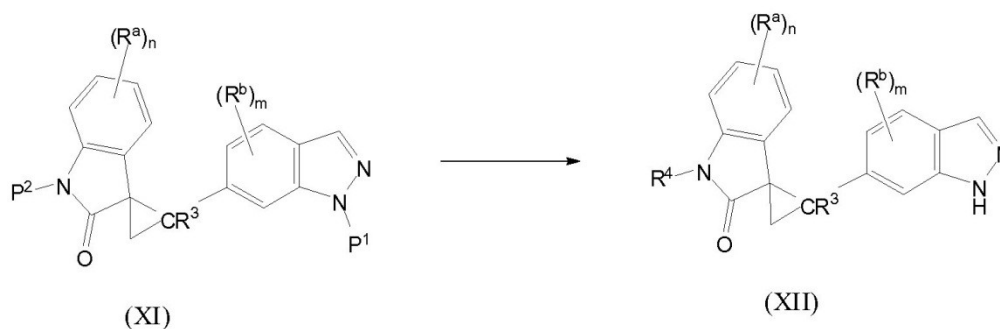
[0069] En una realización, para la **reacción 8a** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, el agente de yodación es yodo o N-yodosuccinimida.

[0070] En otra realización, para la **reacción 8 o 8a** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, la halogenación (o yodación) se lleva a cabo en presencia de una base. La base adecuada que puede usarse en la reacción de halogenación (o yodación) incluye carbonato de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino y alcóxido C₁₋₆ de metal alcalino. Como alternativa, la base se selecciona del grupo consistente en Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOH, KOH, NaOMe, y KO^tBu.

[0071] En otra realización, para la **reacción 8 o 8a** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, la reacción de halogenación (o yodación) se lleva a cabo en un disolvente. En una realización, el disolvente es un disolvente orgánico o una mezcla de un disolvente orgánico y agua. Un disolvente orgánico ejemplar incluye, pero sin limitación, acetonitrilo, DMF, DMSO, dioxano, NMP, THF.

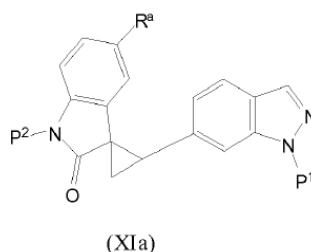
[0072] En otra realización, para la **reacción 8 o 8a** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto de indazol representado por la Fórmula Estructural (XII) se prepara por desprotección de un compuesto de indazol protegido representado por la Fórmula Estructural (XI) (**reacción 9a**) descrita a continuación:

Reacción 9a



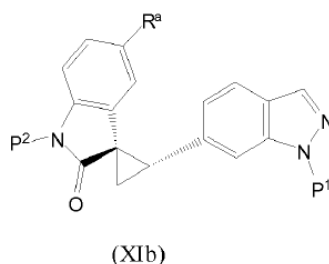
en la que P¹ es un grupo protector de nitrógeno; P² es R⁴ o un grupo protector de nitrógeno; y el resto de las variables son como se describen anteriormente para la Fórmula Estructural (A).

[0073] En una realización, para la **reacción 9a**, el compuesto de indazol protegido se representa por la Fórmula Estructural (XIa):



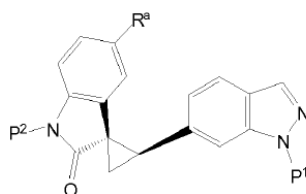
y el compuesto de indazol se representa por la Fórmula Estructural (XIa) descrita anteriormente para la **reacción 8**.

[0074] Como alternativa, para la **reacción 9a**, el compuesto de indazol protegido se representa por la Fórmula Estructural (XIb):



y el compuesto de indazol se representa por la Fórmula Estructural (XIb) descrita anteriormente para la **reacción 8**.

5 **[0075]** En otra alternativa, para la **reacción 9a**, el compuesto de indazol protegido se representa por la Fórmula Estructural (XIc):

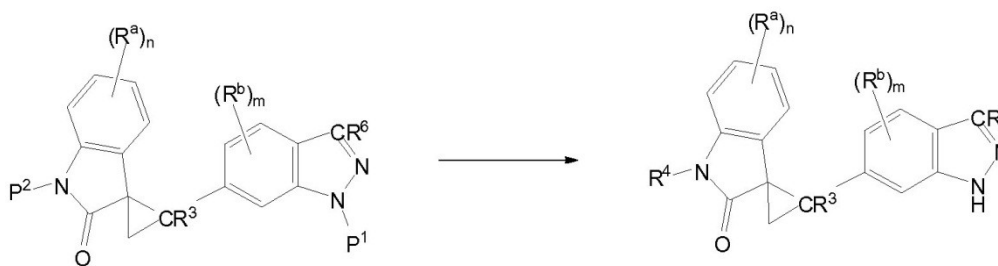


(XIc)

10 y el compuesto de indazol se representa por la Fórmula Estructural (XIc) descrita anteriormente para la **reacción 8**.

[0076] En otra realización, la presente invención está dirigida a un procedimiento (**reacción 9**) de preparación de un compuesto de indazol desprotegido representado por la Fórmula Estructural (XII'), que comprende la desprotección de un compuesto de indazol representado por la Fórmula Estructural (XI')

Reacción 9



(XI')

(XII')

15 en la que R⁶ es como se describe para la Fórmula Estructural (A) y de los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se describen anteriormente para la **reacción 9a**. En una realización, R⁶ es -H o -I.

20 **[0077]** En una realización, para la **reacción 8**, **reacción 9** o **reacción 9a** descritas en cualquiera de las realizaciones anteriores:

25 P¹, cuando está presente, es -C(=O)OR^P, -SO₂-R^P o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆;

30 P² es alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, -C(=O)OR^P, -SO₂-R^P o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆; y

35 R^P es alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₆-Si(alquilo C₁₋₆)₃, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆.

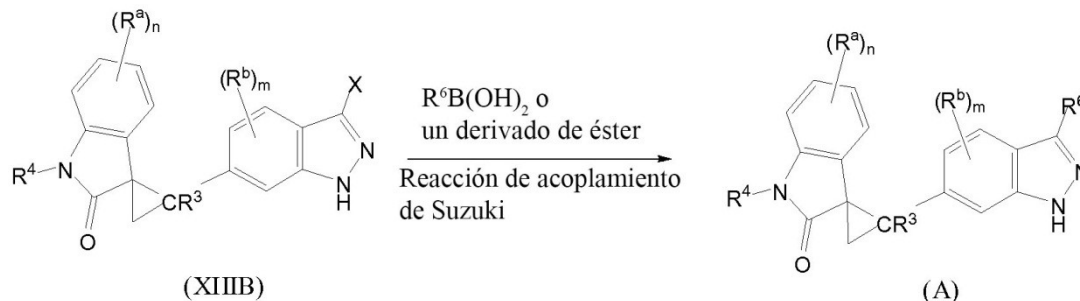
[0078] En otra realización, para la **reacción 8**, **reacción 9** o **reacción 9a** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, P¹, cuando está presente, es bencilo o *p*-metoxibencilo; y P² es metilo, -CH₂-CH₂OMe, bencilo o *p*-metoxibencilo.

40 **[0079]** En otra realización, para la **reacción 9** o **reacción 9a** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores, la reacción de desprotección se lleva a cabo en presencia de una base (*p.ej.*, KO^tBu o ^tBuLi) y un donante de oxígeno (*p.ej.*, O₂, MoOPH o MoOPD). Como alternativa, la reacción de desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido. Un ácido ejemplar incluye, pero sin limitación, TFA, TfOH o una mezcla de los mismos.

45 **[0080]** La presente invención también está dirigida a un procedimiento (**reacción 10**) para preparar un compuesto de espirociclopropilindolinona representado por la Fórmula Estructural (A), que comprende hacer reaccionar el

compuesto de indolinona halogenado representado por la Fórmula Estructural (XIIIB) con $R^6B(OH)_2$ o un derivado de éster borónico del mismo en presencia de un catalizador de paladio (reacción de acoplamiento de Suzuki),

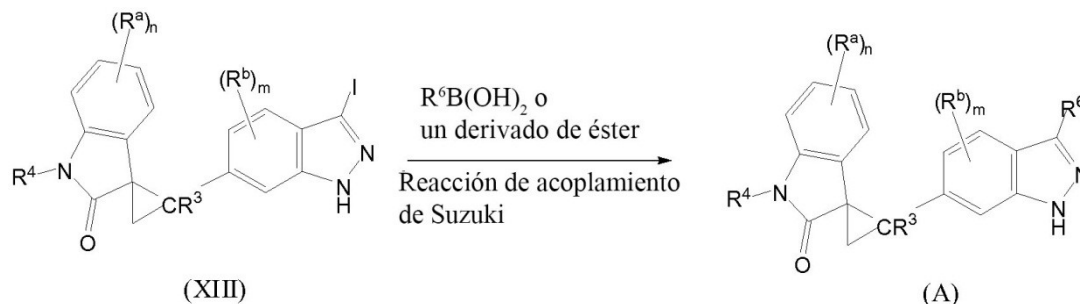
Reacción 10



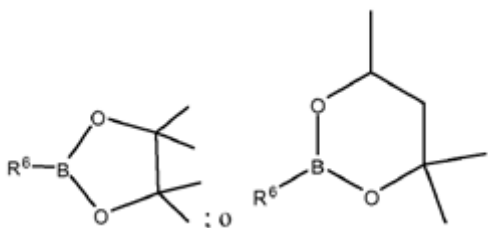
5 en la que R^6 es alqueno C_{2-10} , fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros o un grupo heterocíclico de 9-12 miembros, en los que el grupo alqueno C_{2-10} representado por R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, un grupo heterocíclico de 9-12 miembros, alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, -
 10 $C(O)H$, $-C(O)(alquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)(halogenoalquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)(fenilo)$, $-C(O)(grupo\ heterocíclico\ no\ aromático)$, $-C(O)O(alquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)O(halogenoalquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)O(fenilo)$, $-OC(O)(alquilo\ C_{1-6})$, $-OC(O)(halogenoalquilo\ C_{1-6})$, $-OC(O)(fenilo)$, $-S(O)_2(alquilo\ C_{1-6})$, $-S(O)_2(halogenoalquilo\ C_{1-6})$ y $-S(O)_2(fenilo)$, y en los que cada uno de los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico representados por R^6 , y los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico en los sustituyentes para el grupo alifático representado por R^6 están independientemente
 15 sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, $-OH$, $-SH$, nitro, ciano, amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, (dialquil C_{1-6} -amino)dialquil C_{1-6} -amino, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , $-O(alquilo\ C_{1-6})$, $-O(grupo\ heterocíclico\ no\ aromático)$, $-S(alquilo\ C_{1-6})$, $-O(halogenoalquilo\ C_{1-6})$, (halogenoalcoxi $C_{1-6})alquilo\ C_{1-6}$, (alcoxi $C_{1-6})alquilo\ C_{1-6}$, hidroxialquilo C_{1-6} , (aminoalquilo $C_{1-6})$, (alquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alcoxi C_{1-6} , (fenil)alquilo C_{0-6} , (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C_{0-6} , (grupo heterocíclico no aromático)alquilo C_{0-6} (opcionalmente sustituido con halógeno, $-OH$, alquilo C_{1-6} , (alcoxi $C_{1-6})alquilo\ C_{1-6}$, acilo C_{1-6} , alquilamino, dialquilamino o un grupo heterocíclico no aromático), (heteroarilo de 5-6 miembros)alcoxi C_{1-6} , (grupo heterocíclico no aromático)alcoxi C_{1-6} , $-C(O)(alquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)(halogenoalquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)(fenilo)$, $-C(O)(grupo\ heterocíclico\ no\ aromático)$, $-C(O)O(alquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)O(halogenoalquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)O(fenilo)$, $-OC(O)(alquilo\ C_{1-6})$, $-OC(O)(halogenoalquilo\ C_{1-6})$, $-OC(O)(fenilo)$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2(alquilo\ C_{1-6})$, $-S(O)_2(halogenoalquilo\ C_{1-6})$ y $-S(O)_2(fenilo)$.

[0081] En una realización, para la **reacción 10**, el compuesto de indolinona halogenado se representa por la Fórmula Estructural (XIII) (**reacción 10a**):

Reacción 10a



30 **[0082]** Un derivado de éster borónico de $R^6B(OH)_2$ se representa por $R^6B(Y^1)(Y^2)$, en la que Y^1 e Y^2 son cada uno independientemente un alcoxi C_{1-6} o ariloxi (*p.ej.*, un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con uno o más (*p.ej.*, 2, 3 o 4) sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, $-NO_2$, $-CN$, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y (alcoxi $C_{1-3})alquilo\ C_{1-3}$) o Y^1 e Y^2 forman conjuntamente un resto derivado de un compuesto dihidroxilo separado por un grupo alqueno C_{2-6} , que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y (alcoxi $C_{1-3})alquilo\ C_{1-3}$. En una realización, $R^6B(Y^1)(Y^2)$ se representa por la siguiente fórmula estructural:



[0083] Las condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki y catalizadores de Suzuki adecuados son conocidos en la técnica y se pueden usar para llevar a cabo la **reacción 10** o **reacción 10a**. La reacción se efectúa preferiblemente en condiciones de irradiación de microondas, ventajosamente en el intervalo, por ejemplo, de 100 a 150 °C, o generalmente a aproximadamente 120 °C. Un catalizador de paladio ejemplar incluye, pero sin limitación, un complejo de ligando y metal preformado tal como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf)₂, PdCl₂(PPh)₃, o una mezcla de sales metálicas tales como Pd(OAc)₂, PdCl₂ o Pd₂(dba)₃ con ligandos de fosfina añadidos, por ejemplo PPh₃, PCy₃ o dppf. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como disolventes etéreos (p.ej., éter dietílico, éter metil-*tert*-butílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano), disolventes aromáticos (p.ej., benceno y tolueno), disolventes clorados (p.ej., cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano), disolventes alcohólicos (p.ej., metanol, etanol, isopropanol), dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, o mezclas de tales disolventes, con agua como codisolvente opcional. Puede usarse una base adecuada, tal como alcóxido C₁₋₆ de metal alcalino (p.ej., NaOMe, KO^tBu), hidróxido de metal alcalino (p.ej., NaOH, KOH), carbonato de metal alcalino (p.ej., Na₂CO₃, K₂CO₃ o Cs₂CO₃), amina (p.ej., etilamina, propilamina, dimetilamina, trimetilamina o isopropiletilamina), fluoruro de metal alcalino (p.ej., NaF o KF), o fosfato de metal alcalino. (p.ej., Na₃PO₄, Na₂HPO₄, NaH₂PO₄, K₂HPO₄, KH₂PO₄ o K₃PO₄) pueden usarse para la **reacción 10** descrita en una cualquiera de las realizaciones anteriores. En una realización, la base se selecciona del grupo consistente en NaOH, KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, KO^tBu, KF, K₃PO₄ y Et₃N. En una realización, la **reacción 10** se lleva a cabo en presencia de Pd(PPh₃)₄ y una base (p.ej., Na₂CO₃ o KF) en un disolvente seleccionado del grupo consistente en DMF, dioxano y tolueno/ETOH.

[0084] En una realización, para la **reacción 10** descrita en cualquiera de las realizaciones anteriores, R₆ es un fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -CH=CH-(fenilo opcionalmente sustituido), o -CH=CH-(heteroarilo opcionalmente sustituido).

[0085] Como alternativa, el compuesto de espirociclopropilindolinona representado por la Fórmula Estructural (A) puede prepararse mediante reacción de Heck (**reacción 11**) del compuesto de indolinona halogenado de Fórmula Estructural (XIIIB) con R⁶H en presencia de un catalizador de paladio y una base, en los que R⁶ es un alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, dialquilamino, dialquil C₁₋₆-amino, -C(O)H, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -OC(O)(fenilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(halogenoalquilo C₁₋₆) y -S(O)₂(fenilo), y los grupos fenilo y heteroarilo en los sustituyentes para el grupo alqueno C₂₋₁₀ representado por R⁶ están independientemente sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -OH, -SH, nitro, ciano, amino, dialquilamino, dialquil C₁₋₆-amino, (dialquil C₁₋₆-amino)dialquil C₁₋₆-amino, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, -O(alquilo C₁₋₆), -O-(grupo heterocíclico no aromático), -S(alquilo C₁₋₆), -O(halogenoalquilo C₁₋₆), (halogenoalcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (aminoalquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alcoxi C₁₋₆, (fenil)alquilo C₀₋₆, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C₀₋₆, (grupo heterocíclico no aromático)alquilo C₀₋₆ (opcionalmente sustituido con halógeno, -OH, alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, alquilamino, dialquilamino o grupo heterocíclico no aromático), (heteroarilo de 5-6 miembros)alcoxi C₁₋₆, (grupo heterocíclico no aromático)alcoxi C₁₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -OC(O)(fenilo), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(halogenoalquilo C₁₋₆) y -S(O)₂(fenilo). En una realización, el compuesto de indolinona halogenado es el compuesto de indolinona yodado representado por la Fórmula Estructural (XIII). La reacción se lleva a cabo en condiciones de reacción de Heck típicas. La reacción se efectúa preferiblemente en condiciones de irradiación de microondas, ventajosamente en el intervalo, por ejemplo, de 100 a 150 °C, o generalmente a aproximadamente 120 °C.

[0086] En una realización, para la **reacción 11** descrita en cualquiera de las realizaciones anteriores, R₆ es -CH=CH-(fenilo opcionalmente sustituido) o -CH=CH-(heteroarilo opcionalmente sustituido).

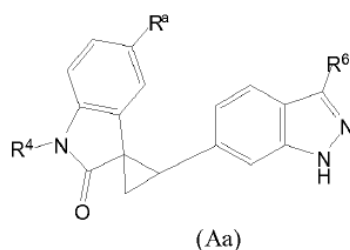
[0087] En otra alternativa, el compuesto de espirociclopropilindolinona representado por la Fórmula Estructural (A) puede prepararse mediante reacción de Sonagashira (**reacción 12**) del compuesto de indolinona halogenado de Fórmula Estructural (XIIIB) con R₆H en presencia de un catalizador de paladio y Cu(I)X, en la que X es haluro y R₆ es alqueno C₂₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil

5 C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, -C(O)H, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)(fenilo), -
 C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)O(fenilo), -
 10 OC(O)(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -OC(O)(fenilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(halogenoalquilo
 C₁₋₆) y -S(O)₂(fenilo), y los grupos fenilo y heteroarilo en los sustituyentes para el grupo alquilino C₂₋₁₀ representado
 por R₆ están independientemente sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo
 consistente en halógeno, -OH, -SH, nitro, ciano, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, (dialquil C₁₋₆-
 amino)dialquil C₁₋₆-amino, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, -O(alquilo C₁₋₆), -O(grupo heterocíclico no
 15 aromático), -S(alquilo C₁₋₆), -O(halogenoalquilo C₁₋₆), (halogenoalcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆,
 hidroxialquilo C₁₋₆, (aminoalquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-
 amino)alcoxi C₁₋₆, (fenil)alquilo C₀₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₀₋₆, (grupo heterocíclico no
 aromático)alquilo C₀₋₆ (opcionalmente sustituido con halógeno, -OH, alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆,
 alquilamino, dialquilamino o grupo heterocíclico no aromático), (heteroarilo de 5-6 miembros)alcoxi C₁₋₆, (grupo
 20 heterocíclico no aromático)alcoxi C₁₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo
 heterocíclico no aromático)alcoxi C₁₋₆, -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo
 C₁₋₆), -OC(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -OC(O)(fenilo), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(halogenoalquilo C₁₋₆)
 y -S(O)₂(fenilo). En una realización, el compuesto de indolinona halogenado es el compuesto de indolinona yodado
 representado por la Fórmula Estructural (XIII). La reacción se lleva a cabo en condiciones de reacción de
 Sonagashira típicas. La reacción se efectúa preferiblemente en condiciones de irradiación de microondas,
 ventajosamente en el intervalo, por ejemplo, de 100 a 150 °C, o generalmente a aproximadamente 120 °C.

20 **[0088]** En una realización, para la **reacción 12**, R⁶ es -C=C-(fenilo opcionalmente sustituido) o -C=C-(heteroarilo
 opcionalmente sustituido).

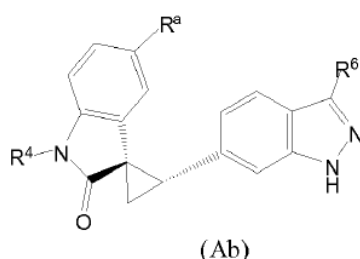
25 **[0089]** En una realización, para la **reacción 10**, **reacción 10a**, **reacción 11** y **reacción 12** descritas en cualquiera
 de las realizaciones anteriores, el heteroarilo en el grupo representado por R⁶ es un heteroarilo de 5-12 miembros.
 Los ejemplos de heteroarilos de 5 a 12 miembros incluyen piridilo, tiazolilo, pirazinilo, tiofenilo, indolilo, quinolinilo,
 pirrolilo, pirazolilo y pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. El fenilo y el heteroarilo de 5-
 12 miembros en el grupo representado por R⁶ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes
 30 seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆,
 halogenoalquilo C₁₋₆, halogenoalcoxi (C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (aminoalquilo C₁₋₆,
 (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo
 C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y
 alquil C₁₋₆-carbonilo.

35 **[0090]** En una realización, para la **reacción 10**, **reacción 10a**, **reacción 11** y **reacción 12** descritas en cualquiera
 de las realizaciones anteriores, el compuesto de espirociclopropilindolinona se representa por la Fórmula Estructural
 (Aa):



40 y el compuesto de indolinona yodado se representa por la Fórmula Estructural (XIIIa) descrita anteriormente.

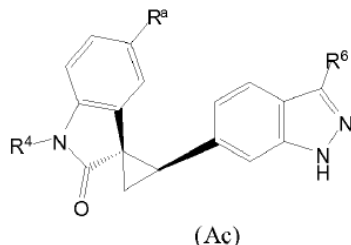
[0091] En otra realización, para la **reacción 10**, **reacción 10a**, **reacción 11** y **reacción 12** descritas en cualquiera
 de las realizaciones anteriores, el compuesto de espirociclopropilindolinona se representa por la Fórmula Estructural
 45 (Ab):



y el compuesto de indolinona yodado se representa por la Fórmula Estructural (XIIIb) descrita anteriormente.

[0092] En otra realización, para la **reacción 10**, **reacción 10a**, **reacción 11** y reacción 12 descritas en cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto de espirociclopropilindolinona se representa por la Fórmula Estructural (Ac):

5



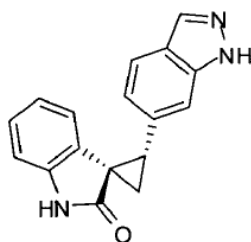
y el compuesto de indolinona yodado se representa por la Fórmula Estructural (XIIIc) descrita anteriormente.

[0093] En aún otra realización, para los compuestos de Fórmula Estructural (XIII) en la **reacción 10**, **reacción 10a**, **reacción 11** y **reacción 12** descritas en una cualquiera de las realizaciones anteriores, el átomo de nitrógeno N1 de indazol puede estar opcionalmente sustituido un grupo protector de nitrógeno P¹ descrito anteriormente. Por consiguiente, el compuesto de espirociclopropilindolinona de fórmula estructural (A) se puede preparar mediante la **reacción 10**, **reacción 10a**, **reacción 11** y **reacción 12** seguidas de una reacción de desprotección para reemplazar el grupo P¹ por -H. El grupo protector P¹ puede retirarse de acuerdo con procedimientos conocidos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene y Wuts, 3^a edición, 1999, incluyendo los descritos para la **reacción 9**.

[0094] En aún otra realización, para los compuestos de la Fórmula Estructural (XIIa) en la **reacción 8** y **reacción 8a** y los compuestos de Fórmula Estructural (XIII) en la **reacción 10**, **reacción 10a**, **reacción 11** y **reacción 12** descritas en una cualquiera de las realizaciones anteriores, el compuesto de indolinona representado por la Fórmula Estructural (XIIb) y (XIIc) y el compuesto de indolinona halogenado representado por la Fórmula Estructural (XIIIb) y (XIIIc) pueden obtenerse por HPLC preparativa quiral o purificación por cromatografía de fluido supercrítico (SFC) disolviendo un compuesto racémico o parcialmente enriquecido enantioméricamente en un disolvente adecuado, e inyectándose en una columna que contiene una fase estacionaria quiral, por ejemplo, Lux Cellulose-1, Lux Cellulose-2, Lux Amylose-2, Chiralpak 1A, Chiralpak 1B, Chiralpak AS-H o Chiralcel OJH, y eluyendo con una fase móvil. Para HPLC quiral, el modo es típicamente en fase normal en la que la fase móvil puede seleccionarse de una mezcla de disolventes que comprende un disolvente no polar, por ejemplo hexano o heptano, y un disolvente polar, por ejemplo etanol o IPA. Para SFC quiral, la fase móvil se selecciona de una mezcla compuesta de un disolvente polar tal como metanol, etanol, isopropanol o isobutanol, con CO₂ supercrítico a una presión adecuada.

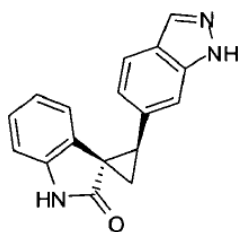
[0095] La presente invención también está dirigida a un compuesto representado por una cualquiera de las Fórmulas Estructurales (I)-(XIII), (IVa)-(XIIIa), (Vb)-(XIIIb), (Vc)-(XIIIc), (VI'), (XI'), (XII'), (XIIIa) y (XIIIb) descritas anteriormente. En una realización, el compuesto representado por la Fórmula Estructural (XIIb) no es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

35

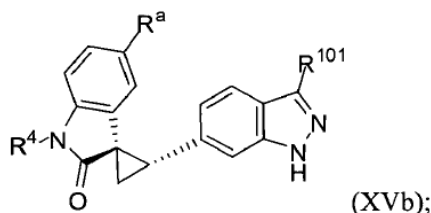


[0096] En otra realización, el compuesto representado por la Fórmula Estructural (XIIc) no es un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

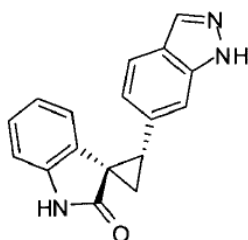
40



[0097] La presente invención también está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula Estructural (XVb):



en la que R^{101} es -H o halógeno y los valores del resto de las variables son como se describen anteriormente para la Fórmula Estructural, con la condición de que el compuesto representado por la Fórmula Estructural (XVb) no sea un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



[0098] En una realización, para la Fórmula Estructural (XVb), R^{101} es -H o -I.

[0099] En una primera realización, para las Fórmulas Estructurales (I), (II), (IV), (IVa), (V), (Va), (Vb), (Vc), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VI'), (XI), (XIa), (XIb), (XIc), (XI') y (XIIIa), P^1 es $-C(=O)O-R^P$, $-SO_2-R^P$ o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} y (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} ; y R^P es alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , -alquilenio C_{1-6} -Si(alquilo C_{1-6})₃, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} y (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} ; el resto de las variables son como se describen anteriormente para la Fórmula Estructural (A). Como alternativa, P^1 es bencilo, *p*-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo y 2-hidroxibencilo. En otra alternativa, P^1 es bencilo o *p*-metoxibencilo.

[0100] En una segunda realización, para las Fórmulas Estructurales (VII), (VIIa), (VIII), (VIIIa), (X), (Xa), (XI), (XIa), (XIb), (XIc), (XI') y (XIIIa), P^2 es alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} , $-C(=O)O-R^P$, $-SO_2-R^P$ o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} y R^P es alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , -alquilen C_{1-6} -Si(alquilo C_{1-6})₃, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} y (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} . Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se describen anteriormente para la Fórmula Estructural (A) o en la primera realización. Como alternativa, P^2 es metilo, $-CH_2CH_2OMe$, bencilo o *p*-metoxibencilo.

[0101] En una tercera realización, para las Fórmulas Estructurales (I), (II), (IV), (V), (VI), (VI'), (VII), (VIIa), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (X), (Xa), (XI)-(XIII), (XIa)-(XIIIa), (XIb)-(XIIIb), (XIc)-(XIIIc), (XI'), (XI''), (XIIIa), (XIIIb), (XVb), (A), (Aa), (Ab) y (Ac), cada R^a y R^b , cuando están presentes (en la Fórmula Estructural (I), (II), (IV), (V), (VI), (VI'), (XI), (XI'), (XII), (XIII), y (A)), son cada uno independientemente -H, halógeno, ciano, $-NR^1R^2$, $-NR^2C(O)R^1$, $-C(O)OR^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-NR^2C(O)OR^1$, $-N(R^2)C(O)NR^1R^2$, $-OR^1$, $-SO_2NR^1R^2$, $-NR^2SO_2R^1$, alquilo C_{1-6} , fenilo o heteroarilo de 5-12 miembros, en los que el heteroarilo de 5-12 miembros representado por R^a y R^b se selecciona del grupo consistente en piridilo, tiazolilo, pirazinilo, tiofenilo, indolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo y pirimidinilo; el alquilo C_{1-6} representado por R^a y R^b está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C_{1-6}), -S(alquilo C_{1-6}), halogenoalcoxi C_{1-6} , amino,

alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, alquil C₁₋₆ -carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆-carbonilo; y el fenilo o heteroarilo de 5-12 miembros representado por R^a y R^b está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, (halogenoalcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (aminoalquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆-carbonilo;

cada R¹ es independientemente -H o alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₃), -S(alquilo C₁₋₃) y halogenoalcoxi C₁₋₆; y

cada R² es independientemente -H o alquilo C₁₋₆. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se describen para la Fórmula Estructural (A), o en la primera o segunda realización.

[0102] En una cuarta realización, para las fórmulas estructurales (I), (II), (IV), (V), (VI), (VI)', (VII), (VIIa), (VIII), (VIIIa), (XIIb)-(XIIIb), (XIIc)-(XIIIc), (IX), (IXa), (Xa), (Xa), (XI)-(XIII) (XII'), (XIII), (XIIIb), (XVb), (A), (Aa), (Ab) y (Ac), cada R^a y R^b, cuando están presentes (en la Fórmula Estructural (I), (II), (IV), (V), (VI), (VI)', (XI), (XI)', (XII), (XIII) y (A)) son cada uno independientemente -H, halógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se describen anteriormente para la Fórmula Estructural (A), o en la primera o segunda realización.

[0103] En la quinta alternativa, para las fórmulas estructurales (I), (II), (IV), (V), (VI), (VI)', (VII), (VIIa), (VIII), (VIIIa), (IX), (IXa), (X), (Xa), (XI)-(XIII), (XIa)-(XIIIa), (XIIb)-(XIIIb), (XIIc)-(XIIIc), (XI'), (XII'), (XIIIa), (XIIIb), (XVb), (A), (Aa), (Ab) y (Ac), cada R^a y R^b, cuando están presentes (en la Fórmula Estructural (I), (II), (IV), (V), (VI), (VI)', (XI), (XI)', (XII), (XIII) y (A)) son cada uno independientemente -H, -F, metilo, etilo o metoxi. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se describen anteriormente para la Fórmula Estructural (A), o en la primera o segunda realización.

[0104] En una sexta realización, para las Fórmulas Estructurales (XII)-(XIII), (XIIa)-(XIIIa), (XIIb)-(XIIIb), (XIIc)-(XIIIc), (XII'), (XIIIa), (XIIIb), (XVb), (A), (Aa), (Ab) y (Ac), R⁴ es H, alquilo C₁₋₆, fenilo, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(fenilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆) o -S(O)₂(fenilo), en los que cada alquilo en los grupos representados por R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, -C(O)NH₂, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino y halogenoalcoxi C₁₋₆ y en los que cada fenilo en los grupos representados por R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halogenoalcoxi C₁₋₆. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son los descritos anteriormente para la Fórmula Estructural (A), o en la primera, segunda, tercera, cuarta o quinta realización.

[0105] En una séptima realización, para las fórmulas estructurales (XII)-(XIII), (XIIa)-(XIIIa), (XIIb)-(XIIIb), (XIIc)-(XIIIc), (XII'), (XIIIa), (XIIIb), (XVb), (A), (AA), (Ab) y (Ac), R⁴ es -H, metilo, etilo o -CH₂CH₂OMe. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se describen anteriormente para la Fórmula Estructural (A), o en la primera, segunda, tercera, cuarta o quinta realización.

[0106] En una octava realización, para las Fórmulas Estructurales (VI'), (XI'), (XII'), (A), (Aa), (Ab) y (Ac), R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido, -CH₂-(fenilo opcionalmente sustituido), -CH₂-(heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido), -CH₂-CH₂-(fenilo opcionalmente sustituido), -CH₂-CH₂-(heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido), -CH=CH-(fenilo opcionalmente sustituido), -CH=CH-(heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido), -C≡C-(fenilo opcionalmente sustituido) o -C≡C-(heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido). Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se describen para la Fórmula Estructural, o en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima realización. Los heteroarilos de 5-12 miembros ejemplares en el grupo representado R⁶ incluyen piridilo, tiazolilo, pirazinilo, tiofenilo, indolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo y pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Un grupo alternativo de heteroarilos de 5-12 miembros ejemplares en el grupo representado por R⁶ incluye piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo opcionalmente sustituidos.

[0107] En una novena realización, para las fórmulas estructurales (VI'), (XI'), (XII'), (A), (AA), (AB) y (Ac), R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido, -CH=CH-(fenilo opcionalmente sustituido) o -C≡C-(fenilo opcionalmente sustituido); los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se describen anteriormente para la Fórmula Estructural (A), o en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima realización.

[0108] En una realización, el fenilo y el heteroarilo de 5-12 miembros en el grupo representado por R⁶ descrito en la octava o novena realización están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, (halogenoalcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-

amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, (CH₂)₀₋₃-N-piperidinilo, -(CH₂)₀₋₃-N-morfolinilo, -(CH₂)₀₋₃-N-pirrolidinilo, -(CH₂)₀₋₃-N-piperazinilo y -(CH₂)₀₋₃-N-oxazepanilo, en los que N-pirrolidinilo, N-morfolinilo y N-piperazinilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆-amino o acilo C₁₋₆ (como alternativa, el N-piperazinilo está N'-sustituido con alquilo C₁₋₆ o (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆).

[0109] En una décima realización, para las Fórmulas Estructurales (VI'), (XI'), (XII'), (A), (Aa), (Ab) y (Ac), R⁶ es -CH=CH-(fenilo); y el fenilo en -CH=CH-(fenilo) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, (aminoalquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, -(CH₂)₀₋₃-N-piperidinilo, -(CH₂)₀₋₃-N-morfolinilo, -(CH₂)₀₋₃-N-pirrolidinilo, -(CH₂)₀₋₃-N-piperazinilo y -(CH₂)₀₋₃-N-oxazepanilo, en el que el N-pirrolidinilo, N-morfolinilo y N-piperazinilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino o acilo C₁₋₆ (como alternativa, el N-piperazinilo está N'-sustituido con alquilo C₁₋₆ o (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆). Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se describen anteriormente para la Fórmula Estructural (A), o en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima realización.

[0110] En una undécima forma de realización, para las fórmulas estructurales (VI'), (XI'), (XII'), (A), (AA), (AB) y (Ac), R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con -(CH₂)₀₋₃-N-piperazinilo, en el que el N-piperazinilo está opcionalmente N'-sustituido con alquilo C₁₋₆ o (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se describen anteriormente para la Fórmula Estructural (A), o en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o séptima realización.

[0111] En una realización, para las fórmulas estructurales (VI'), (XI'), (XII'), (A), (AA), (AB) y (Ac), R^a es -F, metilo, etilo o metoxi; y R⁴, cuando está presente, es -H, metilo, etilo o metoxietilo. Los valores y los valores alternativos para el resto de las variables son como se describen en la décima o undécima realización.

[0112] Cuando un compuesto es designado por un nombre o estructura que indica un único enantiómero, a menos que se indique lo contrario, el compuesto es al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 97,5 %, 98 %, 98,5 %, 99 %, 99,5 %, 99,8 %, 99,9 % o 100 % ópticamente puro (también denominado "enantioméricamente puro"). La pureza óptica es el peso en la mezcla del enantiómero nombrado o representado dividido por el peso total en la mezcla de ambos enantiómeros. Como alternativa, cuando un compuesto se designa mediante un nombre o estructura que indica un solo enantiómero, a menos que se indique lo contrario, el compuesto tiene un exceso enantiomérico porcentual de al menos un 20 %, 40 %, 60 %, 80 %, 90 %, 92 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 97,5 %, 98 %, 98,5 %, 99 %, 99,5 %, 99,8 %, 99,9 % o 100 %. El porcentaje de exceso enantiomérico, o porcentaje de ee, es la diferencia entre el porcentaje del enantiómero nombrado o representado y el enantiómero opuesto.

[0113] Cuando la estereoquímica de un compuesto divulgado se nombra o se representa por la estructura, y la estructura nombrada o representada abarca más de un estereoisómero (p.ej., como en un par de diastereómeros), ha de entenderse que se incluye uno de los estereoisómeros abarcados o cualquier mezcla de los estereoisómeros abarcados. Ha de entenderse además que la pureza estereoisomérica de los estereoisómeros nombrados o representados representa al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,8 %, 99,9 % o 100 % en peso. La pureza estereoisomérica en este caso se determina dividiendo el peso total en la mezcla de los estereoisómeros abarcados por el nombre o estructura entre el peso total en la mezcla de todos los estereoisómeros.

[0114] El término "halógeno" como se usa en la presente memoria significa halógeno e incluye cloro, fluoro, bromo y yodo.

[0115] Un "grupo alifático" es acíclico, no aromático, consiste únicamente en carbono e hidrógeno y puede contener opcionalmente una o más unidades de insaturación, p.ej., dobles y/o triples enlaces. Un grupo alifático puede ser lineal o ramificado. Un grupo alifático contiene típicamente entre aproximadamente uno y aproximadamente veinte átomos de carbono, típicamente entre aproximadamente uno y aproximadamente diez átomos de carbono, más típicamente entre aproximadamente uno y aproximadamente seis átomos de carbono. Un "grupo alifático sustituido" está sustituido en uno o más "átomos de carbono sustituibles". Un "átomo de carbono sustituible" en un grupo alifático es un carbono en el grupo alifático que está unido a uno o más átomos de hidrógeno. Uno o más átomos de hidrógeno se pueden reemplazar opcionalmente por un grupo sustituyente adecuado. Un "grupo halogenoalifático" es un grupo alifático, como se define anteriormente, sustituido con uno o más átomos de halógeno.

[0116] El término "alquilo", usado solo o como parte de un resto mayor, tal como "alcoxi", "halogenoalquilo", "arilalquilo", "alquilamina", "dialquilamina", "alquilamino", "dialquilamino", "alquilcarbonilo", "alcoxicarbonilo" y similares, significa un grupo alifático saturado de cadena lineal o ramificada. Como se usa en la presente memoria, un grupo alquilo C₁₋₆ se denomina "alquilo inferior". De forma similar, los términos "alcoxi inferior", "halogenoalquilo inferior", "arilalquilo inferior", "alquilamina inferior", "dialquilamina inferior", "alquilamino inferior", "dialquilamino inferior" incluyen cadenas saturadas lineales y ramificadas que contienen de uno a seis átomos de

carbono.

[0117] El término "alqueno" significa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace.

[0118] El término "alquino" significa un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace.

[0119] El término "alcoxi" significa -O-alquilo; "hidroxialquilo" significa alquilo sustituido con hidroxilo; "aralquilo" significa alquilo sustituido con un grupo arilo; "alcoxialquilo" significa alquilo sustituido con un grupo alcoxi; "alquilamina" significa amina sustituida con un grupo alquilo; "cicloalquilalquilo" significa alquilo sustituido con cicloalquilo; "dialquilamina" significa amina sustituida con dos grupos alquilo; "alquilcarbonilo" significa -C(O)-R, en la que R es alquilo; "alcoxicarbonilo" significa -C(O)-OR, en la que R es alquilo; y en los que alquilo es como se define anteriormente.

[0120] Los términos "halogenoalquilo" y "halogenoalcoxi" significan alquilo o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I. Preferiblemente, el halógeno en un halogenoalquilo o halogenoalcoxi es F.

[0121] El término "grupo acilo" significa -C(O)R, en la que R es un grupo alquilo o grupo arilo opcionalmente sustituido (p.ej., fenilo opcionalmente sustituido). R es preferiblemente un grupo alquilo o fenilo no sustituido.

[0122] Un "grupo alqueno" se representa por $-[CH_2]_z-$, en la que z es un entero positivo, preferiblemente de uno a ocho, más preferiblemente de uno a cuatro.

[0123] Un "alqueno" es un grupo alqueno en el que un metileno se ha reemplazado por un doble enlace.

[0124] El término "grupo arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", significa un anillo aromático carbocíclico. El término "arilo" puede usarse indistintamente a los términos "anillo de arilo", "anillo aromático carbocíclico", "grupo arilo" y "grupo aromático carbocíclico". Un grupo arilo tiene típicamente de seis a catorce átomos de anillo. Los ejemplos incluyen fenilo, naftilo, antraceno, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fluoreno, indano, indeno y similares. Un "grupo arilo sustituido" está sustituido en uno cualquiera o más átomos de anillo sustituibles, que es un átomo de carbono de anillo unido a un hidrógeno.

[0125] El término "cicloalquilo" denomina un sistema de anillo de hidrocarburo saturado monocíclico o policíclico. Por ejemplo, un cicloalquilo C_{5-7} incluye, pero no sin limitación, ciclohexano, cicloheptano o ciclooctano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[0126] El término "heteroarilo", "heteroaromático", "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo", "anillo heteroaromático" y "grupo heteroaromático", usado solo o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", denomina grupos de anillo aromático que tienen de cinco a catorce átomos de anillo seleccionados de carbono y al menos uno (típicamente 1 a 4, más típicamente 1 o 2) heteroátomos (p.ej., oxígeno, nitrógeno o azufre). "Heteroarilo" incluye anillos monocíclicos y anillos policíclicos en que un anillo heteroaromático monocíclico está condensado con uno o más de otros anillos aromáticos o heteroaromáticos carbocíclicos. Como tal, "heteroarilo de 5-14 miembros" incluye sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos.

[0127] Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de 5-6 miembros incluyen furano (p.ej., 2-furano, 3-furano), imidazolilo (por ejemplo, *N*-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), isoxazolilo (p.ej., 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (p.ej., 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo), oxazolilo (p.ej., 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), pirazolilo (p.ej., 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), pirrolilo (p.ej., ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), piridilo (p.ej., 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (p.ej., 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (p.ej., 3-piridazinilo), tiazolilo (p.ej., 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), triazolilo (p.ej., 2-triazolilo, 5-triazolilo), tetrazolilo (p.ej., tetrazolilo), tienilo (p.ej., 2-tienilo, 3-tienilo), pirimidinilo, piridinilo y piridazinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo aromáticos policíclicos incluyen carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofurano, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, acridinilo o benzoisoxazolilo. Un "grupo heteroarilo sustituido" está sustituido en uno cualquiera o más átomos de anillo sustituibles, que es un carbono de anillo o nitrógeno de anillo unido a un hidrógeno.

[0128] El término "grupo heterocíclico" o "grupo heterocíclico" significa un anillo no aromático monocíclico de 3 a 10 miembros que contiene de 1-3 heteroátomos de anillo o un anillo policíclico con anillo de 7 a 20 miembros y de 1 a 4 heteroátomos de anillo, en el que el anillo policíclico tiene uno o más anillos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos fusionados con uno o más anillos aromáticos o heteroaromáticos. En una realización, el grupo heterocíclico es un anillo bicíclico que tiene un anillo heterocíclico no aromático monocíclico fusionado con un grupo fenilo. Un grupo heterocíclico policíclico ejemplar incluye tetrahydroisoquinolinilo (tal como 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilo, 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ilo, y 2-metil-

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo), isoindolinilo (tal como 2-etilisoindolin-5-ilo, 2-metilisoindolin-5-ilo), indolinilo, tetrahydrobenzo[f]oxazepinilo (tal como 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-ilo).

5 **[0129]** El término "grupo heterocíclico no aromático" significa un anillo no aromático monocíclico de 3 a 10 miembros que contiene de 1-3 heteroátomos de anillo o un anillo no aromático policíclico de 7 a 20 miembros y de 1 a 4 heteroátomos de anillo. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, nitrógeno cuaternario, nitrógeno oxidado (por ejemplo, NO); oxígeno y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El grupo heterocíclico no aromático sustituido puede estar enlazado mediante un heteroátomo o átomo de carbono adecuado. Los grupos heterocíclicos no aromáticos representativos incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, 10 piperidinilo, piperazinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y similares. Un "grupo heterocíclico no aromático sustituido" está sustituido en uno cualquiera o más átomos de anillo sustituibles, que es un átomo de carbono de anillo o nitrógeno de anillo unido a un hidrógeno.

15 **[0130]** A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes adecuados para un grupo alifático sustituido (tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo), grupo arilo, grupo heteroarilo, grupo heterocíclico y grupos heterocíclicos no aromáticos) incluyen los grupos representados por R^a. Otros ejemplos incluyen halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₂₀, alquenilo C₂₋₂₀, alquinilo C₂₋₂₀, amino, alquil C₁₋₂₀-amino, dialquil C₁₋₂₀-amino, alcoxi C₁₋₂₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₂₀, halogenoalcoxi C₁₋₂₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₂₀ y halogenoalquilo C₁₋₂₀.

20 **[0131]** Una "sal" de un compuesto divulgado en la presente memoria denomina una sal formada por un compuesto divulgado en la presente memoria que tiene grupos amina básicos con un ácido orgánico o inorgánico, o una sal formada a partir de un compuesto divulgado en la presente memoria que tiene grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos con una base orgánica o inorgánica. Las sales formadas con un ácido o base farmacéuticamente aceptable se denominan "sales farmacéuticamente aceptables". Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la invención incluyen sales de ácidos inorgánicos (tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico) y de ácidos orgánicos (tales como ácido acético, 25 ácidos bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico y tartárico). Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y calcio). Los compuestos con un grupo amonio cuaternario también contienen un contranión tal como cloruro, bromuro, yoduro, acetato, perclorato y similares. Otros ejemplos de tales sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos [p.ej., (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos, 35 incluyendo mezclas racémicas], succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico. También se puede usar un ácido o base no farmacéuticamente aceptable para formar una sal del compuesto divulgado en la presente memoria para facilitar la separación y/o purificación del compuesto. Por ejemplo, se puede usar ácido trifluoroacético para formar una sal con un compuesto que tiene un grupo funcional amina.

40 **[0132]** A menos que se indique lo contrario, los disolventes orgánicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, disolventes etéreos (por ejemplo, éter dietílico, metil-*tert*-butiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y dimetoxietano), disolventes aromáticos (p.ej., benceno y tolueno), disolventes clorados (p.ej., cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano), disolventes alcohólicos (p.ej., metanol, etanol, isopropanol), dimetilformamida, dimetilsulfóxido y acetonitrilo.

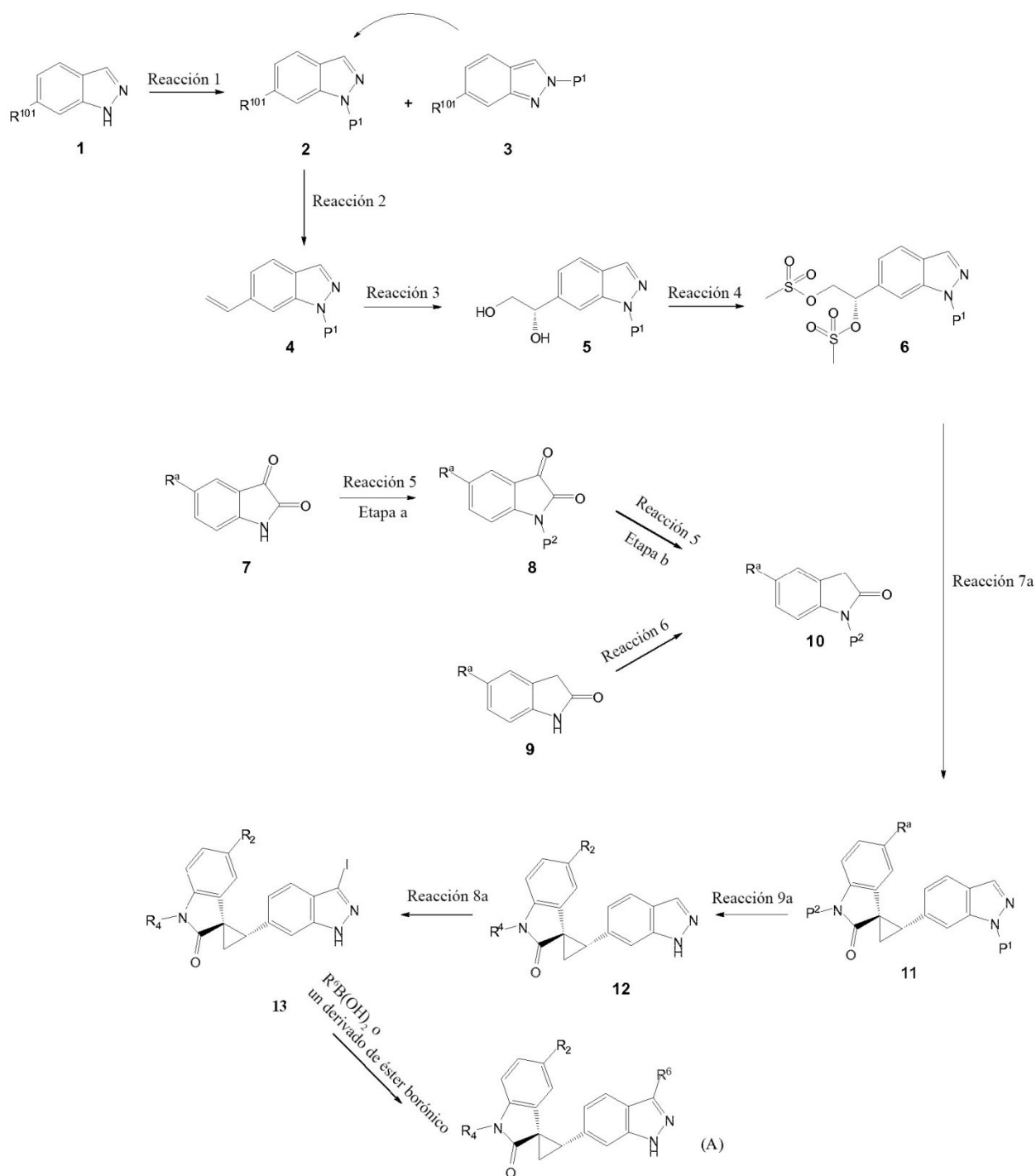
45 **[0133]** A menos que se indique lo contrario, las bases ejemplares incluyen, pero sin limitación, alcóxido C₁₋₆ de metal alcalino (p.ej., NaOMe, KO^tBu), hidróxido de metal alcalino (p.ej., NaOH, KOH), carbonato de metal alcalino (p.ej., Na₂CO₃, K₂CO₃ o Cs₂CO₃), amina (p.ej., etilamina, propilamina, dimetilamina, trimetilamina, isopropiletilamina, piridina), amoniaco, fluoruro de metal alcalino (p.ej., NaF o KF) y fosfato de metal alcalino (p.ej., Na₃PO₄, Na₂HPO₄, NaH₂PO₄, K₂HPO₄, KH₂PO₄ o K₃PO₄)

50

Ejemplificación

Esquema de síntesis general

55 **[0134]** Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con procedimientos sintéticos representados en el Esquema 1.



Esquema 1

Procedimientos experimentales generales:

5 [0135] Se han usado materiales de partida y reactivos comercialmente disponibles tal como se recibieron.

10 [0136] En general, las reacciones anhidras se realizaron bajo una atmósfera inerte tal como nitrógeno o argón, excepto cuando se indique. Cuando se usaron disolventes secos, se obtuvieron estos como sigue: tolueno, THF y éter se secaron y purificaron sobre alúmina usando un aparato PureSolv MD de Innovative Technologies (de estilo Grubbs). Se obtuvo CH_2Cl_2 por secado sobre tamices moleculares de 4 Å, o se adquirió también el grado anhidro en botellas Sure-Seal de Sigma-Aldrich. THF y 1,4-dioxano se recogieron después de la destilación sobre cetilo de sodio-benzofenona. Se adquirieron ACN, DMF y DMSO de grado anhidro de Sigma-Aldrich. La progresión de la

reacción se monitorizó generalmente por TLC usando placas de gel de sílice Merck con visualización por UV a 254 nm, por HPLC analítica o por LCMS (Bruker Esquire 4000). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice 60 de malla 230-400 a de EMD Chemicals, o usando el sistema de purificación ultrarrápido Biotage Isolera con cartuchos SNAP (KP-HP-SIL, 10 g-100 g) con la muestra del mismo material al tamaño apropiado. Los espectros de RMN de ^1H se registraron en un espectrómetro Bruker a 400 MHz o Varian Inova a 300 o 400 MHz, con desplazamientos químicos dados en ppm con relación al tetrametilsilano. Los espectros de masas se obtuvieron usando un espectrómetro Bruker Esquire 4000 o un Micromass Quattro Micro. Se adquirieron columnas de HPLC de fase normal quiral (250 x 4,6 mm) de Chiral Technologies Europe (Chiralpak IA, IB, AS-H, todas dotadas con un cartucho protector del mismo material) o Phenomenex (Lux Cellulose-1, Lux Cellulose-2, Lux Amylose-2).

[0137] Las rotaciones ópticas se midieron en la línea D de sodio (589,44 nm) utilizando un polarímetro AA-55 de Optical Activity Ltd con un tubo de acero inoxidable sin forrar de 2,5x100 mm a concentraciones de muestra dadas (c, unidades de g /100 ml).

[0138] Los nombres de compuestos se generaron usando el software incorporado en ChemBioDraw Ultra versión 11.0 con la siguiente excepción. Se nombraron los compuestos racémicos con una estereoquímica relativa conocida usando el sistema R*/S* como se describe por North (Principles and Applications of Stereochemistry, CRC Press, 1998), en el que el átomo numerado inferior se define arbitrariamente como R* y los átomos numerados superiores se definen con respecto a ese centro. Así, una mezcla racémica de enantiómeros de un compuesto con dos centros quirales se designa como (1R*,2S*) o (1R*,2R*) dependiendo de la estereoquímica relativa conocida. La nomenclatura R y S estándar se usa para describir enantiómeros individuales o compuestos enantioméricamente enriquecidos de más de un 95 % de ee.

25 **Abreviaturas:**

[0139]

ACN	acetonitrilo
ac.	acuoso
a	ancho
Bn	bencilo
BnCl	cloruro de bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
BuLi	n-butil-litio
Calc.	calculado
CH ₃ PPh ₃ Br	bromuro de metiltrifenilfosfonio
PCy ₃	triciclohexilfosfina
dba	dibencilidenacetona
DCM	diclorometano
(DHQ) ₂ PHAL	1,4-ftalazindiildióter de hidroquinina
(DHQD) ₂ PHAL	1,4-ftalazindiildióter de hidroquinidina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
DMS	sulfuro de dimetilo
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
% de e.e.	exceso enantiomérico porcentual
Et ₂ O	diéter
Et ₃ N	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	horas
HMPA	triamida hexametilfosfórica
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
¹ Pr ₂ NEt	diisopropiletilamina
¹ PrOH	Isopropanol
KO ^{terc} -Bu	terc-butóxido de potasio
LC-MS	cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masas
MeOH	metanol

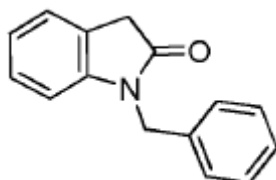
min	minutos
MoOPH	oxodiperoximolibdeno(piridina)(HMPA); MoO5•Py•HMPA
MoOPD	oxodiperoximolibdeno(piridina)(DMPU); MoO5•Py•DMPU
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
MS ESI	espectros de masas, ionización por electropulverización
NaO ^t Bu	terc-butóxido de sodio
NMO	N-óxido de N-metilmorfolina
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
RMN	resonancia magnética nuclear
O/N	durante la noche
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio
Ph	fenilo
PPh ₃	trifenilfosfina
PMB	para-metoxibencilo
PMBCl	cloruro de 4-metoxibencilo
Q ₂ (PHAL)	1,4-ftalazindiildióter de quinina
RBF	matraz de fondo redondo
ta	temperatura ambiente
sat.	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
^t BuLi	terc-butil-litio
^t BuOH	terc-butanol
^t BuOOH	hidroperóxido de terc-butilo
temp.	temperatura
TFA	ácido trifluoroacético
TfOH	ácido trifluorometanosulfónico
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
% p	porcentaje en peso

Preparación de intermedios de oxindol n-sustituídos

N-Benciloxindol

5

[0140]



10 **[0141]** Preparado de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía (C. Martin y EM Carreira, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 11505-11515). Se enfrió una solución agitada de isatina (10,0 g, 68 mmol) en DMF seca (125 ml) en un baño de hielo antes de la adición de hidruro de sodio (60 % en peso en aceite mineral, 2,86 g, 71,5 mmol) en 10 porciones, volviéndose rápidamente morada la solución naranja. Cuando no se observó desprendimiento de gas

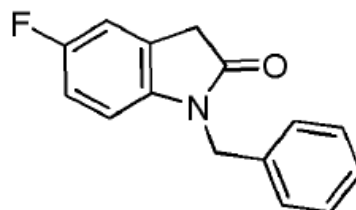
15 adicional, se añadió bromuro de bencilo (13,4 g, 78,0 mmol) mediante jeringa. Se observó un cambio de color de nuevo a naranja en 20 minutos. Se añadió agua (300 ml) con agitación, se recogió el precipitado resultante rojo anaranjado por filtración y se lavó con agua y un poco de etanol frío. Se recristalizó entonces el sólido en etanol hirviendo (300 ml), procurando N-bencilisatina (13,7 g, 85 %) en forma de agujas rojas largas.

20 **[0142]** Se mezcló N-bencilisatina (13,0 g, 55 mmol) con hidrato de hidrazina (60 ml) y se dispuso en un baño de aceite. Se calentó la mezcla en etapas hasta 125 °C, convirtiéndose primero en un barro verde, luego en amarillo con grumos de un sólido pegajoso. Después de un total de 5 h a 125 °C, se enfrió la mezcla y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron dos veces con H₂SO₄ ac. 1,0 M y una vez con cada uno de salmuera semisaturada y luego salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, procurando un sólido amarillo pálido. La reprecipitación con éter/pentano dio el compuesto del título en forma de un sólido

25 blanquecino (9,6 g, 75 %). Los datos espectrales coinciden con los valores de la bibliografía (C. Martin y EM Carreira, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 11505-11515).

1-Bencil-5-fluoroindolin-2-ona

30 **[0143]**

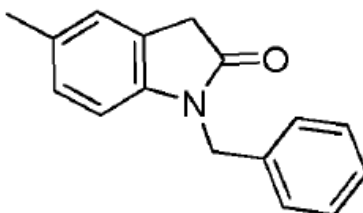


5 **[0144]** De manera similar al procedimiento de N-bencilisatina, la 5-fluoroisatina (10,0 g, 60,5 mmol) facilitó 5-fluoro-N-bencilisatina en forma de un polvo rojo anaranjado (14,5 g, 93 %). Se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin purificación alguna. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,21 (m, 5H), 6,95 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,89 (s, 2H); MS ESI 255,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}_2 + \text{H}]^+$ 255,07.

10 **[0145]** Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento de N-benciloxindol usando 5-fluoro-N-bencilisatina (14,5 g, 56,8 mmol). La trituración usando Et_2O :hexano facilitó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (10,3 g, 75 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,26 (m, 5H), 7,00 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,63 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,63 (s, 2H); MS ESI 241,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FNO}_2 + \text{H}]^+$ 241,09.

15 1-Bencil-5-metilindolin-2-ona

[0146]



20 **[0147]** A una mezcla de 5-metilisatina (8,05 g, 50 mmol) y K_2CO_3 (8,16 g, 60 mmol) en DMF (100 ml) se añadió BnBr (6,5 ml, 55 mmol) gota a gota durante 2 min. Después de la adición, se calentó la mezcla resultante en un baño de aceite a 75 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a ta, se vertió la mezcla de reacción sobre hielo/agua fría (250 ml), se lavó con H_2O (50 ml) y se agitó durante 5 min. Se recogieron los precipitados resultantes por filtración por succión y se secaron al aire, dando 1-bencil-5-metilisatina en forma de un sólido rojo oscuro. MS ESI 252,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$ 252,1.

25

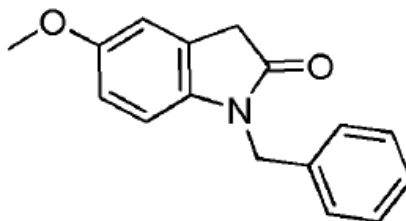
[0148] Se suspendió 1-bencil-5-metilisatina en DMSO (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidrato de hidrazina (5 ml) gota a gota durante 5 min. Después de la adición, se calentó la solución roja transparente resultante a 120 °C durante 2 h y entonces a 140 °C durante 5 h. Después de enfriar a ta, se vertió en un matraz Erlenmeyer de 1 l, se aclaró con H_2O (50 ml) y se añadió hielo hasta un volumen total de 300 ml. Se añadió HCl 2 M (50 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (200 ml x 2, entonces, 100 ml) y se secó la capa orgánica (Na_2SO_4). La retirada de los disolventes seguida de un secado a alto vacío durante 2 días dio el compuesto del título en forma de un sólido rojo oscuro (12,53 g, rendimiento cuantitativo en 2 etapas, contenía algún residuo de DMSO). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,29 (m, 5H), 7,09 (s, 1H), 6,97 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,31 (s, 3H); MS ESI 238,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO} + \text{H}]^+$ 238,1.

30

35

1-Bencil-5-metoxiindolin-2-ona

[0149]



40 **[0150]** Procedimiento 1: Se enfrió una solución agitada de 5-metoxisatina (5,0 g, 28 mmol) en DMF seca (40 ml) en un baño de hielo antes de la adición de hidruro de sodio (60 % en peso en aceite mineral, 1,7 g, 42 mmol)

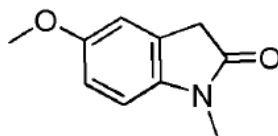
lentamente, volviéndose rápidamente negra la solución roja oscura. Después de agitar durante 20 min, se añadió BnBr (3,7 ml, 31 mmol) a la mezcla de reacción mediante jeringa y se agitó la mezcla resultante durante 1 h. Se añadió agua (150 ml) con agitación y se recogió el precipitado rojo oscuro resultante por filtración y se lavó con agua, dando 1-bencil-5-metoxiindolin-2,3-diona en forma de un sólido rojo oscuro (6,1 g, 81 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,31 (m, 5H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,79 (s, 3H). MS ESI 268,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$ 268,09.

[0151] Se calienta una solución de 1-bencil-5-metoxiindolin-2,3-diona (6,1 g, 23 mmol) e hidrato de hidrazina (50-60 % de grado, 2,9 ml, *aprox.* 2 eq) en DMSO (15 ml) a 140 °C en un baño de aceite. Después de 3 h, se enfrió la mezcla, se diluyó con agua y EtOAc, se separaron las capas y se extrajo la acuosa con EtOAc tres veces (30 ml). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con H_2SO_4 2 M, salmuera, y se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, procurando el producto bruto en forma de un aceite marrón viscoso. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 20-50 % en hexano), facilitando el compuesto del título en forma de un aceite marrón (5,0 g, 85 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7,23 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 6,69 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (s, 2H). MS ESI 254,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$ 254,1.

[0152] Procedimiento 2: De manera similar, se obtuvo el compuesto del título en dos etapas a partir de 5-metoxisatina (10,0 g, 56 mmol), K_2CO_3 (8,58 g, 62 mmol) y BnBr (7,71 ml, 64 mmol) en DMF (50 ml) a 75 °C durante 4 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (1 l) y se agitó la suspensión resultante durante 30 min a TA. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con agua (10 ml x 3) y se secó a vacío, dando 1-bencil-5-metoxiindolin-2,3-diona (14,51 g, 96 %). Se añadió hidrato de hidrazina (80 %, 6,96 ml, 108 mmol) a una solución del sólido en DMSO (40 ml) a TA durante 10 min. Se calentó la mezcla de reacción a 140 °C en un baño de aceite durante 2 h, se enfrió entonces y se repartió entre agua (500 ml) y EtOAc (500 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (300 ml) y se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (75 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó, dando el compuesto del título en forma de un aceite marrón (13,2 g 96 %).

5-Metoxi-1-metilindolin-2-ona

[0153]



Procedimiento 1: Se cargó un matraz de fondo redondo seco con tolueno (50 ml) e hidruro de sodio (60 % en peso, 0,512 g, 12,8 mmol) bajo N_2 . Se calentó la suspensión resultante a 60 °C y se añadió entonces 5-metoxiindolin-2-ona (2,0 g, 12,2 mmol) en porciones durante 15 min. Después de 30 min de agitación a 60 °C, se añadió Me_2SO_4 (1,28 ml, 13,4 mmol) durante 15 min y se mantuvo la temperatura a 60 °C durante 3 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se inactivó con solución de cloruro de amonio al 25 % (40 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con tolueno (15 ml x 2), se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 ml x 2) y se secaron (Na_2SO_4). Se retiró el disolvente a vacío a 50 °C/6 kPa dando como resultado un semisólido marrón, que se purificó en Biotage Isolera (EtOAc al 10-50 % en hexano, columna SNAP 25 g), dando el compuesto del título (sólido marrón, 1,45 g, 67 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,89 (s, 1H), 6,82 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,20 (s, 3H); MS ESI 178 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$ 178,1.

Procedimiento 2: En un experimento separado llevado a cabo con 5-metoxiindolin-2-ona (250 mg, 1,53 mmol) a 100 °C durante 2,5 h, la evaporación y la cromatografía ultrarrápida facilitaron el compuesto del título (sólido beis, 144 mg, 53 %).

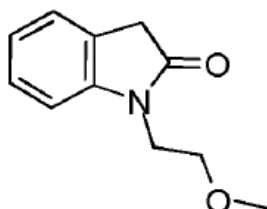
Procedimiento 3: Se enfrió una solución agitada de 5-metoxisatina (33 g, 186 mmol) en DMF seca (240 ml) en un baño de hielo antes de añadir lentamente hidruro de sodio (60 % en peso en aceite mineral, 11,2 g, 279 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió lentamente yodometano (12,8 ml, 205 mmol) a la mezcla de reacción lentamente y se agitó la mezcla resultante durante 1 h. Se inactivó la reacción con agua y se diluyó con EtOAc, se separaron las capas y se extrajo la acuosa con EtOAc tres veces. Se secaron las porciones orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, procurando el producto bruto en forma de un aceite marrón viscoso que se sometió a sonicación con agua y entonces se filtró, dando 1-metil-5-metoxiindolin-2,3-diona en forma de un sólido rojo oscuro (22,2 g, 63 % después del secado). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,25 (dd, J= 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).

[0154] Se calienta una solución de 1-metil-5-metoxiindolin-2,3-diona (22,2 g, 116 mmol) e hidrato de hidrazina (50-60 % de grado, 7,3 ml, *aprox.* 2 eq) en DMSO (42 ml) a 140 °C en un baño de aceite. Después de 3 h, se enfrió la mezcla, se diluyó con agua y EtOAc, se separaron las capas y se extrajo la acuosa con EtOAc cuatro veces (30 ml).

Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con H₂SO₄ 1 M dos veces, salmuera y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, facilitando el compuesto del título en forma de un sólido naranja (19,2 g, 93 %). RMN de ¹H (400 MHz, MeOD) δ 6,96-6,95 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,19 (s, 3H). MS ESI 178,0 [M + H]⁺, calc. para [C₁₀H₁₁NO₂ + H]⁺ 178,08.

1-(2-Metoxietil)indolin-2-ona

[0155]

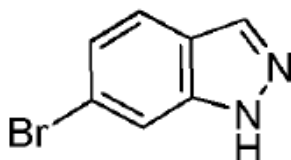


[0156] A una solución de isatina (2,94 g, 20 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se añadió NaH al 60 % (1,00 g, 25 mmol) en porciones. Después de la adición, se agitó la mezcla resultante durante 15 min a 0 °C, se añadió entonces gota a gota 1-bromo-2-metoxietano (2,35 ml, 25 mmol) durante 2 min. Se agitó la mezcla resultante durante 10 min a 0 °C, entonces O/N a ta, entonces se enfrió a 0 °C y se inactivó con NH₄Cl saturado, hielo y H₂O. Se extrajo el producto con EtOAc (150 ml x 2) y se secó (Na₂SO₄). La retirada de disolventes dio un líquido rojo anaranjado oscuro que se redisolvió en DMSO (10 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (2 ml) gota a gota durante 7 min. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 5 min a ta, entonces 2 h a 140 °C (temperatura del aceite) antes de enfriar a ta. Se añadió hielo/H₂O (20 ml), seguido de HCl 6 M (7 ml, 42 mmol), y se agitó la mezcla resultante durante 30 min a ta. Se añadió hielo/H₂O (40 ml) adicional y se extrajo la mezcla con EtOAc (50 ml x 3). Purificación por cromatografía ultrarrápida (gradiente: 0 a 40 % de EtOAc en hexano) procuró el compuesto del título (líquido naranja, 2,32 g, 61 % en 2 etapas). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,26-7,20 (m, 2H), 7,03 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,98 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 3,82 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,52 (t, J= 5,8 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H); MS ESI 191,8 [M + H]⁺, calc. para [C₁₁H₁₃NO₂ + H]⁺ 192,1.

Preparación de los intermedios de indazol

6-Bromo-1H-indazol

[0157]



Procedimiento 1: Se añadió hidrato de hidrazina (40 ml) gota a gota a una solución de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (40,6 g, 200 mmol) en DMSO (80 ml). Se calentó la mezcla resultante en un baño de aceite ajustado a 120 °C durante 20 h, se dejó entonces enfriar y se vertió en una mezcla de hielo/agua (400 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se filtró el precipitado amarillo y se lavó sucesivamente con porciones de 2 x 100 ml cada una de agua, HCl ac. 2,0 M, agua, Na₂CO₃ 0,5 M y agua. Se secó el sólido a bajo vacío y entonces a alto vacío (aproximadamente 0,1 kPa) a temperatura ambiente (5 h) y a 70 °C (6 h), procurando el compuesto del título (31,4 g, 80%) en forma de un polvo amarillo. Los datos espectrales coinciden con los valores de la bibliografía (K. Lukin, MC Hsu, D. Fernando y MR Leanna, J. Org. Chem., 2006, 71, 8166-8172).

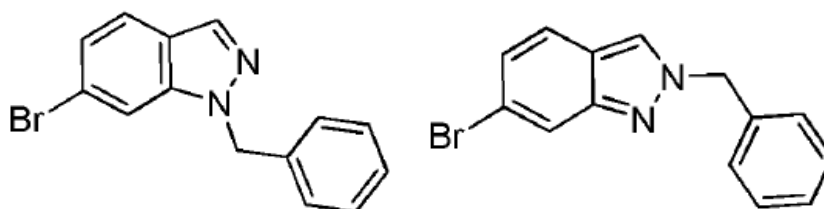
Procedimiento 2: Procedimiento de procesamiento modificado para la preparación de 6-bromo-1H-indazol: Se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (10 ml) a una solución de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (10 g, 49,3 mmol) en DMSO (20 ml). Se calentó la mezcla resultante en un baño de aceite ajustado a 120 °C. Se tomaron muestras periódicamente para monitorizar la progresión de la reacción por RMN de ¹H y ¹⁹F, que indicaron que son necesarias más de 10 h (y probablemente más de 15 h) para completar la reacción. Después de 20 h, se dejó enfriar la mezcla a alrededor de 40-50 °C. Se añadió agua (80 ml) lentamente, dando como resultado la formación de cristales finos. Se filtraron los sólidos, se lavaron bien con agua y se secaron por succión durante la noche. Se recogió el producto bruto (6,9 g) en EtOAc caliente (5 ml/g) y se filtró para retirar el material insoluble. Se lavaron los sólidos con EtOAc adicional (2 ml/g). Se concentró el filtrado hasta un contenido de EtOAc de aproximadamente 4,5 ml/g, se calentó hasta que todos los sólidos se disolvieron, se dejó enfriar entonces lentamente a temperatura ambiente y después durante la noche en una nevera estándar (aprox. 4 °C). Se

filtraron los cristales incoloros resultantes, se lavaron con EtOAc frío y se secaron entonces por succión. Rendimiento 4,75 g (49 %). Se obtuvo una segunda cosecha de cristales (0,64 g, 6,6 %). Los datos espectrales coinciden con los valores de la bibliografía anteriores en el Procedimiento 1.

5 Procedimiento 3: Se añadieron 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (1,0 kg, 4,9 mol) y DMSO (2,0 l) a un recipiente con camisa de 10 l dotado de agitador de cabeza, termómetro y condensador de agua. Se añadió hidrato de hidrazina (1,0 l) en una corriente fina a la solución resultante, observándose una pequeña exotermia. La temperatura de la camisa se elevó a 120 °C y se continuó la agitación durante un período de 20 h. Se enfrió la mezcla a alrededor de 45 °C. Se añadió agua (5,0 l) lentamente, dando como resultado la formación de cristales finos. Se continuó la agitación durante 1 h adicional a temperatura ambiente. Se drenó la mezcla de reacción del recipiente y se filtraron los sólidos, se lavaron bien con agua hasta que el pH del filtrado fue neutro y se secaron por succión durante la noche. Se recogió el producto bruto en EtOAc caliente (5 ml/g) y se filtró para retirar el material insoluble. Se lavaron los sólidos con EtOAc adicional (2 ml/g basado en el producto bruto). Se concentró el filtrado hasta un contenido de EtOAc de aproximadamente 4,5 ml/g, se calentó hasta que todos los sólidos se disolvieron, se dejó enfriar entonces lentamente a temperatura ambiente y después durante la noche en una nevera estándar (aprox. 4 °C). Se filtraron los cristales incoloros resultantes, se lavaron con EtOAc frío y se secaron entonces por succión. Rendimiento 435 g (45%). No se intentaron aislar cosechas de material adicionales. Los datos espectrales coinciden con los valores de la bibliografía anteriores en el Procedimiento 1.

20 N1-Bencil-6-bromo-1H-indazol y N2-bencil-6-bromo-2H-indazol

[0158]



25 Procedimiento 1: Se enfrió una suspensión de NaH (60 % en peso en aceite mineral, 5,6 g, 140,0 mmol) en THF seco (150 ml) en un baño de hielo y se añadió lentamente una suspensión de 6-bromo-1H-indazol (27,6 g, 140 mmol) en THF seco (150 ml). La porción líquida se volvió roja, pero quedaron algunos sólidos. Después de 30 min, se añadió BnBr (17,1 ml, 147,4 mmol), se retiró el baño de enfriamiento y se dejó agitar la mezcla durante 3 h a TA. La RMN de ¹H de una muestra mostró una relación de producto de 1:1,7 (N1:N2) y conversión incompleta; se añadió NaH adicional (1,0 g, 25,0 mmol). Después de 1 h adicional a TA y 1 h a 50 °C, se concentró la mezcla y se cromatografió directamente sobre sílice usando una columna de 4 cm de diámetro con EtOAc/ciclohexano 1: 3 como eluyente. Sólo se consiguió una separación parcial, por lo que las fracciones mezcladas se purificaron nuevamente en una columna de 8 cm de diámetro usando aprox. 0,5 kg de sílice. Se aislaron muestras tanto de N1-bencil-6-bromo-1H-indazol (Rf 0,5, 7,9 g, 20 %) como de N2-bencil-6-bromo-2H-indazol (Rf 0,45, 14,2 g, 35%), junto con algunas fracciones mixtas que se conservaron frente a requisitos futuros. N1-Bencil-6-bromo-1H-indazol: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ8,00 (d, J= 0,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36-7,20 (m, 4H), 7,20-7,15 (m, 2H), 5,53 (s, 2H). MS (ES+): 287 (⁷⁹Br, [M+H]⁺), 289 (⁸¹Br, [M+H]⁺); calc. para [C₁₄H₁₁BrN₂+ H]⁺ 287,0 (⁷⁹Br). N2-Bencil-6-bromo-2H-indazol: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ7,92-7,88 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,14 (dd, J= 8,9, 1,6 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H). MS (ES+): 287 (⁷⁹Br, [M+H]⁺), 289 (⁸¹Br, [M+H]⁺); calc. para [C₁₄H₁₁BrN₂+ H]⁺ 287,0 (⁷⁹Br).

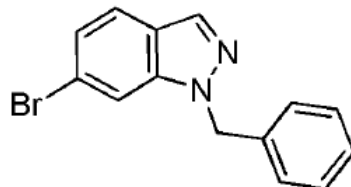
45 Procedimiento 2: Se trató una solución de 6-bromo-1H-indazol (0,1 g, 0,5 mmol) en DMSO seco (0,5 ml) con KO^tBu (67 mg, 0,6 mmol). Después de 10 min, se añadió BnCl (69 µl, 0,6 mmol), y se dejó agitar la mezcla resultante a ta. Después de 4 h, se llevó a cabo un procesamiento estándar usando NH₄Cl ac. sat. y EtOAc. La RMN de ¹H del producto bruto indicó la conversión completa del material de partida y una relación 2,5:1 de los productos bencilados en N1 y N2 (entrada 10 a continuación).

50 Procedimiento 3: Se trató el 6-bromo-1H-indazol bruto (procedimiento 3, 433 g) en DMSO (1,3 l) con KOH (1,22 eq) y BnBr (1,22 eq). Esto no completó la reacción por TLC, así que se hicieron dos adiciones adicionales de reactivos, BnBr (0,2 eq) y KOH (0,2 eq). Esto todavía no completó la reacción, así que se llevó a cabo un procesamiento acuoso estándar seguido de tratamiento con 0,4 eq de cada uno de BnBr (0,4 eq) y KO^tBu (0,4 eq) en THF (1,5 l). Cuando la reacción se completó como se indica por TLC, se realizó un procesamiento acuoso estándar que facilitó el producto bruto, que contenía una serie de impurezas no polares que incorporaban un fragmento de bencilo, pero se usó en la etapa de equilibrado sin purificación adicional (Procedimiento 3 a continuación).

N1-Bencil-6-bromo-1H-indazol mediante conversión de equilibrio de N2-bencil-6-bromo-2H-indazol en N1-bencil-6-bromo-1H-indazol

[0159]

5



10 Procedimiento 1: Se dispusieron N2-bencil-6-bromo-2H-indazol (1,0 g, 3,5 mmol, que contenía aproximadamente un 10 % de isómero N1) y BnBr (0,42 ml) en un tubo y se calentó a 200 °C. La mezcla se oscureció rápidamente. La RMN de ¹H de una muestra tomada después de 5 min indicó una relación de N1:N2 de 3,5: 1, aumentando a > 10:1 en una muestra adicional tomada a los 30 min. Se añadió entonces una porción adicional de material de partida (9 g, 31,5 mmol) y se continuó calentando. Después de 3 h, se obtuvo una relación similar de isómeros, que no cambió significativamente al calentar durante la noche. El procesamiento acuoso (lavados ácidos y básicos) y el paso a través de una almohadilla corta de sílice no consiguieron retirar el material ennegrecido, aunque la RMN indicó una pureza de moderada a buena. La destilación a 175 °C, aprox. 0,1 kPa retiró las impurezas coloreadas.

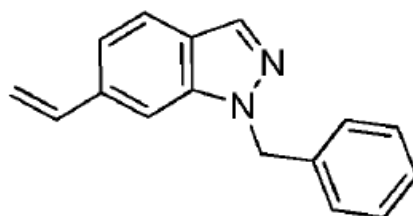
20 Procedimiento 2: Se dispusieron N2-bencil-6-bromo-2H-indazol (que contenía cantidades variables de isómero N1) y BnBr (al 20 % en moles) en un tubo y se calentaron a 150-160 °C durante 6 h. El material preparado de esta manera se usó en una reacción de Suzuki posterior con o sin destilación a (175 °C, aproximadamente 0,1 kPa).

25 Procedimiento 3: Se añadió BnBr (aproximadamente 20 % en moles) a los N1- y N2-bencil-6-bromo-2H-indazoles brutos de la reacción anterior (433 g) y se calentó la mezcla resultante durante 5 h en un bloque de aluminio fijado a 160 °C. La mezcla bruta ya estaba oscura, por lo que no se pudo determinar si la mezcla se oscureció aún más. Se retiró el BnBr aplicando vacío moderado (aprox. 5 kPa) a la mezcla calentada. Se dejaron enfriar los residuos a alrededor de 40 °C, se recogieron entonces en una mezcla de ciclohexano y Et₂O (4:1) y se lavaron con NaOH ac. al 10 %, salmuera semisaturada y salmuera. Se secó la porción orgánica sobre MgSO₄, se filtró a través de una almohadilla de sílice corta (aprox. 2 cm), eluyendo con ciclohexano/éter adicional, y se concentró facilitando el material bruto (734 g). La RMN de ¹H indicó que el isómero N2 comprendía < 5 % de la mezcla, aunque el material contenía una serie de impurezas arrastradas desde la mezcla de partida. La mitad de este material se usó directamente en la reacción de Suzuki posterior descrita a continuación (se describen dos porciones, 153 g). Se destiló la mitad restante del material a 200 °C, ~0,1 kPa, facilitando un producto semibruto (225,5 g, ~65 % de pureza en peso como se determina por RMN de ¹H, con dibenciléter contaminante; rendimiento calculado del producto deseado ~145 g, 45 %).

N1-Bencil-6-vinil-1H-indazol

[0160]

40



45 Procedimiento 1: Se purgó con nitrógeno una mezcla de N1-bencil-6-bromo-1H-indazol (10,2 g, 35,5 mmol) y NaOH (4,3 g, 107 mmol) en THF/agua (9:1, 350 ml). En un matraz separado, se agitaron conjuntamente Pd(OAc)₂ (0,16 g, 0,7 mmol, 2 % en moles) y PPh₃ (0,37 g, 1,4 mmol, 4 % en moles) en THF seco purgado con nitrógeno (35 ml) durante 10 min, formando una solución roja con algunos sólidos en suspensión. Se añadieron éster pinacólico del ácido vinilborónico (7,5 ml, 44,4 mmol) y la solución de catalizador a la mezcla de reacción, y se purgó la solución resultante una vez más con nitrógeno. Se calentó la mezcla en un baño de aceite fijado a 65 °C; la TLC indicó el consumo de material de partida a las 7 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para retirar la mayor parte del THF, se diluyó entonces con agua (50 ml), salmuera (50 ml) y EtOAc (250 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc adicional (4 x 50 ml). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron (a 70 °C/2 kPa),

50

procurando el producto bruto. Esto se cromatógrafió sobre sílice usando EtOAc al 10-20 % en ciclohexano, procurando el compuesto del título (7,5 g, 90 %) en forma de un aceite amarillo que solidificó al reposar. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (s, 1H), 7,63 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,29-7,19 (m, 5H), 7,18-7,13 (m, J= 7,0 Hz, 2H), 6,75 (dd, J= 17,6, 10,9 Hz, 1H), 5,76 (d, J= 17,5 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,26 (d, J= 10,9 Hz, 1H). MS (ES $^+$): 235 ([M+H] $^+$); calc. para $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2 + \text{H}]^+$ 235,1.

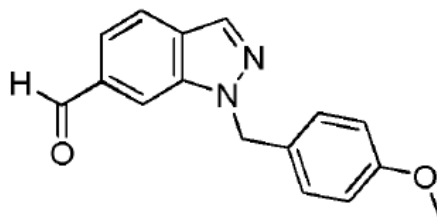
Procedimiento 2: Uso de 4,4,6-trimetil-2-vinil-1,3,2-dioxaborinano: Se purgó con nitrógeno una mezcla de N1-Bencil-6-bromo-1H-indazol (1,44 g, 5,0 mmol) y NaOH (0,4 g, 10,0 mmol) en THF/agua (5:1, 15 ml). En un matraz separado, se agitaron conjuntamente Pd(OAc) $_2$ (11 mg, 0,05 mmol, 1 % en moles) y PPh $_3$ (26 mg, 0,1 mmol, 2 % en moles) en THF purgado con nitrógeno (2,5 ml) durante 10 min, formando una solución roja con algunos sólidos en suspensión. El THF usado era de grado HPLC y libre de inhibidor; no se conoce el efecto de THF de grado inferior o estabilizado. Se añadieron 4,4,6-trimetil-2-vinil-1,3,2-dioxaborinano (1,12 ml, 6,5 mmol) y la solución de catalizador a la mezcla de reacción, y se purgó la solución resultante una vez más con nitrógeno. Se calentó la mezcla en un baño de aceite fijado a 65 °C; se continuó el calentamiento durante 24 h, pero la reacción se completa probablemente en menos de 8 h. Se combinó entonces la mezcla bruta con una segunda reacción paralela de la misma escala en la que se había usado una dilución mayor. Se concentró la mezcla se a presión reducida para retirar la mayor parte del THF, se diluyó entonces con agua, salmuera y ciclohexano. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con ciclohexano adicional hasta que la TLC indicó que se había extraído todo el producto deseado (3-4 extractos). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO $_4$ y se pasaron entonces a través de una almohadilla de 1 cm de sílice para retirar el material basal. Se eluyó cualquier producto que quedara sobre la sílice usando EtOAc al 10 % en ciclohexano (Rf. 0,15 en este eluyente). Se concentró el eluato combinado, procurando el compuesto del título (2,05 g, 88 %) en forma de un aceite amarillo que solidificó al reposar y era de pureza suficiente para usar en reacciones posteriores.

Procedimiento 3: Se procesó N1-bencil-6-bromo-1H-indazol (la mitad del material bruto obtenido en el procedimiento 3 anterior) en dos lotes como sigue: se purgó una mezcla de N1-bencil-6-bromo-1H-indazol bruto (153 g, que contiene un máximo de 0,5 moles suponiendo un rendimiento del 100 % en bencilación/equilibrado) y NaOH (40 g, 1,0 moles) en THF/agua (5:1, 1,5 l, THF libre de inhibidor de grado HPLC) con nitrógeno. En un matraz separado, se agitaron conjuntamente Pd(OAc) $_2$ (1,13 g, 5,0 mmol, 1 % en moles) y PPh $_3$ (2,6 g, 10,0 mmol, 2 % en moles) en THF purgado con nitrógeno (250 ml) durante 10 minutos, formando una solución roja con algunos sólidos en suspensión. Se añadieron 4,4,6-trimetil-2-vinil-1,3,2-dioxaborinano (112 ml, 0,65 mmol) y la solución de catalizador a la mezcla de reacción, y se purgó la solución resultante una vez más con nitrógeno. Se calentó la mezcla durante la noche en un baño de aceite fijado a 60 °C. La RMN de ^1H de una muestra indicó que quedaba algo de material de partida, así que se añadió un donante de vinilo adicional (30 ml) para impulsar a completarse. Se combinaron ambos lotes de mezcla y se concentró la mezcla a presión reducida, retirando la mayor parte del THF, se diluyó entonces con agua, salmuera y ciclohexano. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con ciclohexano adicional hasta que la TLC indicó que se había extraído todo el producto deseado (total de 3,5 l de ciclohexano). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO $_4$ y se pasaron entonces a través de una almohadilla de 2 cm de sílice para retirar el material basal. Se eluyó cualquier producto que quedara sobre la sílice usando EtOAc al 10 % en ciclohexano (Rf. 0,15 en este eluyente). Se concentró el eluato combinado, procurando 309 g de un aceite crudo que comprendía el compuesto del título, un poco del diol derivado del donante de vinilo y una serie de impurezas que contenían bencilo.

Procedimiento 4: Una reacción adicional llevada a cabo usando N1-bencil-6-bromo-1H-indazol destilado (64,3 g, 0,144 moles) procuró una conversión completa sin necesidad de una porción adicional de donante de vinilo, y dio N1-bencil-6-vinil-1H-indazol (55,5 g, cuantitativo) semibruto que se usó sin purificación adicional a continuación.

1-(4-Metoxibencil)-1H-indazol-6-carbaldehído

[0161]

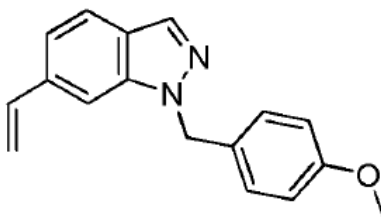


[0162] A una solución de 1H-indazol-6-carbaldehído (1,5 g, 10,3 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se añadió KO t Bu (1,4 g, 12,4 mmol) y se dejó agitar durante 10 min. Se añadió entonces PMBCl (1,7 ml, 12,4 mmol) y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después 1,5 h, se inactivó la reacción con NH $_4$ Cl. Se extrajo el producto con

Et₂O, se lavaron las fases orgánicas con salmuera y se secaron entonces sobre MgSO₄. Se retiró el disolvente y se secó el material bruto (mezcla de isómeros N1 y N2) a alto vacío. Al residuo resultante se añadió PMBCl (0,70 ml, 5,15 mmol) y se calentó la mezcla a 170 °C durante 2,5 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se purificó el residuo usando Biotage Isolera (gel de sílice, EtOAc al 20-50 % en hexano), lo que dio el compuesto del título (1,97 g, 72 %).
 5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,09 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,85 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 5,62 (s, 2H), 3,77 (s, 3H); MS ESI 266,9 [M + H]⁺, calc. para [C₁₆H₁₄N₂O₂ + H]⁺ 267,1.

10 1-(4-Metoxibencil)-6-vinil-1H-indazol

[0163]

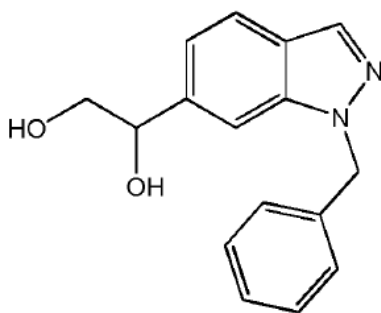


15 [0164] Se cargó un matraz secado al horno bajo N₂ (g) con NaH (60 % en peso) (592 mg, 14,8 mmol) y THF (30 ml) y se enfrió la suspensión a 0 °C. Se añadió CH₃PPh₃Br (5,29 g, 14,8 mmol) y se agitó durante 30 min, en cuyo momento se añadió 1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-6-carbaldehído (1,97 g, 7,40 mmol) y se dejó calentar la reacción lentamente a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, se inactivó con NH₄Cl y se extrajo con Et₂O. Se lavaron las
 20 capas orgánicas con salmuera (2x) y se secaron sobre MgSO₄. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo usando Biotage Isolera (gel de sílice, EtOAc al 10-20 % en hexano), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,20 g, 61 %); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,67 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,16 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 6,84-6,76 (m, 3H), 5,80 (d, J= 17,5 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,30 (d, J= 10,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H); MS ESI 264,9 [M + H]⁺, calc. para [C₁₇H₁₆N₂O + H]⁺ 265,1.

25 Preparación de indazoldioles

1-(1-Bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diol

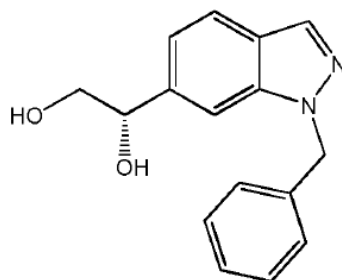
[0165]



35 [0166] Se agitó una muestra de N1-bencil-6-vinil-1H-indazol (material bruto, ~24 mmol) en una mezcla de ^tBuOH (25 ml), agua (25 ml) y ácido cítrico (10,1 g, 48,0 mmol). Se añadieron K₂OsO₄·2H₂O (44 mg, 0,12 mmol, 0,5 % en moles) y N-óxido de N-metilmorfolina (3,1 g, 26,4 mmol) y se agitó la mezcla oleosa bifásica resultante durante la noche a ta. La RMN de ¹H de una muestra mostró aprox. un 40 % de conversión, así que se calentó la mezcla a 50 °C (dando una sola fase) durante 7 h. Se añadió etanol (50 ml) y se volvió a dejar agitar la mezcla durante la noche. Se retiró el OsO₂ precipitado por filtración a través de Celite (lavado con etanol y acetato de etilo) y se concentró el filtrado en un rotavapor. Se recogió el residuo en HCl 1,0 M ac. y EtOAc; se separaron las capas y se extrajo la fase
 40 acuosa con EtOAc adicional. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se hizo pasar el producto bruto a través de un tapón corto de sílice, eluyendo con EtOAc, y se concentró, procurando el compuesto del título (6,26 g, 92 % en dos etapas) en forma de una goma rojiza. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,65 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 3H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,04 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,86 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,46 (s, 1H), 2,84 (s, 1H). MS (ES⁺): 269 ([M+H]⁺), calc. para [C₁₆H₁₆N₂O₂ + H]⁺ 269,1.

45 (S)-1-(N1-Bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diol

[0167]



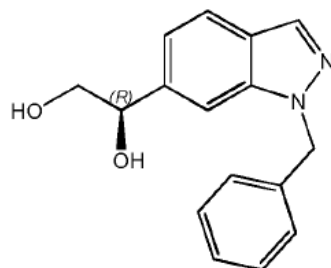
5 Procedimiento 1: Se dispusieron $K_3Fe(CN)_6$ (16,7 g, 51,0 mmol), K_2CO_3 (7,05 g, 51,0 mmol), $(DHQ)_2PHAL$ (0,13 g, 0,17 mmol, 1 % en moles) y $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (12,8 mg, 0,034 mmol, 0,2 % en moles) en un matraz de fondo redondo. Se añadió una mezcla de $tBuOH$ y agua (1:1, 160 ml), formando una mezcla bifásica transparente con agitación. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo, dando como resultado precipitación parcial, antes de la adición de N1-bencil-6-vinil-1H-indazol en polvo (4,0 g, 17,1 mmol). Se agitó la mezcla resultante vigorosamente en el baño de hielo durante 5 h, momento en el que no se observó sólido adicional y la TLC indicó el consumo del material de partida. Se inactivó la reacción mediante la adición de metabisulfito de sodio (40 g), causando la efervescencia resultante que la mezcla de reacción rebasara en el baño de hielo. Se añadió el material restante al baño de hielo y se agitó la mezcla resultante (que contenía aproximadamente 1 l de agua y hielo) durante la noche, calentando lentamente. Se añadieron Celite y CH_2Cl_2 (200 ml), se agitó la mezcla a fondo y se filtró entonces. Se lavaron los sólidos a fondo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) adicional. Se separó el filtrado bifásico y se extrajo la capa acuosa con $CHCl_3$ (4 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Se recogió el residuo en EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de sílice (1 cm de profundidad x 8 cm de diámetro), eluyendo con EtOAc adicional, retirando el material basal. Se concentró el eluato y se purificó por arrastre con tolueno, retirando las trazas de $tert BuOH$. Finalmente, se recristalizó el residuo en tolueno caliente (10 ml/), procurando el compuesto del título en forma de agujas blancas (3,87 g, 84 %, 98,8 % de ee) con el enantiómero principal (S) eluyendo a 16,8 min (Daicel Chiralpak IB 250 x 4,6 mm), EtOH isocrático al 10 % en n-heptano, 1 ml/min, temperatura ambiente (aprox. 22 °C), detección: 254, 230, 210 nm); a partir del patrón de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (R) era de 14,8 minutos usando este procedimiento y el N1-bencil-6-vinil-1H-indazol eluía a 5,4 minutos. La RMN de 1H y los datos espectrales de masa eran idénticos a los de 1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diol racémico obtenidos anteriormente. Rotación óptica: $[\alpha]^{22}_D = 13^\circ$ (c 1,018, MeOH).

30 Procedimiento 2: Se dihidroxiló el N1-bencil-6-vinil-1H-indazol semibruto (Procedimiento 4 anterior, 55,5 g) de manera similar, procurando, después de recristalización para obtener 2 cosechas, (S)-1-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diol puro sólido (38 g, cuantitativo).

35 Procedimiento 3: Se dispusieron $K_3Fe(CN)_6$ (0,98 kg, 3 mol), K_2CO_3 (0,55 kg, 3 mol), $(DHQ)_2PHAL$ (3,9 g, 5,0 mmol) y $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (0,37 g, 1 mmol) en un recipiente de reacción de 10 l con abrazadera superior equipado con agitador de cabeza. Se añadió una mezcla de $tBuOH$ y agua (1:1, 7,5 l), formando una mezcla bifásica transparente con agitación. Se enfrió la mezcla usando un frigorífico Haake EK90, dando como resultado precipitación parcial, antes de la adición de N1-bencil-6-vinil-1H-indazol bruto (aprox. 0,7-0,8 mol). Se agitó la mezcla resultante vigorosamente, pero solidificó, ya que estaba disponible un espacio insuficiente para una circulación apropiada en el baño de enfriamiento y la temperatura real cayó a alrededor de -20 °C cuando se dejó durante el fin de semana. Era evidente la poca conversión. Para acelerar la reacción, se añadieron $(DHQ)_2PHAL$ (2,5 mmol) y $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (0,5 mmol) adicionales, y se dejó calentar la mezcla a aprox. 10 °C; la reacción procedió entonces satisfactoriamente. Se inactivó la reacción mediante la adición en porciones de metabisulfito de sodio (1,5 kg). Se agitó la mezcla durante 1 h a ta, volviéndose casi transparente, se filtró entonces a través de una almohadilla de Celite, retirando el OsO_2 precipitado. Se extrajo el filtrado con CH_2Cl_2 (4 extractos, volumen final de 7 l), y se secaron las porciones orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Se recristalizó el producto bruto en tolueno caliente (10 ml/); se recogieron dos cosechas del compuesto del título, de 98,7 % y 98,0 % de ee, totalizando 163,7 g (55 % de 6-bromo-1H-indazol).

50 (R)-1-(N1-Bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diol

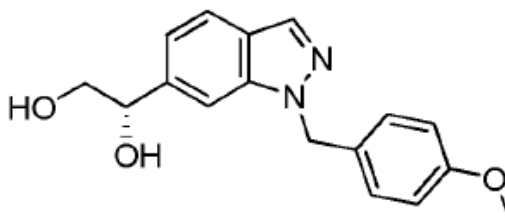
[0168]



[0169] Un procedimiento similar, llevado a cabo en N1-bencil-6-vinil-1H-indazol (0,89 g) usando (DHQD)₂PHAL como ligando, procuró el producto de configuración opuesta, (R)-1-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diol, con 94-96 % de ee. La presencia de una impureza que se superponía parcialmente con el pico menor impedía una determinación más precisa del ee.

(S)-1-(1-(4-Metoxibencil)-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diol

[0170]

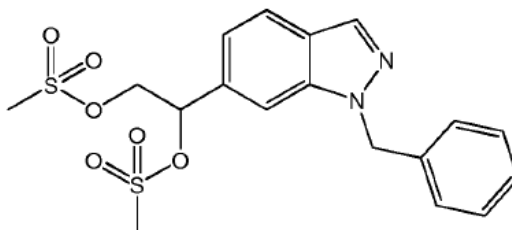


[0171] Se agitó una mezcla de ^tBuOH (10 ml), H₂O (10 ml), ACN (1,8 ml) y ADmix- α (1,28 g) durante 5 min a temperatura ambiente y se enfrió entonces a 0 °C, momento en el que se añadió 1-(4-metoxibencil)-6-vinil-1H-indazol (320 mg, 1,21 mmol). Se agitó la reacción durante 18 h y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se diluyó entonces la reacción con H₂O (20 ml) y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se retiró el disolvente, dando un sólido blanco que se sometió a sonicación con hexano/Et₂O (1:1) y se filtró entonces, dando el compuesto del título (270 mg, 75 % después de secado); RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,72 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,19-7,13 (m, 3H), 6,82 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,82-4,79 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,69-3,59 (m, 2H); MS ESI 298,9 [M + H]⁺, calc. para [C₁₇H₁₈N₂O₃ + H]⁺ 299,14.

Preparación de dimesilatos de indazol

Éster 2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-2-metanosulfoniloetílico del ácido metanosulfónico

[0172]

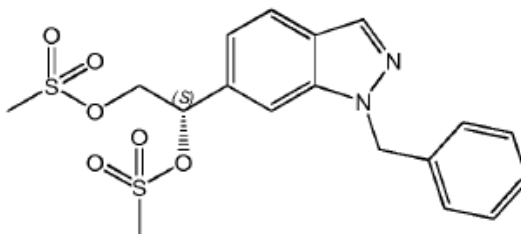


[0173] Se enfrió una solución de 1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diol (0,27 g, 1,0 mmol) y Et₃N (0,35 ml, 2,5 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) en un baño de hielo antes de la adición gota a gota de MsCl (0,155 ml, 2,0 mmol) durante 5 min. Se dejó agitar la mezcla resultante con agitación durante 2 h, calentando lentamente a TA. Después de la dilución con CH₂Cl₂ adicional, se lavó la solución rápidamente con HCl 1,0 M ac. (20 ml), NaHCO₃ ac. sat. (40 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a 25 °C, procurando el producto bruto. Se purificó parcialmente el producto bruto por cromatografía en columna rápida en sílice usando Et₂O/CH₂Cl₂ 1:1 como eluyente y concentrando de nuevo a 25 °C, dando el compuesto del título (0,30 g, 71 %) en forma de una espuma gomosa blanquecina. RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,81 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34-7,23 (m, 3H), 7,17 (dd, J= 18,1, 7,6 Hz, 3H), 5,89 (dd, J= 8,5, 3,2 Hz, 1H), 5,66 (d, J= 15,8 Hz, 1H), 5,60 (d, J= 15,8 Hz, 1H), 4,52 (dd, J= 11,8, 8,6 Hz, 1H), 4,40 (dd, J= 11,8, 3,2 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,75 (s, 3H). MS (ES⁺): 425 ([M+H]⁺), calc. para [C₁₈H₂₀N₂O₆S₂ + H]⁺ 425,1.

Éster 2-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)-2-metanosulfoniloxiétilico del ácido (S)-metanosulfónico

[0174]

5



10

15

Procedimiento 1: Se enfrió una solución de (S)-1-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diol (3,75 g, 14,0 mmol, 98,8 % de ee) y Et₃N (4,9 ml, 35,0 mmol) en CH₂Cl₂ seco (350 ml) en un baño de hielo antes de la adición gota a gota de MsCl (2,17 ml, 28,0 mmol) durante 10 min. Se dejó agitar la mezcla resultante durante 30 min. Después de dilución con CH₂Cl₂ adicional (250 ml), se lavó la solución con HCl ac. 1,0 M frío (2 x 50 ml), NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y salmuera (50 ml), y se secó entonces sobre Na₂SO₄. Se vertió la solución sobre una almohadilla de sílice corta (1 cm de profundidad x 8 cm de diámetro) por succión. El filtrado inicial no contenía nada del producto; este se eluyó posteriormente con Et₂O/CH₂Cl₂ 1:1. Se concentró el eluato a presión reducida, procurando el compuesto del título (5,98 g, ~cuant.) en forma de un sólido blanco. La RMN de ¹H y los datos espectrales de masa eran idénticos a los del éster 2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-2-metanosulfoniloxiétilico del ácido metanosulfónico racémico obtenido anteriormente. El ee de este lote de material no se determinó en esta etapa, sino que se llevó adelante a la siguiente etapa. Rotación óptica: [α]_D²² = 58° (c 0,73, CHCl₃).

20

25

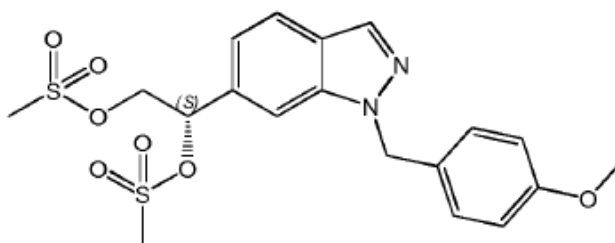
30

Procedimiento 2: Se enfrió una solución de (S)-1-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diol (134 g, 0,5 mol, 98 % de ee) y Et₃N (174 ml, 1,25 mol) en CH₂Cl₂ (2,5 l) en un baño de hielo antes de la adición lenta de MsCl (81,3 ml, 1,05 mol) durante aprox. 1 h. La temperatura interna aumentó hasta un máximo de 11 °C. Se dejó agitar la mezcla resultante durante 30 min. Se inactivó la reacción con HCl ac. 1,0 M frío (400 ml), se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con HCl ac. 1,0 M frío adicional, NaHCO₃ ac. y salmuera, y entonces se secó sobre MgSO₄. Se vertió la solución sobre una almohadilla de sílice corta por succión. Parte del producto eluyó de la sílice durante esta filtración, y el resto eluyó usando Et₂O/CH₂Cl₂ 1:1 (2 l). Se concentró el eluato a presión reducida, procurando un sólido blanco duro. Se trituró éste con Et₂O (800 ml) durante la noche. Se recogió el polvo fino blanco por filtración y se lavó con Et₂O adicional (2 x 100 ml), facilitando el compuesto del título (184,2 g, 87 %, 99 % de ee) con el enantiómero (S) principal eluyendo a 13,4 min (Daicel Chiralpak IB (250 x 4,6 mm), EtOH isocrático al 30 % en n-heptano, 1 ml/min, temperatura ambiente (aprox. 22 °C), detección: 254, 230, 210 nm); a partir del patrón de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (R) era de 14,4 min usando este procedimiento. El filtrado contenía sólo una pequeña cantidad de producto de baja ee y se descartó.

35

Dimetanosulfonato de (S)-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-6-il)etano-1,2diolo

[0175]



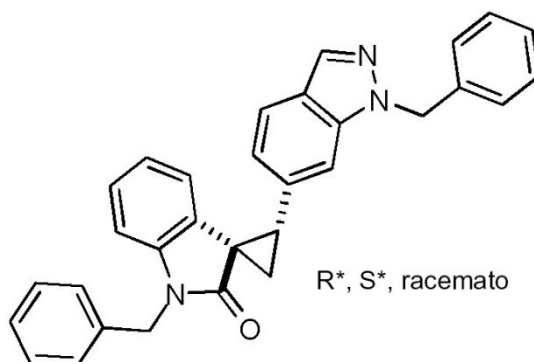
40

45

[0176] Se añadió cloruro de metanosulfonyloxiétilico (0,88 ml, 11,3 mmol) gota a gota a una solución de (S)-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diol (1,68 g, 5,63 mmol), Et₃N (2,0 ml, 14,1 mmol) y CH₂Cl₂ (30 ml) a 0 °C. Después de 1 h, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con HCl 0,5 M, NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera y se secó entonces sobre MgSO₄. Después de retirar el disolvente, la purificación usando Biotage Isolera (gel de sílice, EtOAc al 50-66 % en hexano) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco pegajoso (2,13 g, 83 %); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 3H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,90-5,87 (m, 1H), 5,59-5,50 (m, 2H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,77 (s, 3H); MS ESI 455,1 [M + H]⁺, calc. para [C₁₉H₂₂N₂O₇S₂ + H]⁺ 455,1.

50

Preparación de patrones de referencia de indazolilspirociclopropanoindolinonas racémicas

(1R*,2S*)-1'-Bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona**[0177]**

5

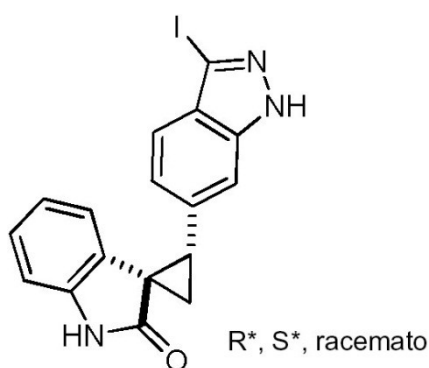
[0178] Se enfrió una solución de N-benciloxindol (45 mg, 0,2 mmol) en THF seco (1 ml) en un baño de hielo antes de la adición de NaH (60 % en peso en aceite mineral, 24 mg, 0,6 mmol); la solución se volvió rápidamente morada oscura. Se añadió gota a gota durante 5 min una solución de dimesilato racémico (85 mg, 0,2 mmol, previamente purificado por arrastre dos veces con THF seco) en THF seco (1,5 ml). La TLC indicó una conversión rápida en un compuesto único con Rf 0,45 (EtOAc al 25 %/ciclohexano, eluido dos veces, materiales de partida Rf 0,5 y Rf 0,2). Se dejó agitar la mezcla de reacción durante la noche, calentando lentamente; no se observó ningún cambio adicional por TLC y persistió el color morado. Se diluyó la mezcla con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y EtOAc (25 ml), se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con EtOAc adicional (25 ml). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, procurando un producto bruto que, por RMN de ¹H, parecía consistir casi exclusivamente en el compuesto del título. Se cromatografió el producto bruto sobre sílice usando EtOAc al 25-50 %/ciclohexano, se concentró y se purificó por arrastre con Et₂O/ciclohexano, procurando el compuesto del título (75 mg, 82 %) en forma de un sólido blanquecino. RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,60 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,36-7,20 (m, 8H), 7,19 (s, 1H), 7,15-7,10 (m, J= 6,4 Hz, 2H), 6,99 (td, J= 7,8, 0,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 6,50 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 5,76 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 5,61 (d, J= 15,8 Hz, 1H), 5,53 (d, J= 15,8 Hz, 1H), 5,08 (d, J= 15,6 Hz, 1H), 4,97 (d, J= 15,7 Hz, 1H), 3,48 (t, J= 8,5 Hz, 1H), 2,28 (dd, J= 9,0, 4,5 Hz, 1H), 2,02 (dd, J= 8,0, 4,6 Hz, 1H). MS (ES⁺): 456 ([M+H]⁺), calc. para [C₃₁H₂₅N₃O + H]⁺ 456,2.

10

15

20

25

(1R*,2S*)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona**[0179]**

30

[0180] A una solución de 1H-indazol-6-carbaldehído (2,00 g, 13,7 mmol), K₂CO₃ (3,79 g, 27,4 mmol) en DMF (15 ml) se añadió gota a gota una solución de I₂ (5,91 g, 23,3 mmol) en DMF (15 ml) y se dejó agitar la reacción durante 2 h. Se añadió entonces una solución acuosa consistente en Na₂S₂O₄ (3,30 g)/K₂CO₃ (0,20 g)/H₂O (30 ml) y se agitó la solución durante 1 h. Se precipitó entonces el producto vertiendo la solución sobre agua-hielo (300 ml) y se recogió mediante filtración en vacío, dando 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (polvo beis, 3,02 g, 81 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 10,11 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,74 (d, J= 8,34 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 8,34 Hz, 1H); MS ESI 272,9 [M + H]⁺, calc. para [C₈H₅IN₂O + H]⁺ 272,95.

35

40

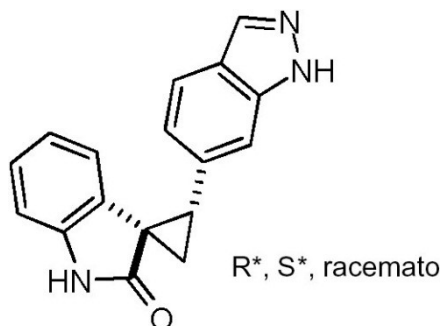
[0181] A una mezcla de 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (1,360 g, 5 mmol) y 2-oxindol (732 g, 5,5 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió piperidina (0,1 ml, 1 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo (temp. de aceite 75 °C) durante 90 min, se enfrió entonces a ta. Se recogieron los precipitados resultantes por filtración por succión y se secaron, dando (E/Z)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metil)indolin-2-ona en forma de un sólido amarillo (E:Z= 5:1, 1,86

g). Se usó la mezcla como un intermedio sin purificación de los isómeros, o como alternativa el isómero E puro se pudo purificar disolviendo en THF (1,57 g en 46,85 ml) a temperatura ambiente. Se añadió hexano (146,8 ml) a la solución transparente con agitación, dando un precipitado amarillo. Se calentó la suspensión sólida a 70 °C durante 30 min y se enfrió entonces a temperatura ambiente. Se filtró el sólido amarillo y se lavó con hexano (3,14 ml), dando (E)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona (1,22 g, 79 %). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 13,71 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57-7,46 (m, 3H), 7,23 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J= 7,6 Hz, 1H); MS ESI 388,0 [M + H] $^+$, calc. para [C₁₆H₁₀N₃O + H] $^+$ 387,99.

[0182] Se añadió hidruro de sodio (433,8 mg, 10,85 mmol) (60 % de dispersión en aceite) a THF anhidro (7,0 ml) a temperatura ambiente. Se añadió entonces yoduro de trimetilsulfoxonio (795,7 mg, 3,62 mmol) a la suspensión a la misma temperatura. Se agitó la mezcla durante 15 minutos, después de lo cual se añadió una solución de (E/Z)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona (700 mg, 1,8 mmol) en THF (20,0 ml). Se agitó la solución a 50 °C durante 6 h antes de inactivar la reacción sobre solución de NH₄Cl al 10 % (40 ml) a temperatura ambiente. Se extrajo el producto con acetato de etilo (20 ml, y entonces 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad. Se aisló el compuesto del título añadiendo tolueno (21 ml) y recogiendo el sólido (375 mg, 52 %). Se purificó la mezcla distereomérica (375 mg) por lixiviación con acetato de etilo (21 ml) a 55 °C durante 2 h, dando un sólido blanquecino (224 mg, 31 %). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 13,47 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,84 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,53 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 5,97 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 3,18 (c, J= 8,4 Hz, 1H), 2,31 (dd, J= 7,2, 4,8 Hz, 1H), 1,98 (dd, J= 8,8, 4,8 Hz, 1H); MS ESI 402,0 [M + H] $^+$, calc. para [C₁₇H₁₂N₃O + H] $^+$ 402,0.

(1R*,2S*)-2-(1H-Indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0183]

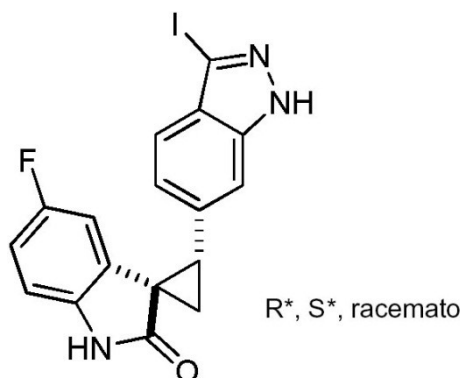


[0184] De acuerdo con el procedimiento descrito para (E)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona, oxindol (67 mg, 0,216 mmol) y 1H-indazol-6-carbaldehído (73 mg, 0,238 mmol) dieron (E)-3-((1H-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona (32 mg, 51 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,91 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,65 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 6,87 (t, J= 7,6 Hz, 1H); MS ESI 262,0 [M + H] $^+$, calc. para [C₁₆H₁₁N₃O + H] $^+$ 262,10.

[0185] Se añadió a una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (264 mg, 1,2 mmol) en DMF anhidra (40 ml) hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite) (140 mg, 3,48 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 15 min, después de lo cual se añadió (E)-3-((1H-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona (151 mg, 0,58 mmol). Se agitó la solución durante la noche a ta. Se inactivó la reacción con una solución sat. de NH₄Cl (10 ml), se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad. Se aisló el diastereómero principal por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 50 % en hexano) en forma de un sólido beis (44 mg, 28 %). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 13,01 (s, 1H), 10,61 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,99 (t, J= 7,5 Hz, 1G), 6,92 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,51 (t, J= 7,0 Hz, 1H), 5,98 (d, 8,0 Hz, 1H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H); MS ESI 276,1 [M + H] $^+$, calc. para [C₁₇H₁₃N₃O + H] $^+$ 276,3.

(1R*,2S*)-5'-Fluoro-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0186]

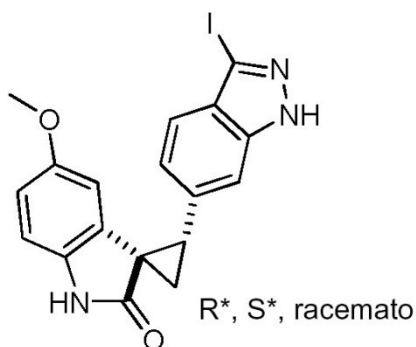


5 **[0187]** Se cargó un matraz de fondo redondo con 5-fluoroindolin-2-ona (100 mg, 0,661 mmol), 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (180 mg, 0,661 mmol), piperidina (13 μ l, 0,027 mmol) y metanol (7,5 ml). Se calentó entonces la reacción a 60 °C durante 3 h antes de enfriar la masa de reacción a temperatura ambiente. La filtración y el lavado con metanol (0,50 ml x 2) dieron (Z)-5-fluoro-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona en forma de un sólido amarillo (260 mg, 96 %). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 13,82 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,71 (s, J= 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,81 (d, J= 4,4 Hz, 1H).

10 **[0188]** Se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (173,8 mg, 0,789 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio (94,76 mg, 4,12 mmol) (dispersión al 60% en aceite) en THF (4,0 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 15 minutos, después de lo cual se añadió una solución de (Z)-5-fluoro-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilén)indolin-2-ona (160 mg, 0,394 mmol) en THF (2,4 ml). Se agitó la solución a 50 °C durante 7 h antes de inactivar la masa de reacción sobre una solución de NH_4Cl al 10 % (15 ml) a temperatura ambiente. Se extrajo el producto usando acetato de etilo (15 ml x 2), se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó a *vacío*. La trituración con hexano (5 ml) dio el compuesto del título en forma de un sólido crema (89 mg, 53,7 %). RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 13,50 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,85-6,81 (m, 2H), 5,81 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,01 (m, 1H); MS ESI 420,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FIN}_3\text{O} + \text{H}]^+$ 420,0.

20 (1R*,2S*)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxipropilciclopropan-1,3'-indolin-2'-ona

[0189]



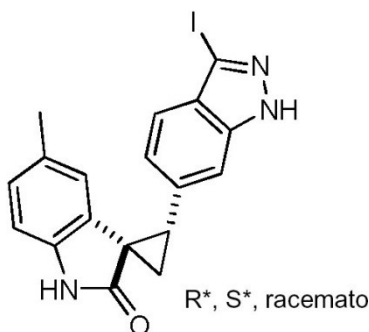
25 **[0190]** Se cargó un matraz de fondo redondo con 5-metoxiindol (reactivo comercial de Prime Organics, 300 mg, 1,84 mmol), 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (500 mg, 1,84 mmol), piperidina (20 μ l, 0,18 mmol) y MeOH (7 ml). Se calentó entonces la mezcla a 60 °C durante 4 h. Se formó un precipitado rojo brillante que precipitó adicionalmente por enfriamiento a temperatura ambiente. Se filtró entonces el polvo rojo y se lavó con MeOH, dando (E/Z)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilén)-5-metoxiindolin-2-ona (658 mg, 86 %, en forma de una mezcla de isómeros (E) y (Z), 84:16 por RMN de ^1H . RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 13,78 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,00 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 6,81 (dd, J= 4,1, 2,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H); MS ESI 418,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{IN}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 418,00.

35 **[0191]** A una solución de NaH (380 mg, 9,5 mmol) en DMF (8 ml) a 0 °C se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (694mg, 3,15 mmol). Se agitó la mezcla resultante a ta durante 30 min seguido de la adición de (E/Z)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metilén)-5-metoxiindolin-2-ona (658 mg, 1,6 mmol, relación E/Z 84:16) en DMF (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 18 h. Se enfrió la reacción a 0 °C y se inactivó con NH_4Cl saturado. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentraron, dando un aceite viscoso amarillo. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5), facilitando un sólido amarillo, que se trituró entonces con una mezcla 1:1 de hexano y EtOAc, dando el

compuesto del título en forma de un polvo blanco (471 mg, 69 %). Se obtuvo una mezcla de diastereómeros (88:12 por RMN de ^1H). Se purificó el compuesto por cristalización con metanol, dando el diastereómero ($1R^*,2S^*$) puro. RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 13,48 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J=8,4, 2,4$ Hz, 1H), 5,62 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 2,34 (dd, $J=7,8, 4,6$ Hz, 1H), 1,98 (dd, $J=9,2, 4,8$ Hz, 1H); MS ESI 432,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 432,0.

($1R^*,2S^*$)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

10 **[0192]**

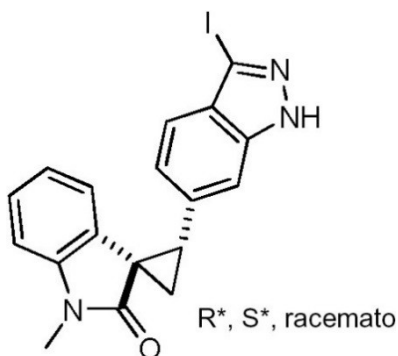


15 **[0193]** Usando el procedimiento para la preparación de ($1R^*,2S^*$)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona, con la excepción de que la etapa de ciclopropanación se llevó a cabo a 60°C durante 1 h, 5-metilindolin-2-ona (772 mg, 5,25 mmol) y 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (1,36 g, 5 mmol) dieron el compuesto del título (sólido amarillo, 2,06 g, 99 % en 2 etapas, mezcla 6:1 de diastereómeros). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,43 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,18 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 2,30-2,20 (m 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,85 (s, 3H); MS ESI 416,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$ 416,0.

20

($1R^*,2S^*$)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

25 **[0194]**

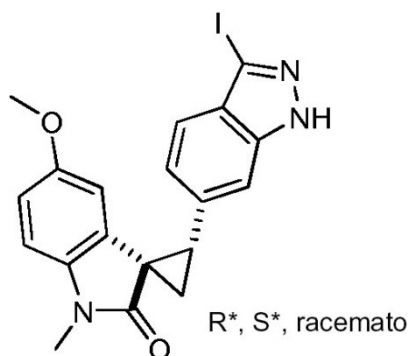


30 **[0195]** De acuerdo con el procedimiento descrito para (E)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metileno)-indolin-2-ona excepto por sustituir 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (462 mg, 1,70 mmol) y 1-metilindolin-2-ona (250 mg, 1,70 mmol), se obtuvo (E)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metileno)-1-metilindolin-1-metilindolin-2-ona (sólido amarillo anaranjado, 545 mg, 80 %); MS ESI 402,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$ 402,01.

35 **[0196]** Se sintetizó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento de ($1R^*,2S^*$)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona, excepto por sustituir (E)-3-((3-yodo-1H-indazol-6-il)metileno)-1-metilindolin-2-ona (545 mg, 1,36 mmol), dando el compuesto del título en forma de una mezcla 9:1 de diastereómeros (405 mg, 72 %); MS ESI 416,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$ 416,03.

($1R^*,2S^*$)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

40 **[0197]**

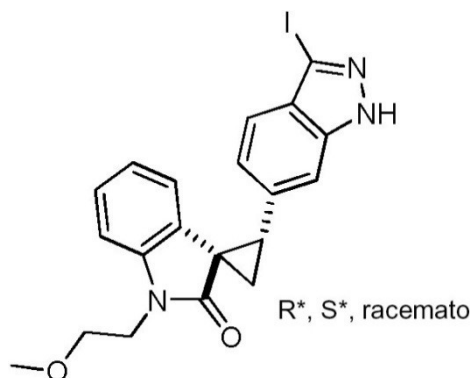


[0198] Se cargó un matraz de fondo redondo seco con NaH (60% en peso) (64 mg, 1,61 mmol) y tolueno (2,0 ml). Se calentó la suspensión a 100 °C y se añadió entonces 5-metoxiindolin-2-ona (250 mg, 1,53 mmol). Después de 30 min a 100 °C, se añadió Me₂SO₄ (0,16 ml, 1,68 mmol) y se mantuvo la temperatura a 100 °C durante 2,5 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25-33 % en hexano), dando 5-metoxi-1-metilindolin-2-ona (sólido beis, 144 mg, 53 %); MS ESI 164,1 [M + H]⁺, calc. para [C₉H₉NO₂ + H]⁺ 164,07.

[0199] Se cargó un vial con 5-metoxi-1-metilindolin-2-ona (144 mg, 0,813 mmol), 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (221 mg, 0,813 mmol), MeOH (4,0 ml) y piperidina (7 µl, 0,081 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla a 50 °C durante 18 h. Se filtró el precipitado de producto naranja resultante con MeOH y se secó entonces a alto vacío. Se añadió entonces el sólido naranja a una suspensión de NaH al 60 % (155 mg, 3,87 mmol) y yoduro de trimetilsulfonio (284 mg, 1,29 mmol) en DMF (3,0 ml) que se había preagitado a temperatura ambiente durante 30 min. Se calentó a 40 °C durante 2 h. Se enfrió la reacción a 0 °C y se inactivó con NH₄Cl (sat.). (2 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se separó la capa orgánica. se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre MgSO₄. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna (gel de sílice, acetona al 16-25 % en hexano), dando el compuesto del título (sólido rosa, 205 mg, 57 % en 2 etapas); MS ESI 446,0 [M + H]⁺, calc. para [C₁₉H₁₆IN₃O₂ + H]⁺ 446,04.

(1R*,2S*)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0200]

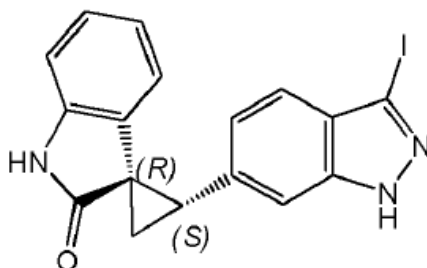


[0201] Usando el procedimiento para la preparación de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona, con la excepción de que la etapa de ciclopropanación se llevó a cabo a ta durante 10 min, 1-(2-metoxietil)indolin-2-ona (382 mg, 2 mmol) y 3-yodo-1H-indazol-6-carbaldehído (544 mg, 2 mmol) dieron el compuesto del título (sólido beis claro, 750 mg, 82 % en 2 etapas, mezcla 6:1 de diastereómeros).RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,48 (s, 1 H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 6,98 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,64-6,56 (m, 1H), 6,01 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,25 (s, 3H y t, J= 8,6 Hz, superposición de 1H; 4H total), 2,37 (t, J= 6,1 Hz, 1H), 2,05 (dd, J= 9,0, 5,0 Hz, 1H); MS ESI 460,1 [M + H]⁺, calc. para [C₂₀H₁₈IN₃O₂ + H]⁺ 460,0

Preparación de indazolilespirociclopropanindolinonas quirales

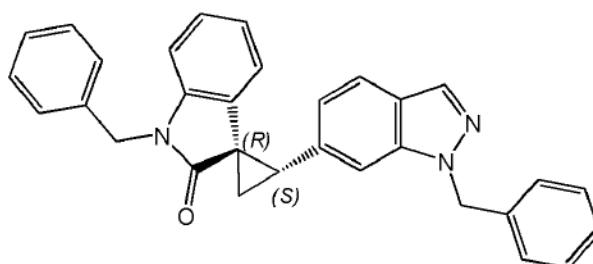
Ejemplo 1: (1R,2S)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0202]



A. (1R,2S)-1'-Bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

5 [0203]

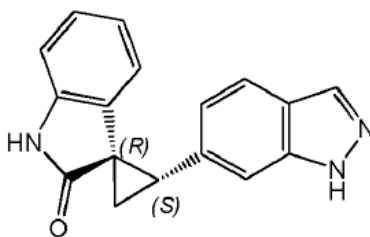


10 Procedimiento 1: Se enfrió una solución de N-benciloxindol (3,57 g) en THF seco (120 ml) en un baño de hielo antes de la adición de NaH (60 % en peso en aceite mineral, 1,92 g, 48,0 mmol) en cuatro porciones; la solución se volvió rápidamente morada oscura. Después de 30 min, se añadió una solución de éster 2-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)-2-metanosulfoniloietílico del ácido (S)-metanosulfónico (6,79 g, 16,0 mmol, ~98,5 % de ee, previamente purificado dos veces por arrastre con THF seco) en THF seco (80 ml) mediante una bomba de jeringa durante un periodo de 1 h. La TLC indicó una conversión rápida en un compuesto único con Rf 0,45 (EtOAc al 25 % en ciclohexano, eluido dos veces, materiales de partida Rf 0,5 y Rf 0,2). Después de agitar durante 2 h, se vertió la mezcla en NH₄Cl ac. sat. (50 ml) y se diluyó con agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). Se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con porciones adicionales de EtOAc (4 x 50 ml). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, procurando un producto bruto que, por RMN de ¹H, parecía consistir casi exclusivamente en el compuesto del título. Se hizo pasar el producto bruto a través de una almohadilla de sílice corta (1 cm de profundidad x 5 cm de diámetro), eluyendo con EtOAc 1:1 en ciclohexano. Se trituró el residuo con n-heptano (3 x 50 ml), retirando el aceite mineral, y se purificó por arrastre con tolueno, procurando el compuesto del título (7,0 g, hasta un 90 % de rendimiento) en forma de un sólido vítreo que contenía algún disolvente. La HPLC indicaba una pureza óptica de 98 % de ee con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 13,3 min (Daicel Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm, EtOH isocrático al 10 % en n-heptano, 1 ml/min, temperatura ambiente (aprox. 22 °C); detección: 254, 230, 210 nm); a partir del patrón de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) era de 12,1 min usando este procedimiento. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,60 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,36-7,20 (m, 8H), 7,19 (s, 1H), 7,15-7,10 (m, J= 6,4 Hz, 2H), 6,99 (td, J= 7,8, 0,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 6,50 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 5,76 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 5,61 (d, J= 15,8 Hz, 1H), 5,53 (d, J= 15,8 Hz, 1H), 5,08 (d, J= 15,6 Hz, 1H), 4,97 (d, J= 15,7 Hz, 1H), 3,48 (t, J= 8,5 Hz, 1H), 2,28 (dd, J= 9,0, 4,5 Hz, 1H), 2,02 (dd, J= 8,0, 4,6 Hz, 1H). MS (ES⁺): 456 ([M+H]⁺), calc. para [C₃₁H₂₅N₃O + H]⁺ 456,2.

35 Procedimiento 2: En un conjunto separado de experimentos individuales llevados a cabo de manera similar a la del procedimiento 1, pero sin realizar ninguna cromatografía en columna, usando entre 20-45 g de éster 2-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)-2-metanosulfoniloietílico del ácido (S)-metanosulfónico por lote, se llevó adelante un total de 133,8 g, 315 mmol. Algunos lotes se combinaron y se pasaron a través de un tapón de sílice para retirar las trazas de material basal antes del uso, pero esto no parecía marcar ninguna diferencia en las reacciones posteriores. Se aisló el producto bruto en forma de un sólido espumoso (174,1 g, que contenía aceite mineral del hidruro de sodio que daba cuenta de aproximadamente el 10 % de cada producto bruto, así como cantidades variables de EtOAc, rendimiento promedio estimado > 80 % basado en las purezas de lotes individuales estimadas). El material se llevó adelante sin purificación adicional.

B: (1R,2S)-2-(1H-Indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

45 [0204]



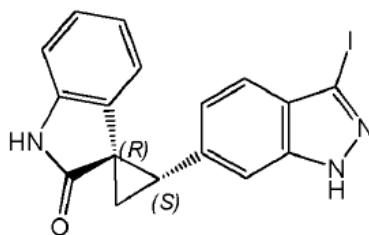
Procedimiento 1: Se enfrió una solución de (1R,2S)-2-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro-[N-bencilciclopropan-1,3-indolin]-2'-ona (6,5 g, hasta 14 mmol; contiene algo de disolvente) en una mezcla de DMSO (20 ml, 286 mmol) y THF (200 ml) en hielo antes de la adición de KO^tBu (10,0 g, 89 mmol). La mezcla se oscureció inmediatamente. Se purgó la mezcla suavemente con oxígeno de bombona, calentando lentamente hasta rt. La RMN de una muestra después de 5 h mostró aprox. un 30 % de conversión, así que se dejó agitar la mezcla durante la noche bajo una bombona de oxígeno (sin purga). No ocurrió conversión adicional, así que se añadió KO^tBu adicional (20,0 g, 178 mmol). La captación de oxígeno fue inmediatamente evidente, lo que sugiere que es necesario este gran exceso de base para la desprotección eficaz. Después de 5 h adicionales, se vertió la mezcla en NH₄Cl ac. sat. (100 ml). Se retiró la mayor parte del THF a presión reducida y se extrajo la mezcla resultante con porciones de EtOAc (4 x 50 ml). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas tiosulfato de sodio ac. sat. (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se suspendió el residuo en CH₂Cl₂ (100 ml) y se vertió sobre una almohadilla corta de sílice (2 cm de profundidad x 5 cm de diámetro) por succión. Se eluyó el subproducto principal (Rf 0,6 en EtOAc/ciclohexano 1:1, Rf 0,15 en CH₂Cl₂) usando CH₂Cl₂ (aprox. 1 l). Se eluyó el producto (Rf 0,25 en EtOAc/ciclohexano 1:1) usando MeOH/EtOAc al 2 % y entonces al 5 %. Una impureza coeluyó con el producto, así que este último estaba muy 'manchado'. La concentración de fracciones que contienen producto procuró el compuesto del título (2,5 g, 64 %) en forma de un sólido marrón pálido, contaminado con un segundo compuesto que contenía ciclopropano (<10 %, posiblemente un compuesto monobencilado). La HPLC indicó una pureza óptica de 94 % de ee (aunque se sospecha la presencia de una impureza coeluyente), con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 14,3 min (Daicel Chiralpak AS-H (250 x 4,6 mm), EtOH isocrático al 40 % en n-heptano, 1 ml/min, 35 °C, detección: 254, 230, 210 nm). A partir del patrón de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) era de 9,9 min usando este procedimiento. RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,01 (s, 1H), 10,61 (d, 1H, J= 8,3 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,63 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,99 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,51 (t, J= 7,0 Hz, 1H), 5,98 (d, 8,0 Hz, 1H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H); MS ESI 276,1 [M + H]⁺, calc. para [C₁₇H₁₃N₃O + H]⁺ 276,3.

Procedimiento 2: Se llevaron adelante una serie de lotes de material de esta manera. Se enfrió en hielo una solución de (1R,2S)-2-(N1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro-[N-bencilciclopropan-1,3-indolin]-2'-ona (10 g, hasta 22 mmol; contiene algo de disolvente) en una mezcla de DMSO (30 ml) y THF (300 ml) antes de la adición de KO^tBu (37,0 g, 330 mmol). Se purgó la mezcla suavemente con oxígeno de bombona a través de una aguja de calibre ancho, y después de un periodo de iniciación, se comenzó a calentar, alcanzando alrededor de 35-40 °C. Se detuvo entonces la purga y se dejó la mezcla bajo una atmósfera de oxígeno (bombona). Se usó RMN de ¹H para monitorizar el curso de cada reacción, que generalmente se completó en 4-8 h. Se vertió la mezcla en agua (500 ml) y se volvió ácida (pH 5-6) usando HCl ac. diluido o ácido cítrico. Se retiró la mayor parte del THF a presión reducida y se extrajo el producto usando EtOAc (3-4 extractos, confirmado por TLC). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, procurando el producto bruto. Se combinaron los productos brutos de una serie de reacciones y se purificaron usando una almohadilla de sílice ultrarrápido seco (4 cm de profundidad x 20 cm de diámetro). Se eluyeron los subproductos usando un disolvente de fuerza eluyente creciente (EtOAc/ciclohexano 0:1, 1:9, 1:4) y se eluyó entonces el producto usando EtOAc. Se volvieron a purificar las fracciones altamente impuras posteriormente de manera similar. Se usó el material resultante (31g, que contiene trazas del subproducto de reacción derivado de Bn y un material aromático no identificado) en la etapa posterior sin purificación adicional.

Procedimiento 3: Se obtuvo también el compuesto del título a partir de (1R*,2S*)2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3-indolin]-2'-ona racémico (25 mg) por separación usando SFC quiral: Chiralpak 1A (3 x 15 cm), MeOH isocrático al 30 % (0,1 % de DEA)/CO₂, 70 ml/min, dando un sólido blanco (11,5 mg, 97 % de ee, Tr= 5,2 min, Chiralpak 1A 0,46 cm), 3,0 ml/min con MeOH isocrático al 40 % (0,1 % de DEA)/CO₂, 3,0 ml/min). A partir de este proceso de resolución, se aisló el enantiómero opuesto, (1S,2R)-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3-indolin]-2'-ona en forma de un sólido blanco (11,8 mg, 98 % de ee, Tr= 2,7 min).

C: (1R,2S)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-yl)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

55 [0205]



5 Procedimiento 1: Se trató una mezcla de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3-indolin]-2'-ona (2,20 g, 8,0 mmol, aprox. 94 % de ee) y K_2CO_3 (2,21 g, 16,0 mmol) en DMF seca (20 ml) con una solución de I_2 (3,45 g, 13,6 mmol) en DMF seca (15 ml), añadiendo el último por bomba de jeringa durante 45 min. Se agitó la mezcla durante 1,5 h y se vertió entonces en una mezcla de agua (400 ml) y $Na_2S_2O_3$ ac. sat. Se trituró la mezcla resultante en un baño de ultrasonidos durante 30 min para romper los grumos pegajosos de sólido, y entonces se filtró. Se lavaron los sólidos con agua (2 x 50 ml), se secaron parcialmente por succión y se purificaron entonces por arrastre con acetona, retirando el agua residual. La HPLC de la mezcla bruta indicaba una pureza óptica de 95 % de ee con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 14,1 min (Daicel Chiralpak ASH (250 x 4,6 mm), EtOH isocrático al 40 % en n-heptano, 1 ml/min, 35 °C, detección: 254, 230, 210 nm). A partir del patrón de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) era de 8,4 min usando este procedimiento, y se detectaron también ambos enantiómeros del producto diastereomérico minoritario a los 6,0 min y 6,9 min. Se retiró el material de partida basal haciendo pasar una solución en EtOAc del producto a través de una almohadilla de sílice corta (2 cm de profundidad x 4 cm de diámetro), eluyendo con EtOAc adicional. Se intentó entonces una purificación adicional por trituración. Et₂O y tolueno retiraron algunas de las impurezas, pero no se observó potenciación de la pureza óptica. La recrystalización a partir de THF/ciclohexano y EtOAc/ciclohexano también fracasó, así que se purificó el material por cromatografía en columna sobre sílice (20 cm de profundidad x 4 cm de diámetro) usando EtOAc/ciclohexano 1:1, procurando el compuesto del título (1,47 g, 46 %) en forma de un polvo blanco. RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 13,47 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,84 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,53 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 5,97 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 3,18 (c, J= 8,4 Hz, 1H), 2,31 (dd, J= 7,2, 4,8 Hz, 1H), 1,98 (dd, J= 8,8, 4,8 Hz, 1H); MS ESI 402,0 [M + H]⁺, calc. para [C₁₇H₁₂N₃O + H]⁺ 402,0.

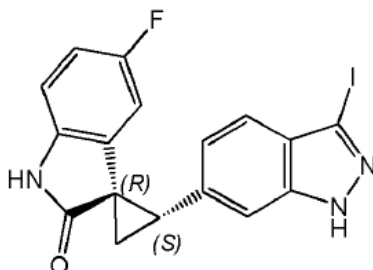
25 Procedimiento 2: Se disolvió (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3-indolin]-2'-ona parcialmente purificado (10,6 g, hasta 38 mmol) en una mezcla de NaOH ac. 2,0 M (150 ml, 300 mmol) y dioxano (150 ml). Se añadió yodo (13,4 g, 53,3 mmol) en varias porciones. No se observó una exotermia significativas durante o después de la adición. El yodo se dispersó rápidamente. Se usó TLC para monitorizar la conversión; en algunos lotes, tuvo que añadirse un poco más (~0,2 eq) de yodo para impulsar la reacción a completarse. Después de 30 minutos, se inactivo el exceso de reactivo usando $Na_2S_2O_3$ ac. sat. y se retiró la mayor parte del disolvente a presión reducida. Se recogieron los residuos en EtOAc y salmuera semisat. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc adicional (2-3 porciones adicionales, confirmado por TLC). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, procurando el producto bruto que se combinó con lotes adicionales para la purificación. Se llevaron a cabo cuatro reacciones usando material parcialmente purificado (que probablemente contenía algunos materiales de partida inorgánicos de pesos 2,8 g, 10,6 g, 9,3 g y 8,3 g, en total 31 g, teóricamente hasta 111 mmol pero en realidad menos que esto) que dio un rendimiento bruto combinado de 43 g de producto bruto, que se trituró con EtOAc (100 ml) durante un fin de semana. Se recogió el sólido blanquecino por filtración, se lavó con EtOAc adicional (2 x 10 ml), se secó entonces por succión y finalmente a alto vacío, procurando el compuesto del título (20,7 g, ≥ 98,5 % de ee por HPLC). Después de tapón de sílice y trituración en las aguas madre, se aislaron 5 g adicionales (12,5 mmol, 11 %) del producto final, de nuevo con buen ee. Rendimiento promedio global en tres etapas de dimesilato puro: 20,6 %. Rotación óptica: $[\alpha]_D^{21} = -214^\circ$ (c 0,43, MeOH).

45 Procedimiento 3: Se obtuvo también el compuesto del título a partir de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona racémica (35 mg) por separación usando HPLC quiral (Lux Cellulose AXIA (150 x 21,2 mm), gradiente de isopropanol al 10 %/hexano a isopropanol al 90 %/hexano a 20 ml/min), dando un sólido blanco (8,8 mg, 98 % de ee, Tr= 7,8 min, Lux Cellulose AXIA (150 x 4,6 mm), 1,0 ml/min con gradiente de isopropanol al 10 %/hexano a isopropanol al 90 %/hexano). A partir de este procedimiento de resolución, se aisló el enantiómero opuesto, (1S,2R)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona, en forma de un sólido blanco (7,7 mg, 98 % de ee, Tr= 6,7 min).

55 Procedimiento 4: Se obtuvo también el compuesto del título a partir de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona racémica (1 g) por separación usando SFC quiral (Chiralcel OJ-H (2 x 25 cm), metanol isocrático al 40 % (0,1 % de DEA)/CO₂, 10000 kPa a 50 ml/min), dando un sólido blanco (478 mg, >99 % de ee, Tr= 1,7 min, Chiralcel OJ-H (10 x 0,46 cm), metanol isocrático al 40 % (0,1 % de DEA)/CO₂, 10000 kPa a 3,0 ml/min). A partir de este procedimiento de resolución, se aisló el enantiómero opuesto, (1S,2R)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona, en forma de un sólido blanco (426 mg, >99 % de ee, Tr= 2,5 min).

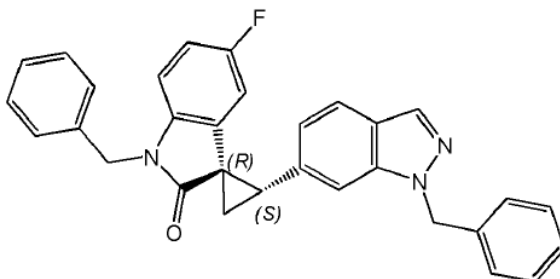
Ejemplo 2: (1R,2S)-5'-Fluoro-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

5 [0206]



A. (1R,2S)-1'-Bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-fluoroespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

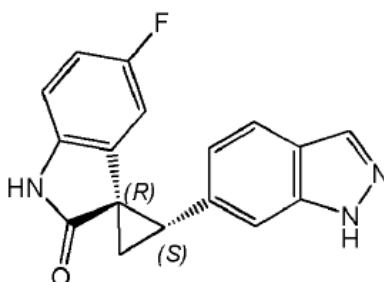
10 [0207]



15 [0208] Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona usando dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diilo (501,4 mg, 1,181 mmol) y 1-bencil-5-fluoroindolin-2-ona (285,0 mg, 1,181 mmol). La purificación utilizando Biotage Isolera (columna SNAP 25 g, EtOAc al 25-100 % en hexano) facilitó el compuesto del título en forma de un sólido crema (352 mg, 63 %, 97 % de ee), con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 7,03 min (Phenomenex Lux 5 μ Cellulose-1 (150 x 4,6 mm), 1,0 ml/min isocrático con EtOH al 80 % en hexano durante 1,0 min, y entonces gradiente de 80-90 % de EtOH en hexano durante 10 min). A partir del patrón de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) era de 5,95 min usando este procedimiento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (s, 1H), 7,67 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,40-7,27 (m, 8H), 7,17 (s, 1H), 7,11 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 6,92 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,67-6,62 (m, 2H), 5,62 (d, J= 15,6 Hz, 1H), 5,55 (d, J= 15,6 Hz, 1H), 5,51 (d, J= 6,0 Hz, 1H), 5,10 (d J= 15,6 Hz, 1H), 3,53 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 2,32 (dd, J= 9,2, 4,4 Hz, 1H), 2,02 (dd, J= 8,0, 3,2 Hz, 1H), MS ESI 474,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O} + \text{H}]^+$ 474,2.

B. (1R,2S)-5'-Fluoro-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

30 [0209]

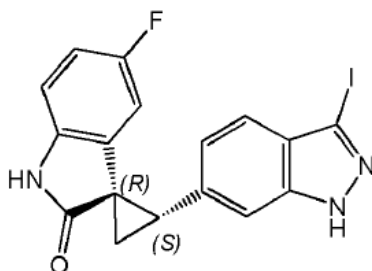


35 [0210] Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona usando (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-fluoroespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (560 mg, 1,18 mmol). La purificación usando cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc al 5-95 % en hexano da el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (179 mg,

52 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62-7,46 (m, 2H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,88 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,39 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,30-2,71 (m, 1H), 2,23-2,18 (m, 1H); MS ESI 294,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O} + \text{H}]^+$ 294,10.

5 C. (1R,2S)-5'-Fluoro-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

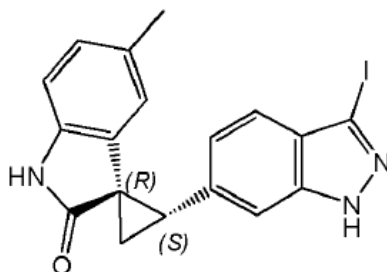
[0211]



10 [0212] Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona usando (1R,2S)-5'-fluoro-2-(1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (240 mg, 0,818 mmol). La purificación usando Biotage Isolera con columna SNAP de 25 g EtOAc al 5-90 % en hexano facilitó el compuesto del título en forma de un sólido crema (195 mg, 57 %, 97 % de ee), con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 3,7 minutos (Phenomenex Lux 5 μ Cellulose-2 (150 x 4,6 mm), EtOH isocrático al 25 % en n-hexano, 1,5 ml/min; 24 °C; detección: 254 nm). A partir del patrón de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) era de 3,2 min usando este procedimiento. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47 (s, 1H), 7,3 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 6,79 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,38 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,28 (dd, $J = 8,8, 4,2$ Hz, 1H), 2,21 (dd, $J = 9,2, 4,4$ Hz, 1H); MS ESI 420,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FIN}_3\text{O} + \text{H}]^+$ 420,0.

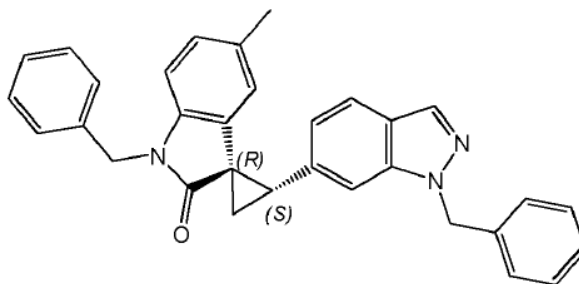
Ejemplo 3: (1R,2S)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0213]



A. (1R,2S)-1'-Bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0214]

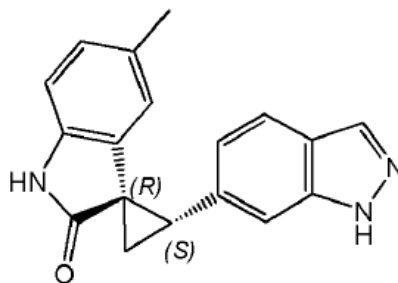


35 [0215] A un matraz de 250 ml de fondo redondo cargado con NaH al 60 % (1,20 g, 30 mmol) se añadió THF anhidro. (20 ml) y se enfrió la mezcla resultante a 0 °C. Se añadió una solución de 1-bencil-5-metilindolin-2-ona (2,37 g, 10 mmol) en THF seco (25 ml) durante 2 min, seguido de aclarado con THF (5 ml). Después de agitar durante 20 minutos a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de dimetilsulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-

diilo (4,24 g, 10 mmol) en THF seco (45 ml) a través de un embudo de adición durante 40 min, seguido de aclarado con THF (5 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos a 0 °C (la TLC mostró la terminación) y entonces se dejó O/N a ta. Después de enfriar a 0 °C, se vertió la mezcla de reacción en un matraz Erlenmeyer que contenía hielo (100 ml) y NaHCO₄ sat. (15 ml), se extrajo con EtOAc (150 x 20 ml) y se secó (Na₂SO₄). Después de la retirada de los disolventes, se transfirió el residuo a un RBF de 100 ml usando 30 ml de EtOAc y se formaron cristales. La filtración por succión dio el compuesto del título en forma de un sólido beis (1,537 g). Se concentró el filtrado, se purificó mediante Biotage Isolera (EtOAc al 20-30 % en hexano) y se trituró con EtOAc/hexano, dando la 2^a cosecha en forma de sólido blanquecino (1,560 g). Se purificó el filtrado usando el procedimiento anterior, dando la 3^a cosecha en forma de un sólido beis (115 mg). Total 3,212 g (68 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,63 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,20 (m, 9H), 7,14 (d, J= 6,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 5,62 (d, J= 16,8 Hz, 1H, superposición parcial con s a 5,59), 5,59 (s, 1H, superposición parcial con d a 5,62), 5,55 (d, J= 16,8 Hz, 1H), 5,08 (d, J= 16,0 Hz, 1H), 4,97 (d, J= 15,6 Hz, 1H), 3,48 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,85 (s, 3H); MS ESI 470,3 [M + H]⁺, calc. para [C₃₂H₂₇N₃O + H]⁺ 470,2

B. (1R,2S)-2-(1H-Indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0216]

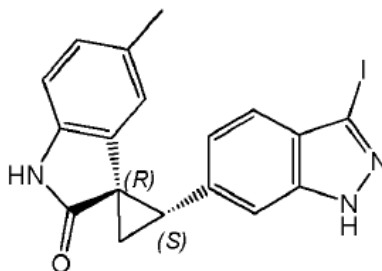


[0217] A un matraz de 100 ml cargado con (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (469 mg, 1 mmol) se añadió THF seco (2 ml) y se agitó la mezcla resultante a 0 °C antes de añadir KO^tBu (1 M en THF, 18 ml, 18 mmol) durante 2 minutos. Después de la adición, se agitó la mezcla resultante durante 15 min a 0 °C y se añadió DMSO (1,85 ml). Se hizo burbujear oxígeno durante 1 h y la reacción cambió de homogénea a heterogénea. La LC-MS mostró una buena conversión a los 50 min. Se inactivó con NH₄Cl sat.

[0218] Se repitió la reacción anterior a una escala mayor usando (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (1,41 g, 3 mmol). Después de inactivar con NH₄Cl saturado, se combinaron dos reacciones, se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La purificación por Biotage Isolera (EtOAc al 10-95 % en hexano) dio el compuesto del título en forma de un sólido claro (680 mg, 53 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,67 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,94 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,32 (t, superposición con residuo de MeOH), 2,20-2,12 (m, 2H), 1,87 (s, 3H); MS ESI 290,1 [M + H]⁺, calc. para [C₁₈H₁₅N₃O + H]⁺ 290,1.

C. (1R,2S)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0219]



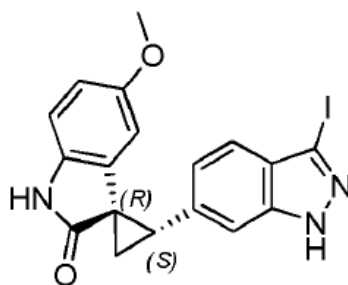
Procedimiento 1: A una solución de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (680 mg, 2,35 mmol) en DMF (16 ml) se añadió K₂CO₃ (544 mg, 4 mmol), seguido de yodo (851 mg, 3,2 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 3 h a ta, se enfrió a 0 °C y se inactivó con Na₂S₂O₃ sat., se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc (50 ml x 3) y se secó (Na₂SO₄). La evaporación de disolventes y purificación por Biotage Isolera (gradiente de EtOAc/hexano: 10-90 %) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro (794 mg, 81 %; >98 % de ee). El enantiómero principal (1R,2S) eluyó a 9,6 min (Phenomenex Lux 5u Cellulose-2

(150 x 4,6 mm), EtOH isocrático al 10 % en n-hexano 1,75 l/min; temperatura ambiente; detección: 254, 214 nm). A partir del patrón de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) era de 7,7 min usando este procedimiento. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,46 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,16 (t, superposición con residuos traza de MeOH), 2,32-2,25 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,85 (s, 3H); MS ESI 416,0 [M + H] $^+$, calc. para [C₁₈H₁₄IN₃O + H] $^+$ 416,0. Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -145^\circ$ (c 0,488, MeOH).

Procedimiento 2: Se obtuvo también el compuesto del título a partir de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (1g) mediante separación utilizando SFC quiral (Chiralcel OJ-H (3 x 15 cm), etanol isocrático al 40 % (0,1 % de DEA)/CO₂, 10000 kPa a 75 ml/min), dando un sólido blanco (392 mg, >99 % de ee, Tr= 2,10 minutos, Chiralcel OJ-H (10 x 0,46 cm), etanol isocrático al 40 % (0,1 % de DEA)/CO₂, 10000 kPa a 3,0 ml/min). Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -146^\circ$ (c 0,52, MeOH). A partir de este procedimiento de resolución, se aisló el enantiómero opuesto, (1S,2R)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona en forma de un sólido blanco (387 mg, >99 % de ee, Tr= 1,59 min).

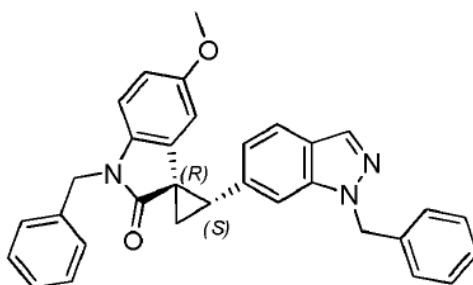
Ejemplo 4: (1R,2S)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0220]



A. (1R,2S)-1'-Bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0221]



Procedimiento 1: Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona usando dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diilo (3,35 g, 7,90 mmol) y 1-bencil-5-metoxiindolin-2-ona (2,00 g, 7,90 mmol). Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 15-40 % en hexano) seguida por trituración (EtOAc), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,97 g, 52 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,64 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,36-7,23 (m, 10H), 7,14 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 6,94 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,53 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,61 (d, J= 15,1 Hz, 1H), 5,54 (d, J= 15,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,07 (d, J= 15,4 Hz, 1H), 4,95 (d, J= 15,7 Hz, 1H), 3,51 (t, J= 8,1 Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H). MS ESI 486,3 [M + H] $^+$, calc. para [C₃₂H₂₇N₃O₂ + H] $^+$ 486,2.

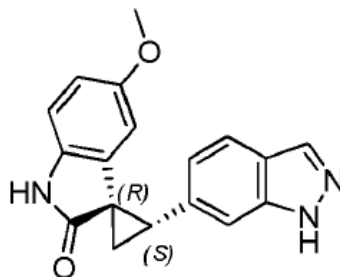
Procedimiento 2: De manera similar al Ejemplo 4A procedimiento 1, se preparó el compuesto del título en 2 lotes usando dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diilo (total 13,41 g, 31,6 mmol) y 1-bencil-5-metoxiindolin-2-ona (total 8 g, 31,6 mmol). Después de extracción con EtOAc y evaporación, se añadió agua (75 ml) al residuo y se agitó la mezcla resultante durante 30 min a TA. La filtración y el lavado con agua (7,5 ml x 2) dieron un sólido que se suspendió en metanol (75 ml) con agitación a 65 °C durante 30 min, y entonces a TA durante 30 min. La filtración y el lavado con metanol (5 ml x 3) dieron el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (9 g, 59 %). La RMN de ^1H y los datos espectrales de masa eran idénticos al material obtenido a partir del procedimiento 1.

Procedimiento 3: De manera similar al Ejemplo 4A procedimiento 1, se preparó el compuesto del título en 2 lotes

usando dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diilo (total 22,37 g, 52,7 mmol) y 1-bencil-5-metoxiindolin-2-ona (13,35 g, 52,7 mmol). Después de extracción con EtOAc y evaporación, se añadió agua (125 ml) al residuo y se agitó la mezcla resultante durante 30 min a TA. La filtración y el lavado con agua (15 ml x 2) dieron un sólido que se suspendió en tolueno (96 ml) y hexano (96 ml) con agitación a 80 °C durante 30 min, y entonces a TA durante 30 min. La filtración y el lavado con hexano (15 ml x 3) dieron el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (19,94 g, 78 %). La RMN de ¹H y los datos espectrales de masa eran idénticos al material obtenido a partir del procedimiento 1.

B. (1R,2S)-2-(1H-Indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0222]

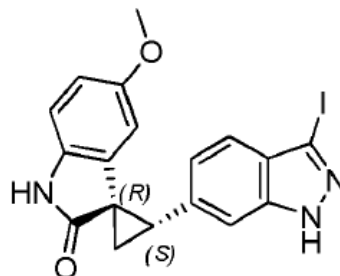


Procedimiento 1: Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona usando (R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (1,0 g, 2,1 mmol). La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 30-80 % en hexano) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,50 g, 80 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,02 (s a, 1H), 10,42 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,94 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,18 (t, J= 8,7 Hz, 1H), 2,34-2,28 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H). MS ESI 306,1 [M + H]⁺, calc. para [C₁₈H₁₅N₃O₂ + H]⁺ 306,12. Rotación óptica: [α]_D²³ = -225° (c 0,441, MeOH).

Procedimiento 2: De manera similar al Ejemplo 4B) procedimiento 1, se preparó el compuesto del título en 3 lotes usando (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (total 28,9 g, 59,5 mmol). La purga de O₂ se llevó a cabo durante 3-4 h de 0 °C a TA. Después de 15 minutos adicionales, se inactivó la mezcla con NH₄Cl ac., se extrajo con EtOAc, se secó y se evaporó. Para un lote, se añadió acetonitrilo (25 ml) y se agitó la suspensión sólida a TA durante 30 minutos, se filtró y se secó a vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (3,14 g, 1^a cosecha). Se purificó el residuo obtenido por evaporación del filtrado usando Biotage Isolera (EtOAc al 10-90 % en hexano, columna SNAP de 50 g), dando la 2^a cosecha (1,1 g). Rendimiento de lote combinado (4,24 g, 59 %). Se procesaron los demás lotes de la misma manera, dando un rendimiento total de (10,4 g, 53-59 %).

C. (1R,2S)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0223]



Procedimiento 1: Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento 2 para (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona usando (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (0,40 g, 1,3 mmol). Se trituró el producto bruto con EtOAc (5 ml), facilitando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,52 g, 93 %, >98 % de ee), con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 8,5 min (Phenomenex Lux 5μ Cellulose-2 (150 x 4,6 mm); 1,0 ml/min; ¹PrOH isocrático al 10 % en n-hexano durante 1,0 min, y entonces gradiente de ¹PrOH al 10-90 % en n-hexano durante 10 min, y entonces ¹PrOH isocrático al 90 % en n-hexano durante 2,0 min; 1,0 ml/min; 24 °C; detección: 254 nm). A partir del patrón de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) era de 6,2 min usando

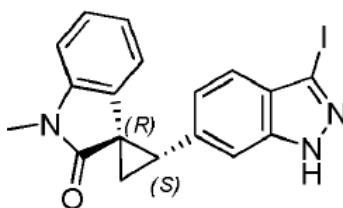
este procedimiento. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,48 (s a, 1H), 10,43 (s a, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 2,36-2,32 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 1H). MS ESI 432,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 432,0. Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -143^\circ$ (c 0,399, MeOH).

Procedimiento 2: Se preparó el compuesto del título añadiendo K_2CO_3 anhidro (9,41 g, 68 mol) a una solución de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (10,4 g, 34 mmol) en DMF (60 ml), seguido de yodo (12,97 g, 0,051 mol). Se agitó la mezcla resultante durante 18 h a TA y se vertió entonces con agitación en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (acuoso, 1 %, 1,0 l). La filtración y el lavado con agua (50 ml x 2) dieron un sólido que se suspendió en IPA:hexano (60 ml, 1:1) con agitación a 65 °C durante 30 min, y entonces a TA durante 30 min. Se filtró el sólido y se lavó con hexano (10 ml x 2), dando el compuesto del título en forma de un sólido marrón claro (13 g, 88 %, 96,8 % de ee por HPLC). Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -132^\circ$ (c 0,43, MeOH).

Procedimiento 3: Se obtuvo también el compuesto del título a partir de (1R*,2S*)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (15 g) por separación utilizando SFC quiral: Chiralcel OJ-H (3 x 15 cm), (metanol al 30 % (0,1 % de DEA)/ CO_2 , 75 ml/min), dando un sólido blanco (6,75 g, 99 % de ee, Tr= 2,1 min, Chiralpak 1A (150 x 4,6 mm), 3,0 ml/min de isopropanol isocrático al 40 % (0,1% de DEA)/ CO_2). A partir de este procedimiento de resolución, se aisló el enantiómero opuesto, (1S,2R)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona en forma de un sólido blanco (6,6 g, 99 % de ee, Tr= 3,4 min).

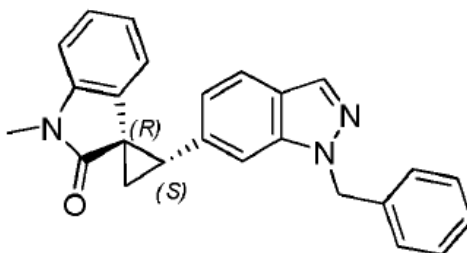
Ejemplo 5: (1R,2S)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0224]



A. (1R,2S)-2-(1-Bencil-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

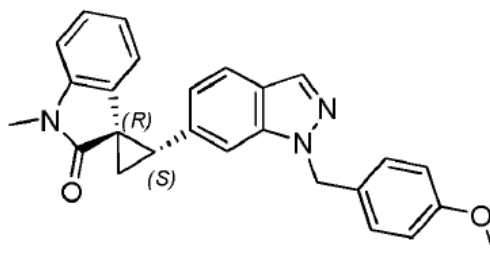
[0225]



[0226] Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona usando dimetilsulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diilo (6,70 g, 15,8 mmol) y 1-metilindolin-2-ona (2,33 g, 15,8 mmol). La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 25-50 % en hexano) dio el compuesto del título en forma de un sólido cristalino naranja pálido (5,01 g, 84 %); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (s, 1H), 7,60 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,13-7,10 (m, 3H), 6,92 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,55 (t, J= 7,0 Hz, 1H), 5,76 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 5,63-5,49 (m, 2H), 3,41 (t, J= 8,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H); MS ESI 380,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$ 380,18.

B. (1R,2S)-2-(1-(4-Metoxibencil)-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

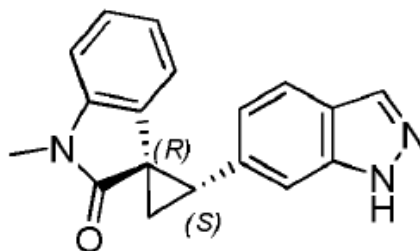
[0227]



5 **[0228]** Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diilo (2,03 g, 4,47 mmol) y 1-metilindolin-2-ona (658 mg, 4,47 mmol). La purificación usando Biotage Isolera (gel de sílice, EtOAc al 20-50 % en hexano) facilitó el compuesto del título en forma de un sólido cristalino amarillento (1,47 g, 80 %); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,61 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,13-7,06 (m, 3H), 6,97 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 6,50 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,58-5,47 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,36-3,30 (m, 4H), 2,22-2,19 (m, 1H), 2,16-2,12 (m, 1H); MS ESI 410,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 410,19.

10 C. (1R,2S)-2-(1H-Indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

15 **[0229]**

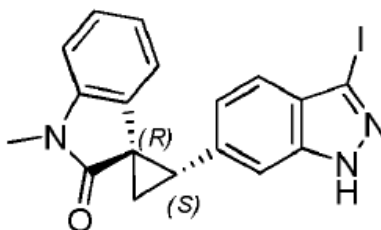


20 Procedimiento 1 (Bn): Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)spiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona usando (1R,2S)-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (1,16 g, 3,06 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna (gel de sílice, MeH al 3-6 % en CH_2Cl_2) facilitó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (656 mg, 74 %); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,06 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,36 (s, 1H), 7,14 (t, $J=8,7$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 3,46 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H); MS ESI 290,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$ 290,13.

25 Procedimiento 2 (PMB): Se disolvió (1R,2S)-2-(1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (1,47 g, 3,59 mmol) en TFA (7,0 ml) y se añadió entonces TfOH (0,70 ml). Se calentó la reacción a reflujo durante 18 h y se enfrió entonces a 0 °C antes de neutralización con NaOH 1,0 M. Se extrajo con CH_2Cl_2 (3x), se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Se retiró el disolvente y se secó el residuo resultante a alto vacío. Se llevó adelante la muestra bruta sin purificación adicional. La RMN de ^1H y los datos espectrales de masa eran idénticos al material obtenido a partir del procedimiento 1 (Bn) anterior.

30 D. (1R,2S)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

35 **[0230]**



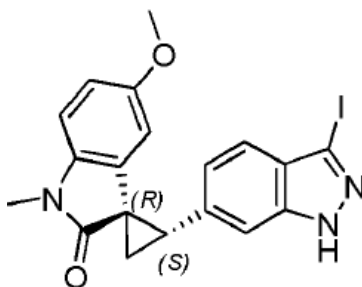
40 Procedimiento 1 (Bn): Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento de (1R,2S)-2-(3-

yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona usando (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona del procedimiento 1 (Bn) (930 mg, 3,21 mmol). La precipitación con EtOAc seguida de filtración y aclarado con EtOAc dio el compuesto del título (970 mg, 73 %, >98 % de ee), con el enantiómero principal eluyendo a 2,4 min (Phenomenex Lux 5m Amylose-2 150 x 4,6 mm, 2,5 ml/min con EtOH isocrático al 20 % en hexano durante 0,5 min, y entonces gradiente de EtOH al 20-50 % en hexano durante 2,5 min, y entonces isocrático al 50 % durante 1 min). A partir del patrón de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) era de 3,0 min usando este procedimiento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,96 (s a, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,16 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 6,66 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 3,47 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H); MS ESI 416,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{IN}_3\text{O} + \text{H}]^+$ 416,03. Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -210^\circ$ (c 0,4, MeOH).

Procedimiento 2: Se disolvió (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona del procedimiento 2 (PMB) de acuerdo con el procedimiento para (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona. Se purificó adicionalmente el sólido resultante por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 3 % en CH_2Cl_2), dando un sólido beis (763 mg, 51 % en 2 etapas; >98 % de ee). La RMN de ^1H y los datos espectrales de masa eran idénticos al material obtenido a partir del procedimiento 1.

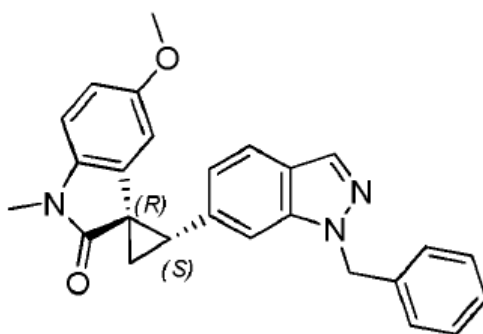
Ejemplo 6: (1R,2S)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0231]



A. (1R,2S)-2-(1-Bencil-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

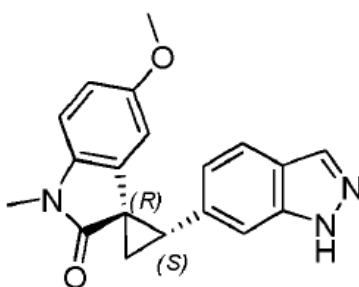
[0232]



[0233] Procedimiento 1: Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona usando dimetilsulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diilo (1,44 g, 3,29 mmol) y 5-metoxi-1-metilindolin-2-ona (0,601 g, 3,39 mmol). La purificación usando Biotage Isolera (EtOAc al 1-50 % en hexano, columna SNAP de 25 g) facilitó el compuesto del título (sólido marrón claro, 1,05 g, 76 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 7,67 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26-7,23 (m, 3H), 7,11 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 6,95 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,63 (d, J= 16,4 Hz, 1H), 5,58 (d, J= 16,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,37 (t, J= 8,8 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H), el protón de -OCH₃ está oscurecido por el pico de metanol. MS ESI 410,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 410,2.

B. (1R,2S)-2-(1H-Indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0234]

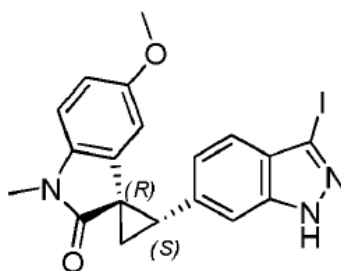


Procedimiento 1: Se añadió una solución de terc-butóxido de potasio (1 M, 19,23 ml, 19,2 mmol) a una solución de (1R,2S)-2-(1-bencil-1H-indazol-6-yl)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (0,875 g, 2,1 mmoles) en THF anhidro (2,62 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 15 min a la misma temperatura. Se añadió entonces DMSO anhidro (1,97 ml, 27 mmol) mediante una jeringa a la mezcla a 0 °C y se continuó la agitación durante 5 min. Se purgó la mezcla de reacción con gas O₂ durante 1,5 h a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 15 minutos adicionales, se inactivó la mezcla de reacción con NH₄Cl ac. al 25 % (20 ml). Se extrajo el producto usando EtOAc (40 ml x 2), se lavó la capa de EtOAc combinada con agua (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío a 40 °C/12,5 kPa. Se purificó el residuo amarillo pálido resultante por cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc al 5-10 % en hexano, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (445 mg, 65 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,67 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,68 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,38 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,28 (dd, J= 9,2, 4,4 Hz, 1H), 2,06 (dd, J= 8,4, 4,8 Hz, 1H), el protón de -OCH₃ está fundido con el pico de metanol. MS ESI 320.1 [M + H]⁺, calc. para [C₁₉H₁₇N₃O₂ + H]⁺ 320,2.

Procedimiento 2: En un experimento separado de manera similar al Ejemplo 6B) procedimiento 1, se preparó el compuesto del título usando (1R,2S)-2-(1-bencil-1H-indazol-6-yl)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (16 g, 39 mmol). La purga de O₂ se llevó a cabo durante 2,5 h a entre 0 y 15 °C. Después de 15 min adicionales, se inactivó la mezcla con NH₄Cl ac. al 20 %, se extrajo con EtOAc, se secó y se evaporó, facilitando un residuo semisólido. Se añadieron ciclohexano (52 ml) y EtOAc (39 ml), y se agitó la suspensión sólida a 70 °C durante 30 min, se enfrió entonces a 5 °C y se agitó durante 30 min. Se filtró el sólido y se lavó con ciclohexano (5 ml x 3), dando el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (10 g, 1^a cosecha). Se purificó el residuo obtenido por evaporación del filtrado usando Biotage Isolera (EtOAc al 5-90 % en hexano, columna SNAP de 25 g), dando la 2^a cosecha (1,0 g). Rendimiento global (11 g, 88 %).

C. (1R,2S)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-yl)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0235]



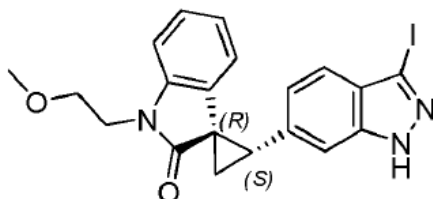
Procedimiento 1: De manera similar al procedimiento de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-yl)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona usando (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-yl)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (1,34 g, 4,19 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (1,71 g, 91 %, 98 % de ee), con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 2,6 min (Phenomenex Lux 5μ Amylose-2 150 x 4,6 mm, 2,5 ml/min EtOH isocrático al 20 % en hexano durante 0,5 min, entonces gradiente de EtOH al 20-50 % en hexano durante 2,5 min y entonces isocrático al 50 % durante 1 min). A partir del patrón de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) era de 3,25 min usando este procedimiento. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (s, 1H), 7,42 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,04 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,46 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,24 (dd, J= 8,4, 4,8 Hz, 1H), 2,04 (dd, J= 12,4, 4,8 Hz, 1H); MS ESI 446,1 [M + H]⁺, calc. para [C₁₉H₁₆I N₃O₂ + H]⁺ 446,0. Rotación óptica: [α]_D²² = -134° (c 0,238, MeOH).

Procedimiento 2: De manera similar al procedimiento de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-yl)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona usando (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-yl)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (11 g, 34 mmol), se obtuvo el producto bruto (20 g) por filtración. Se suspendió este sólido en IPA (60 ml) y se agitó a

75 °C durante 30 min, se enfrió entonces a 5 °C y se agitó durante 30 min. La filtración del sólido, usando IPA (10 ml x 2) para enjuagar, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido cremoso (10,2 g, 1ª cosecha, 99,5 % de ee por HPLC como para el procedimiento 1). Rotación óptica: $[\alpha]_{D}^{22} = -136,7^{\circ}$ (c 1,08, MeOH). Se purificó el residuo obtenido por evaporación del filtrado usando Biotage Isolera (EtOAc al 0-80 % en hexano, columna SNAP de 50 g), facilitando una 2ª cosecha (2,8 g, 97,9 % de ee por HPLC como para el procedimiento 1). Rendimiento global (13 g, 84,7 %).

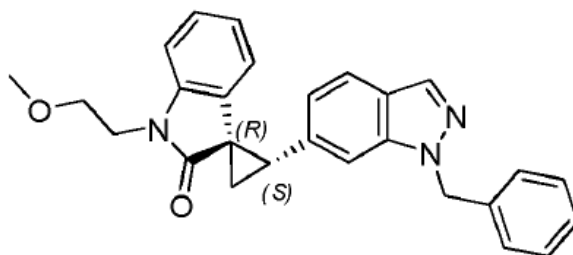
Ejemplo 7: (1R,2S)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

10 **[0236]**



A. (1R,2S)-1'-Bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

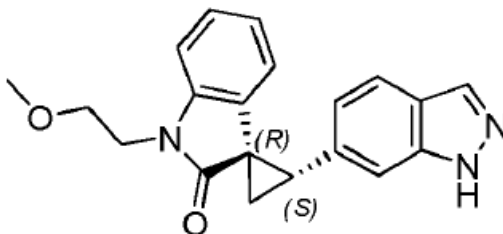
15 **[0237]**



20 **[0238]** Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento de (1R,2S)-1'-bencil-2-(1-bencil-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona usando dimetanosulfonato de (S)-1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)etano-1,2-diilo (1,22 g, 2,87 mmol) y 1-(2-metoxietil)indolin-2-ona (550,0 mg, 2,87 mmol). La purificación en Biotage Isolera (EtOAc al 0-60 % en hexano, columna SNAP de 25 g) facilitó el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido (774 mg, 64 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 7,60 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,29-7,27 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,14-7,09 (m, 3H), 6,98 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,54 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 5,75 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 5,60 (t, J= 16,0 Hz, 1H), 5,51 (d, J= 16,0 Hz, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,69 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 3,43 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,24 (dd, J= 9,2, 4,8 Hz, 1H), 2,00 (dd, J= 8,4, 5,6 Hz, 1H); MS ESI 424,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 424,2.

30 B. (1R,2S)-2-(1H-Indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0239]



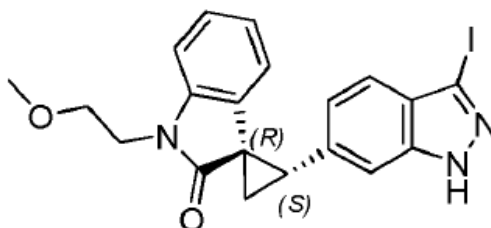
35 **[0240]** Se añadió una solución de KO^tBu (1 M, 11,97 ml, 11,9 mmol) a una solución de (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (390 mg, 0,92 mmol) en THF anhidro (1,95 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 15 min a la misma temperatura. Se añadió entonces DMSO anhidro (1,18 ml, 16,6 mmol) mediante una jeringa a la mezcla en un lote único a 0 °C y se continuó la agitación durante 5 min. Se purgó entonces la mezcla de reacción con gas O_2 durante 1,5 h a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 15 min adicionales, se inactivó la mezcla de reacción con NH_4Cl ac. al 25 % (10 ml). Se extrajo el producto usando EtOAc (20 ml x 2) y se lavó la capa de EtOAc combinada con agua (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío a

40

40 °C/12,5 kPa. Se purificó el residuo amarillento pálido resultante por cromatografía ultrarrápida en Biotage Isolera (usando EtOAc al 5-10 % en hexano, columna SNAP de 25 g), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (205 mg, 67 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H), 7,65 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,12 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,00 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 6,60 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 5,90 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 4,10-3,97 (m, 2H), 3,70 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 3,47 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,29 (dd, J= 8,8, 4,4 Hz, 1H), 2,08 (dd, J= 6,8, 4,4 Hz, 1H); MS ESI 334,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 334,2.

C. (1R,2S)-2-(3-Yodo-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

10 [0241]

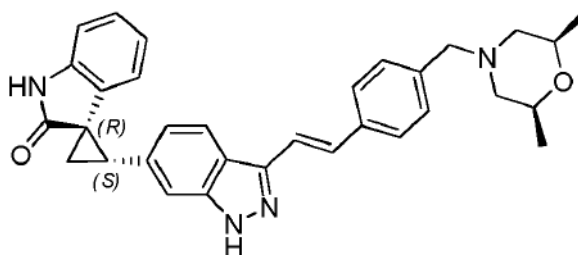


15 [0242] Se preparó el compuesto del título de manera similar al procedimiento de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona usando (1R,2S)-2-(1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (260 mg, 0,779 mmol). La purificación usando EtOAc al 0-30 % en hexano en Biotage Isolera con columna SNAP de 25 facilitó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (235 mg, 66 %, 98 % de ee), con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 2,6 min (Phenomenex Lux 5μ Amylose-2 150 x 4,6 mm, 2,5 ml/min con EtOH isocrático al 20 % en hexano durante 0,5 min, y entonces gradiente de EtOH al 20-50 % en hexano durante 2,5 min, y entonces isocrático al 50 % durante 1 min). A partir del patrón de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) era de 3,2 min usando este procedimiento. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,39 (s, 1H), 7,40 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,63 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 5,87 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 4,14-3,97 (m a, 2H), 3,70 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 3,46 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H); MS ESI 460,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 460,0. Rotación óptica: $[\alpha]_{22\text{D}} = -239^\circ$ (c 0,243, MeOH).

Acoplamiento de Suzuki de yoduros de indazoliespirociclopropanindolinona quirales

30 Ejemplo 8: (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((cis-2,6-Dimetilmorfolino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0243]



35

A. 4-(4-Bromobencil)-cis-2,6-dimetilmorfolina

40 [0244] A una mezcla de 4-bromobenzaldehído (3,70 g, 20 mmol) y cis-2,6-dimetilmorfolina (2,52 g, 22 mmol) en DCE (100 ml) se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5,30 g, 25 mmol), seguido de AcOH (0,5 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla resultante O/N a ta. Se inactivó la reacción con NaHCO_3 sat. (30 ml) y H_2O (30 ml), y se extrajo con DCM (30 ml x 2). La concentración de los disolventes procuró el compuesto del título bruto en forma de un líquido amarillo pálido (6,41 g, rendimiento cuantitativo). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 7,21 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,68 (d, J= 11,6 Hz, 2H), 1,75 (t, J= 11,0 Hz, 2H), 1,54 (d, J= 6,0 Hz, 6H); MS ESI 284,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$, calc. para $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrNO} + \text{H}]^+$ 284,1.

45

B. (Cis-2,6-dimetil-4-(4-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina

[0245] A una solución de 4-(4-bromobencil)-cis-2,6-dimetilmorfolina (20 g, 71 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (13 ml, 77 mmol, 1,1 eq.) en tolueno (250 ml) se añadió trietilamina (19,7 ml, 142 mmol) y $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$

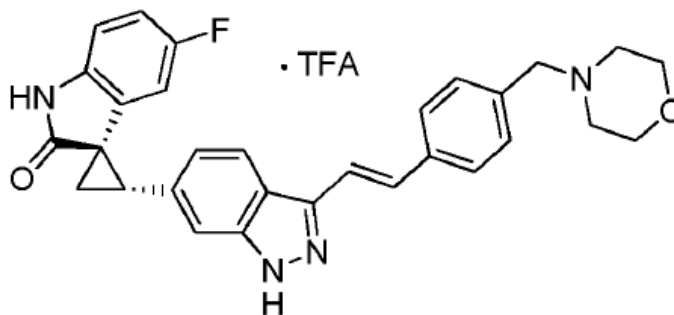
(368 mg, 0,71 mmol) y se calentó la solución a 80 °C durante 2 h bajo argón. Después de enfriar a ta, se inactivó la reacción con NaHCO₃ sat. (50 ml), agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y se secó sobre MgSO₄. Después de la evaporación de los disolventes, se purificó el residuo mediante una sistema de columna Biotage (gradiente de EtOAc/hex: 0-100 %), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (16 g, 64 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J=18,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 6,16 (d, J= 18,4 Hz, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,70 (d, J= 10,8 Hz, 2H), 1,75 (t, J= 10,2 Hz, 2H), 1,32 (s, 12H), 1,14 (d, J= 6,4 Hz, 6H); MS ESI 358,2 [M + H]⁺, calc. para [C₂₁H₃₂BNO₃ + H]⁺ 358,2.

C. Clorhidrato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((*cis*-2,6-dimetilmorfolino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0246] Se calentó una mezcla de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (obtenida del Ejemplo 1C, 8,0 g, 20 mmol) y *cis*-2,6-dimetil-4-(4-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (8,4 g, 24 mmol) en PhCH₃ (100 ml) y EtOH (50 ml), con Na₂CO₃ 1 M (40 ml, 40 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (924 mg, 0,8 mmol, 4 % en moles) a 110 °C durante 2 h en un baño de aceite. Se enfrió la reacción a ta y se diluyó con acetato de etilo (500 ml). Se lavó la solución con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄. Se concentró la solución hasta un aceite naranja, que se purificó por cromatografía en columna (gradiente de MeOH al 0-10 % en CH₂Cl₂), dando la base libre del compuesto del título en forma de una espuma amarilla. Se disolvió el producto en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió gota a gota en una solución de éter dietílico (150 ml) que contenía 15 ml de HCl 1 M en éter. Se filtró el precipitado resultante, se disolvió en agua y se liofilizó, dando el compuesto del título en forma de un polvo amarillo (5,6 g, 51 %, 97,5 % de ee como se determina por SFC quiral, con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 5,2 min (Chiralcel OJ-H (15 x 0,46 cm) metanol al 40 % (0,1% de DEA)(CO₂; 10000 kPa 2 ml/min; detección a 220 y 254 nm); a partir del patrón de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) era de 2,5 min usando este procedimiento); RMN de ¹H (CD₃OD) δ: 8,03 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,63-7,52 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,94 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 6,58 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 5,99 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,94-3,84 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 3H), 2,79 (t, J= 11,8 Hz, 2H), 2,25 (dd, J= 7,9, 4,6 Hz, 1H), 2,19 (dd, J= 9,0, 4,8 Hz, 1H), 1,24 (d, J= 6,3 Hz, 6H); [M + H]⁺, calc. para [C₃₂H₃₂N₄O₂ + H]⁺ 505,3; rotación óptica [α]²¹_D = -165° (c 0,52, MeOH).

Ejemplo 9: Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-fluoro-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0247]



A. (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina

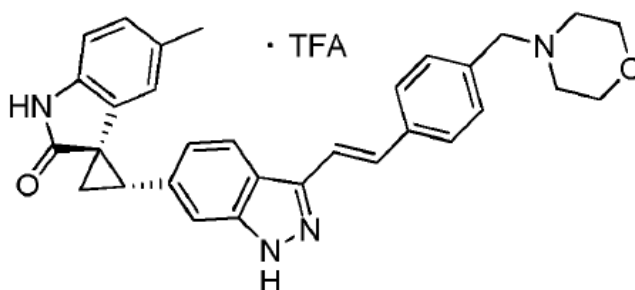
[0248] A una mezcla de 4-(4-bromobencil)morfolina (4,18 g, 16,3 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (3 ml, 17,7 mmol, 1,1 eq.) y tolueno (30 ml) en un vial de 20 ml de microondas se añadió Et₃N (4,56 ml, 32,4 mmol, 2 eq.), seguido de Pd(P^tBu₃)₂ (83 mg, 0,16 mmol, 1 % en moles). Se purgó la mezcla resultante con argón, se tapó entonces y se calentó a 80 °C en baño de aceite durante 1 h. Después de enfriar a ta, se diluyó la reacción con NaHCO₃ semisaturado (40 ml) y se extrajo el producto con EtOAc (2 x 60 ml). Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄) y se retiró el disolvente a vacío. La trituración con hexano y sonicación proporcionaron un sólido que se recogió por filtración por succión (sólido blanco, 2,55 g). Después de la evaporación del disolvente a vacío, se solidificó el residuo y se obtuvo una segunda cosecha de cristales por filtración por succión a partir de una pequeña cantidad de hexano (cristales amarillos pálidos, 0,22 g). La evaporación de las aguas madre proporcionó un líquido amarillo que se purificó usando Biotage Isolera (EtOAc al 20-80% en hexano, columna SNAP-50 g), dando una tercera porción del producto (sólido amarillo, 1,58 g, rendimiento total 4,35 g, 71 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J= 18,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 6,16 (d, J= 18,0 Hz, 1H), 3,72 (t, J= 4,4 Hz, 4H), 3,50 (s, 2H), 2,47-2,42 (m, 4H), 1,32 (s, 12H); MS ESI 330,1 [M + H]⁺, calc. para [C₁₉H₂₈BNO₃ + H]⁺ 330,2.

B. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-fluoro-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0249] A una mezcla de (1R,2S)-5'-fluoro-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (Ejemplo 2C, 240,0 mg, 0,571 mmol) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (216,7 mg, 0,658 mmol) en PhCH₃/EtOH (7,2 ml/3,6 ml) en un vial de microondas de 20 ml se añadió Na₂CO₃ 1 M (1,14 ml, 1,14 mmol), seguido de Pd(PPh₃)₄ (16,5 mg, 0,014 mmol, 2,5 % en moles). Se purgó la mezcla resultante con argón, se calentó entonces a 120 °C durante 2 h con irradiación de microondas. Después de enfriar a ta, se diluyó la reacción con H₂O (5 ml). Se extrajo el producto con EtOAc (20 ml x 2), se lavó la capa orgánica con salmuera (5 ml) y se secó (Na₂SO₄). Después de evaporar el disolvente a vacío, la purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título en forma de un sólido crema (230 mg, 66%, sal de TFA). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 7,59-7,52 (m, 5H), 7,05 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,79 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 5,74 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,08-4,05 (m a, 2H), 3,76-3,70 (t a, 2H), 3,42-3,35 (m, 3H), 3,26-3,23 (m a, 2H), 2,30 (t, J= 5,6 Hz, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H); MS ESI 495,3 [M + H]⁺, calc. para [C₃₀H₂₇FN₄O₂ + H]⁺ 495,22. Rotación óptica: [α]_D²²= -136° (c 0,404, MeOH).

Ejemplo 10: 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-5'-metil-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

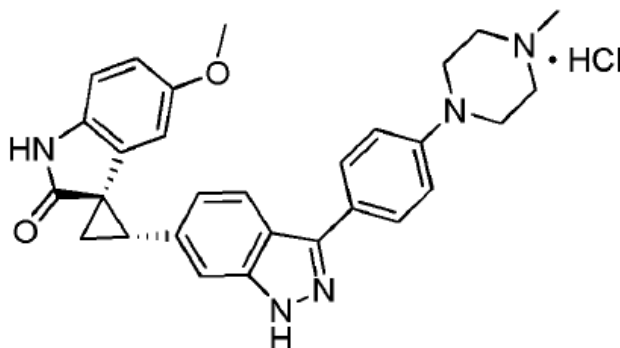
[0250]



[0251] Se obtuvo el compuesto del título (470 mg, 78 %, sal de TFA) en forma de un sólido amarillo a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (Ejemplo 3C, 415 mg, 1 mmol) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)morfolina (329 mg, 1 mmol) usando el procedimiento para la preparación del Ejemplo 9B (PhCH₃/EtOH= 4,5 ml/9 ml, 2 % en moles de Pd(PPh₃)₄, 110 °C, 2 h). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d, J= 16,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J= 16,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,99 (d, J= 11,2 Hz, 2H), 3,75 (t, J= 11,6 Hz, 2H), 3,42-3,32 (m, 2H), 3,21 (t, J= 8,4 Hz, 1H), 3,18-3,08 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,72 (s, 3H); MS ESI 491,3 [M + H]⁺, calc. para [C₃₁H₃₀N₄O₂ + H]⁺ 491,2. Rotación óptica: [α]_D²³= -89° (c 0,28, MeOH).

Ejemplo 11: Clorhidrato de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0252]

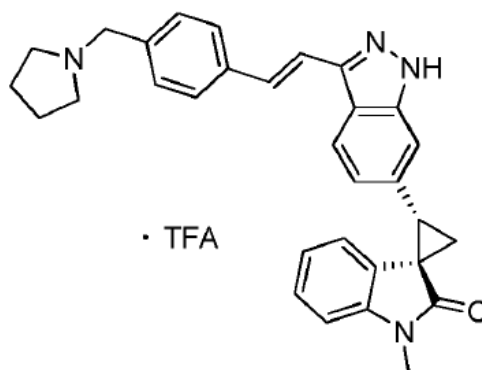


[0253] Se calentó a reflujo una mezcla de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (Ejemplo 4C, 540 mg, 1,25 mmol), 1-metil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazina (416 mg, 1,38 mmol), Pd(PPh₃)₄ (7 mg, 0,06 mmol), LiCl (159 mg, 3,75 mmol) y Na₂CO₃ 1 M (6,3 ml, 6,3 mmol) en dioxano (20 ml) en un baño de aceite hasta que el yoduro se consumió como se determinó por LCMS. Se dejó enfriar entonces la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se añadió agua. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron, dando un sólido naranja. Se purificó el compuesto del título por cromatografía en

gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ de 95:3:2 a 85:13:2), procurando un sólido amarillo. Se añadió gota a gota HCl (1 M en éter dietílico, 3,1 ml, 3,1 mmoles) a una solución de (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona (240 mg, 0,500 mmol) en THF (1 ml). Se formó un precipitado amarillo y se filtró entonces el sólido y se lavó con éter (2 ml), dando el compuesto del título (256 mg, 42 %, sal de HCl). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,05 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H); MS ESI 480,4 [M + H]⁺, calc. para [C₂₉H₂₉N₅O₂ + H]⁺ 480,23. Rotación óptica: [α]_D²² = -126° (c 0,40, MeOH).

10 Ejemplo 12: 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-1'-metil-2-3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0254]



15

A. 1-(4-Etinilfenil)pirrolidina

20 [0255] Se añadió ácido acético glacial (0,2 ml) a una mezcla de 4-etinilbenzaldehído (1 g, 7,5 mmol), pirrolidina (1,2 ml, 15 mmol) y NaBH(OAc)₃ (2,5 g, 11,5 mmol) en DCE (35 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 2 h a ta. Se inactivó la solución con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). Se extrajo el producto con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml), y se lavó la capa orgánica combinada con salmuera (25 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío, dando 1-(4-etinilfenil)pirrolidina con rendimiento cuantitativo. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,45 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,51 (s a, 4H), 1,80 (s a, 4H).

25

B. ((E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)pirrolidina

30 [0256] A una solución de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,9 g, 15 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió 1-(4-etinilfenil)pirrolidina (1 g, 5 mmol) y HRuCl(CO)(PPh₃)₃ (120 mg, 0,11 mmol) bajo argón. Se calentó la mezcla resultante a 50 °C durante 4 h. Se extrajo el producto con EtOAc (250 ml) y se lavó la capa orgánica secuencialmente con agua (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (MSO₄) y se evaporó a vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH/EtOAc al 0-20 %), dio el compuesto del título (1,2 g, 77 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J= 18,6 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 6,15 (d, J= 18,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,51 (s a, 4H), 1,79 (s a, 4H), 1,32 (s, 12H).

35

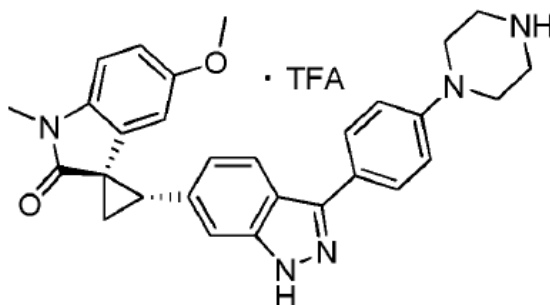
C. 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

40 [0257] Se cargó un matraz de fondo redondo con (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (Ejemplo 5D, 147 mg, 0,353 mmol), (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)pirrolidina (133 mg, 0,424 mmol), LiCl (45 mg, 1,06 mmol), dioxano (3,5 ml) y Na₂CO₃ (ac) 1M (1,8 ml, 1,8 mmol). Se purgó la mezcla con una bombona de Ar(g) durante 15 min, se añadió entonces Pd (PPh₃)₄ (13 mg, 0,011 mmol) y se calentó la reacción a 100 °C durante 18 h. Después de enfriar la mezcla de reacción, se añadió NaHCO₃ saturado y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó la capa orgánica secuencialmente con NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de retirar el disolvente a vacío, la purificación por HPLC prep. dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (46 mg, 22 %, sal de TFA); RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (d, 1H, J= 8,7 Hz), 7,73 (d, 2H, J= 7,4 Hz), 7,53-7,44 (m, 5H), 7,14 (t, 1H, J= 7,2 Hz), 7,01 (d, 2H, J= 7,9 Hz), 6,63 (t, 1H, J= 7,4 Hz), 6,01 (d, 1H, J= 7,6 Hz), 4,38 (s, 2H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,28-2,17 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 2H); MS ESI [M + H]⁺ 475,4, calc. para [C₃₁H₃₀N₄O + H]⁺ 475,25. Rotación óptica: [α]_D²² = -148° (c 0,40, MeOH).

50

Ejemplo 13: 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-5'-metoxi-1'-metil-2-(3-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

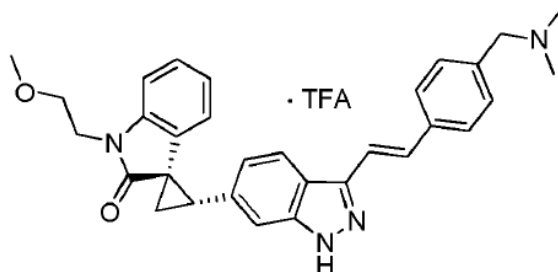
[0258]



- 5 [0259] Se sintetizó el compuesto del título protegido con Boc de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B, excepto por la sustitución por (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (Ejemplo 6C, 600 mg, 1,35 mmol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (534 mg, 1,37 mmol). Se purificó el compuesto protegido con Boc por cromatografía en columna (gel de sílice, hexanos/EtOAc, 100:0 a 5:95), que dio 400 mg. Se disolvió este material en CH₂Cl₂ (12 ml) y TFA (3 ml) y se agitó la reacción durante 3 h, momento en el que se retiró el disolvente y se purificó el residuo por HPLC prep., que facilitó el producto del título en forma de un sólido amarillo pálido (339 mg, 42 %, sal de TFA); RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,17 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d J= 8,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 3,53-3,48 (m, 4H), 3,43-3,37 (m, 5H), 3,31 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H); MS ESI [M + H]⁺ 480,3, calc. para [C₂₉H₂₉N₅O₂ + H]⁺ 480,24. Rotación óptica: [α]_D²² = -113° (c 0,62, MeOH).

Ejemplo 14: 2,2,2-Trifluoroacetato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-3'-indolin]-2'-ona

20 [0260]

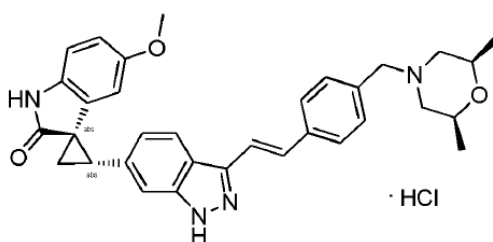


- 25 [0261] Se sintetizó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 9B, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-(2-metoxietil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (Ejemplo 7C, 490 mg, 1,07 mmol) y (E)-N,N-dimetil-1-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)metanamina (321,7 mg, 1,12 mmol). La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (297 mg, 46 %, sal de TFA). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,50-7,42 (m, 5H), 7,08-7,03 (m, 2H), 6,93 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,55 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 5,96 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,01 (t, J= 4,8 Hz, 2H), 3,67 (t, J= 5,2 Hz, 2H), 3,35-3,31 (m, 4H), 2,86 (s, 6H), 2,21-2,20 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 1H); MS ESI 493,4 [M + H]⁺, calc. para [C₃₁H₃₂N₄O₂ + H]⁺ 493,26. Rotación óptica: [α]_D²³ = -169° (c 0,36, MeOH).

Ejemplo 15: Clorhidrato de (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((cis-2,6-dimetilmorfolino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan]-3'-indolin]-2'-ona

35

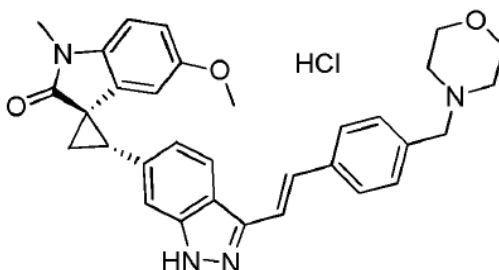
[0262]



[0263] Se obtuvo el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 8C a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (obtenida mediante el procedimiento 3 del Ejemplo 4C de separación por HPLC preparativa, 5,5 g, 12,7 mmol) y cis-2,6-dimetil-4-(4-((E)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (5,21 g, 14,6 mmol) con Pd(PPh₃)₄ (294 mg, 0,25 mmol, 2 % en moles) y Na₂CO₃ (1 M, 25,5 ml, 25,5 mmol) en PhCH₃ (80 ml) y EtOH (40 ml) a 110 °C durante 18 h en baño de aceite. La purificación dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,44 g, 47 %, sal de HCl, 99,8 % de ee como se determinó por SFC quiral, con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 3,9 min (Chiralpak ASH (25 x 0,46 cm), etanol al 40 % (0,1 % de DEA)/CO₂, 10000 kPa, 3 ml/min, detección: 254, 220 nm); a partir del patrón de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) era de 2,0 min usando este procedimiento); RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD δ 8,00 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,47 (d, J= 16,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,59 (dd, J= 8,4, 2,1 Hz, 1H), 5,61 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,02-3,89 (m, 2H), 3,42-3,32 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,79 (t, J= 11,4 Hz, 2H), 2,27-2,21 (m, 1H), 2,16 (dd, J= 8,9, 4,4 Hz, 1H), 1,22 (d, J= 6,0 Hz, 6H); MS ESI 535,3 [M + H]⁺, calc. para [C₃₃H₃₄N₄O₃ + H]⁺ 535,26; rotación óptica [α]_D²² = -103° (c 0,55, MeOH).

Ejemplo 16: Clorhidrato de (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-1'-metil-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0264]



[0265] Se obtuvo el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11 a partir de (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (Ejemplo 6C, 512 mg, 1,15 mmol) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (454 mg, 1,38 mmol) con Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0,035 mmol, 3 % en moles), LiCl (146 mg, 3,45 mmol) y Na₂CO₃ (1 M, 5,8 ml, 5,8 mmol) en dioxano (12 ml) a 100 °C durante la noche en baño de aceite. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, MeOH al 5-8 % en DCM) dio la base libre en forma de un sólido amarillo. La sal de HCl se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8C, que dio, después de secado, el producto del título en forma de un sólido amarillo pálido (346 mg, 54%); RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,56-7,49 (m, 5H), 7,04 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,08-4,05 (m, 2H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,35-3,23 (m, 1H), 2,27-2,25 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 1H); MS ESI [M + H]⁺ 521,3, calc. para [C₃₂H₃₂N₄O₃ + H]⁺ 521,26; rotación óptica: [α]_D²² = -85° (c 0,59, MeOH).

[0266] En un experimento separado, se obtuvo también el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8C, usando (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (8,0 g, 18 mmol) y (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)bencil)morfolina (6,21 g, 18,9 mmol) con Pd(PPh₃)₄ (1,04 g, 0,9 mmol, 5 % en moles) y Na₂CO₃ (1 M, 36 ml, 36 mmol) en PhCH₃ (120 ml) y EtOH (60 ml) a 110 °C durante 16 h. La purificación y la formación de sal con HCl, seguido de la adición de agua y la liofilización, proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (3,67 g, 39 %, 96 % de ee como se determinó por SFC quiral, con el enantiómero principal (1R,2S) eluyendo a 3,2 min (Chiralpak ASH (25 x 0,46 cm), isobutanol al 30 % (0,1 % de DEA)/CO₂, 10000 kPa, 3 ml/min; detección: 254, 220 nm); a partir del patrón de referencia racémico, el tiempo de retención del enantiómero (1S,2R) era de 1,9 minutos usando este procedimiento.

[0267] Mediante la aplicación de los procedimientos descritos anteriormente, pero sustituyendo por la (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona o (1S,2R)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona y ácidos borónicos y/o ésteres boronato apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

(1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)-3,5-difluoroestiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona 2,2,2;

(1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(2-morfolinoetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(5-(morfolinometil)tiófen-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-

ona;

(1R,2S)-(E)-2-(3-(3-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

5 (1R,2S)-2-(3-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2';

(1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
(1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

10 (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(1,4-oxazepan-4-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

15 (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropano-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

20 (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-morfolinoetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

25 (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

30 (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

35 (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

40 (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

45 (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

50 (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-2-(3-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

55 (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(1,4-oxazepan-4-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

60 (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-2-(3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

65 (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(morfolinometil)tiazol-4-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

- (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 5 (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(2-morfolinopropan-2-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 10 (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(piperazin-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'Indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(piperazin-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 15 (1R,2S)-(E)-1'-metil-2-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-2-(3-(4-(4-isopropilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 20 (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-(E)-2-(3-(4((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 25 (1R,2S)-2-(3-(imidazo[1,2a]piridin-6-il)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-2-(3-(4-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 30 (1R,2S)-1'-metil-2-(3-((E)-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)vinil)-1H-indazolil)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(piridin-4-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 35 (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepin-7-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 40 (1R,2S)-2-(3-((E)-1-(4-(morfolinometil)fenil)prop-1-en-2-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-(E)-2-(3-(3,5-difluoro-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 45 (1R,2S)-2-(3-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(4-morfolinopiperidin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 50 (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-2-(3-(4-(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 55 (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(5-(morfolinometil)tiofen-3-il)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-2-(3-(4-(cis-3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 60 (1R,2S)-2-(3-(4-((R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-2-(3-(4-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 65 (1R,2S)-2-(3-(4-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

- (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(3-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 5 (1R,2S)-2-(3-(3-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)-3,5-difluoroestiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 10 (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(4-etilpiperazin-1-il)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 15 (1R,2S)-2-(3-(4-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-2-(3-(4-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-2-(3-(4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 20 (1R,2S)-(E)-5'-metoxi-2-(3-(4-(2-morfolinoetoxi)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 25 (1R,2S)-(E)-2-(3-(3-fluoro-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-(E)-2-(3-(3-fluoro-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona
- 30 (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-2-(3-((E)-2-(5-(morfolinometil)tiofen-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 35 (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((cis-2,6-dimetilpiperidin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-(2-morfolinoetoxi)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 40 (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-(E)-2-(3-(3,5-difluoro-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 45 (1R,2S)-(E)-2-(3-(4-((dietilamino)metil)-3,5-difluoroestiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 50 (1R,2S)-2-(3-(4-(3-(dimetilamino)azetidina-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 55 (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(3-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 60 (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-(4-((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-2-(3-((E)-4-((etil-(2-metoxi)etil)amino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- 65 (1R,2S)-2-(3-((E)-4-((S)-1-morfolinoetil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;
- (1R,2S)-2-(3-((E)-4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

2'-ona;

(1R,2S)-2-(3-((E)-4-((1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

5 (1R, S)-5'-metoxi-1'-metil-2-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-2-(3-((E)-3(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

10 (1R,2S)-2-(3-((E)-3(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

15 (1R,2S)-2-(3-((E)-4(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxi-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-2-(3-((E)-4(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

20 (1R,2S)-2-(3-((E)-3(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-4(((2R,6S)-2,4,6-trimetilpiperazin-1-il)metil)indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

25 (1R,2S)-5'-metoxi-2-(3-((E)-4(((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

30 (1R,2S)-2-(3-((E)-4(((3S,5R)-3,4,5-trimetilpiperazin-1-il)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1R,2S)-2-(3-((E)-4-((bis-(2-metoxietil)amino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

35 (1R,2S)-2-(3-(4-(1-isopropilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1S,2R)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1S,2R)-2-(3-((E)-2-(piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

40 (1S,2R)-(E)-2-(3-(4-((dimetilamino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1S,2R)-5'-metoxi-2-(3-(4-(piperazin-1-il)fenil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

45 (1S,2R)-(E)-2-(3-(4-cis-((2,6-dimetilmorfolino)metil)estiril)-1H-indazol-6-il)-5'-metoxiespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona;

(1S,2R)-5'-metoxi-2-(3-((E)-4-(morfolinometil)estiril)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona y

50 (1S,2R)-5'-metoxi-2-(3-((E)-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)vinil)-1H-indazol-6-il)espiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona.

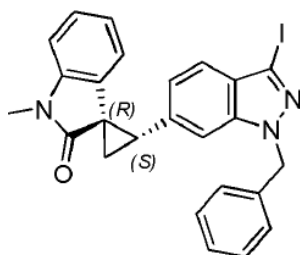
[0268] Se incluye en la invención la preparación de los compuestos enumerados anteriormente y del resto de los compuestos representados en la presente memoria (incluyendo los representados en la Ejemplificación), sales de los mismos (p.ej., sales farmacéuticamente aceptables) y la forma neutra de los mismos, por los procedimientos descritos en la presente memoria. También se incluye la preparación de los intermedios requeridos en la síntesis de estos compuestos por los procedimientos divulgados. Se incluyen en la invención los compuestos enumerados anteriormente y el resto de compuestos descritos en la presente memoria (incluyendo los representados en la Ejemplificación), la forma neutra de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 **Preparación de intermedio quirál para el análisis de estructura de rayos X**

Ejemplo 17: (1R,2S)-2-(1-Bencil-3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona

[0269]

65



5 **[0270]** Se cargó un matraz de fondo redondo con (1R,2S)-2-(3-yodo-1H-indazol-6-il)-1'-metilespiro[ciclopropan-1,3'-indolin]-2'-ona (200 mg, 0,482 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (2,0 mg, 0,005 mmol), CH₂Cl₂ (3,5 ml) y KOH (1,0 ml, 50 % en peso de solución acuosa). Se trató entonces la mezcla con BnBr (69 ul, 0,578 mmol) y se agitó la reacción durante 18 h, en cuyo momento se extrajo el producto con CH₂Cl₂ (3x) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Después de la retirada del disolvente, la purificación usando un Biotage Isolera (gel de sílice, MeOH al 1 % en DCM) dio el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 7,29-7,25 (m, 3H), 7,15-7,10 (m, 4H), 6,97 (d, 1H, J= 8,3 Hz), 6,85 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 6,56 (t, 1H, J= 7,3 Hz), 5,72 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 5,63-5,49 (m, 2H), 3,39 (t, J= 8,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,22-2,19 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 1H); MS ESI 506,1 [M + H]⁺, calc. para [C₂₅H₂₀IN₃O + H]⁺ 506,07. La recristalización a partir de MeOH puro facilitó cristales transparentes e incoloros que se sometieron a determinación de la estructura en fase monocristalina por rayos X. La estructura obtenida (véase la Figura) confirmó la estereoquímica relativa y absoluta como (1R,2S), es decir, idéntica a la predicha por la "regla mnemónica de Sharpless". Los datos cristalográficos se resumen en la tabla siguiente:

15

Tabla. Datos cristalinos y refinamiento de la estructura para el compuesto del ejemplo 17

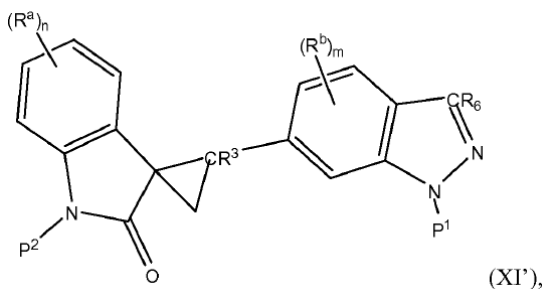
Formula empírica	C ₂₅ H ₂₀ I N ₃ O	
Peso fórmula	505,34	
Temperatura	150(1) K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 21	
Dimensiones de celdas unitarias	a= 11,8719(4) Å	α= 90°.
	b= 5,72430(10) Å	β= 95,2820(12)°.
	c= 15,4393(6) Å	γ= 90°.
Volumen	1044,77(6) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1,606 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	1,555 mm ⁻¹	
F(000)	504	
Tamaño de cristal	0,22 x 0,06 x 0,05 mm ³	
Intervalo de teta para la recogida de datos	2,65 a 27,52 °.	
Intervalos del índice	-15<=h<=15, -7<=k<=7, -18<=l<=19	
Reflexiones recogidas	7662	
Reflexiones independientes	4460 [R(int)= 0,0354]	
Complejidad para teta= 25,24 °	99,4 %	
Corrección de la absorción	Semiempírica a partir de equivalentes	
Transmisión máx. y min.	0,928 y 0,853	
Procedimiento de refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	4460/1/272	
Bondad del ajuste en F ²	1,069	
Índices R finales [I> 2 sigma (I)]	R1= 0,0363, wR2= 0,0717	
Índices R (todos los datos)	R1= 0,0465, wR2= 0,0771	
Parámetro de estructura absoluta	-0,05 (2)	
Máxima dif. entre pico y valle	0,891 y -0,785 e. Å ⁻³	

[0271] Se describen de aquí en adelante realizaciones preferidas adicionales de la invención:

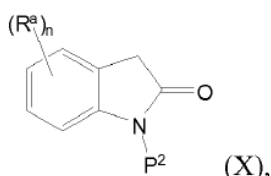
REALIZACIONES PREFERIDAS

[0272]

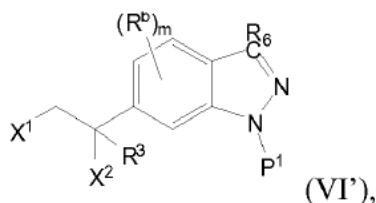
- 5 1. Un procedimiento para preparar un compuesto de espiroindolinona representado por la siguiente Fórmula Estructural:



- 10 o una sal del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de indolinona representado por la siguiente Fórmula Estructural:



- 15 con una base y un compuesto de indazol representado por la siguiente Fórmula Estructural:



- 20 en la que:

25 cada uno de R^a y R^b es independientemente -H, halógeno, -C(O)OR¹, -C(O)R¹, -C(S)R¹, -OC(O)R¹, -C(O)NR¹R², -C(S)NR¹R², -OC(O)NR¹R², -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -SO₃R¹, -SO₂NR¹R², -OR¹, -SR¹, -NR¹R², -NR²C(O)R¹, -NR²S(O)R¹, -NR²C(O)OR¹, -NR²C(O)ONR¹R², -N(R²)C(O)NR¹R², -NR²SO₂NR¹R², -NR²SO₂R¹; -NO₂, -CN, -NCS; o dos grupos R^a en *orto* tomados conjuntamente forman -O-[CH₂]_p-O-, -S-[CH₂]_p-S- o -[CH₂]_q-; o

30 un grupo alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)R²¹, -SO₂R²², -SO₂N(R²¹)₂, -NR²¹SO₂R²², -NR²¹C(O)OR²¹, -OC(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)ON(R²¹)₂, -NR²¹SO₂N(R²¹)₂, -OR²¹, -SR²¹, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹ y -OC(O)R²¹; o

35 (alquilen C₀₋₁₀)-Ar¹, en la que Ar¹ es un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, -N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)R²¹, -SO₂R²², -SO₂N(R²¹)₂, -NR²¹SO₂R²², -NR²¹C(O)OR²¹, -OC(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)ON(R²¹)₂, -NR²¹SO₂N(R²¹)₂, -OR²¹, -SR²¹, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹, -OC(O)R²¹, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en los que dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidróxi, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋

40

3, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃; cada R¹ es independientemente:

i) hidrógeno;

ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -NO₂, -CN, -NCS, alifático C₁₋₁₀, (alquilen C₁₋₁₀)-Ar¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(S)R¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)₂, -C(S)N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -SO₃R¹², -SO₂N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹⁰, -NR¹¹S(O)R¹², -NR¹¹C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹SO₂N(R¹¹)₂ y -NR¹¹SO₂R¹²; o

iii) un grupo alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -NO₂, -CN, -NCS, Ar¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(S)R¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)₂, -C(S)N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -SO₃R¹², -SO₂N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹⁰, -NR¹¹S(O)R¹², -NR¹¹C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹SO₂N(R¹¹)₂ y -NR¹¹SO₂R¹²;

a condición de que R¹ sea distinto de hidrógeno cuando R^a o R^b sean -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -SO₃R¹, -NR²S(O)R¹ o -NR²SO₂R¹; y

cada R² es independientemente -H o alquilo C₁₋₆, o, tomado conjuntamente con NR¹, forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, 119-hidroxi alquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

R³ es -H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o halogenoalquilo C₁₋₆;

R⁴ es -H, alquilo C₁₋₆, fenilo, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(fenilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆) o -S(O)₂(fenilo), en los que cada alquilo en los grupos representados por R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, -C(O)NH₂, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino y halogenoalcoxi C₁₋₆, y en los que cada fenilo en los grupos representados por R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halogenoalcoxi C₁₋₆;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, R', -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -SOR', -SO₂R', -SO₃R', -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R', -NRSO₂R', -NRC(O)N(R)₂, -NRC(O)ON(R)₂ o -NRSO₂N(R)₂;

cada R¹⁰ es independientemente:

i) hidrógeno;

ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo; o

iii) un grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halogenoalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

cada R¹¹ es independientemente R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -SO₂R¹⁰ o -C(O)R¹⁰, o

-N(R¹¹)₂ tomado conjuntamente es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y alquilo C₁₋₆-carbonilo; y

cada R¹² es independientemente R¹⁰ a condición de que R¹² no sea hidrógeno;

5 cada R²¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²¹ está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃; o N(R²¹)₂ forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, =O, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halogenoalcoxi C₁₋₃ y amino; y

15 cada R²² es independientemente alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²² está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

20 cada R es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₁₀, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que el grupo alifático representado por R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, y en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R, y los sustituyentes fenilo y heteroarilo para el grupo alifático representados independientemente por R están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, o N(R)₂ forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; y

35 cada R' es independientemente alifático C₁₋₁₀, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros o un grupo heterocíclico de 9-12 miembros, en los que el grupo alifático representado por R' está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, un grupo heterocíclico de 9-12 miembros, alcoxi C_{1-C6}, halogenoalcoxi C_{1-C6}, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, -C(O)H, -C(O)(alquilo C_{1-C6}), -C(O)(halogenoalquilo C_{1-C6}), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C_{1-C6}), -C(O)O(halogenoalquilo C_{1-C6}), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C_{1-C6}), -OC(O)(halogenoalquilo C_{1-C6}), -OC(O)(fenilo), -S(O)₂(alquilo C_{1-C6}), -S(O)₂(halogenoalquilo C_{1-C6}) y -S(O)₂(fenilo), y en los que cada uno de los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico representados por R', y los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico en los sustituyentes para el grupo alifático representados por R' están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -OH, -SH, -C(O)H, nitro, ciano, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, (dialquil C₁₋₆-amino)dialquil C₁₋₆-amino, alquilo C_{1-C6}, halogenoalquilo C_{1-C6}, -O(alquilo C₁₋₆), -O(grupo heterocíclico no aromático), -S(alquilo C₁₋₆), -O(halogenoalquilo C₁₋₆), (halogenoalcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (aminoalquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alcoxi C₁₋₆, (fenil)alquilo C₀₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₀₋₆, (grupo heterocíclico no aromático)alquilo C₀₋₆ (opcionalmente sustituido con halógeno, -OH, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, cicloalquilo C₅₋₇, alquil C₁₋₆-amino, di(alquil C₁₋₆)amino o un grupo heterocíclico no aromático, (heteroaril de 5-6 miembros)alcoxi C₁₋₆, (grupo heterocíclico no aromático)alcoxi C₁₋₆, -C(O)(alquilo C_{1-C6}), -C(O)(halogenoalquilo C_{1-C6}), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C_{1-C6}), -C(O)O(halogenoalquilo C_{1-C6}), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C_{1-C6}), -OC(O)(halogenoalquilo C_{1-C6}), -OC(O)(fenilo), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂(alquilo C_{1-C6}), -S(O)₂(halogenoalquilo C₁₋₆) y -S(O)₂(fenilo);

60 cada Ar¹⁰ es independientemente un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₁₀), -S(alquilo C₁₋₁₀), alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, (aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carboniloxi, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo;

65 X¹ y X² son independientemente un grupo saliente sulfonato o halógeno;

P¹ es -H o un grupo protector de nitrógeno;

P² es R⁴ o un grupo protector de nitrógeno;

5 cada p es 1, 2 o 3;

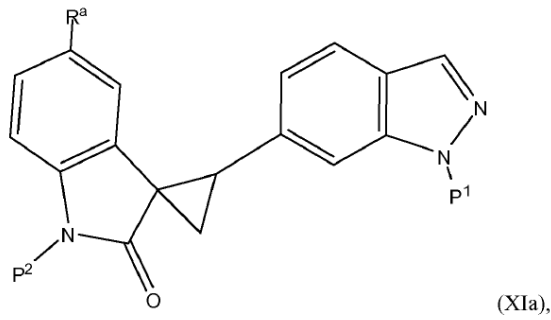
cada q es 2, 3, 4, o 5;

10 n es 1, 2 o 3; y

m es 1 o 2.

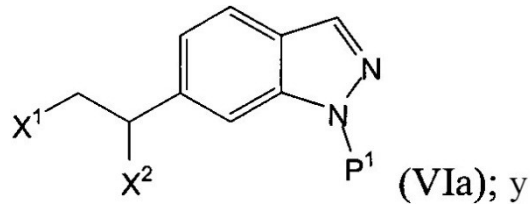
2. El procedimiento de la realización 1, en el que:

15 el compuesto de espiroindolinona se representa por la siguiente Fórmula Estructural:

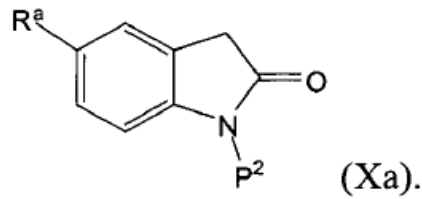


20 o una sal del mismo.

el compuesto de indazol se representa por la siguiente Fórmula Estructural:

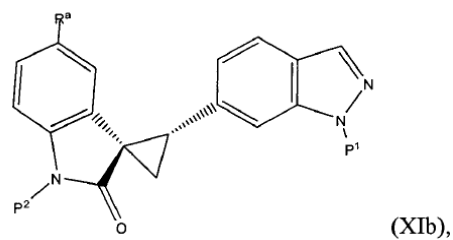


25 el compuesto de indolinona se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



30 3. El procedimiento de la realización 2, en el que:

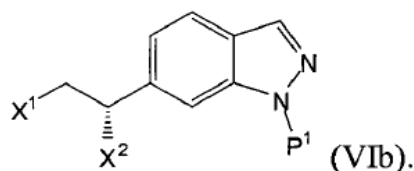
el compuesto de indolinona se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



o una sal del mismo; y

el compuesto de indazol se representa por la siguiente Fórmula Estructural:

5



4. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 1-3, en el que X^1 y X^2 son $-\text{OSO}_2\text{R}''$, en la que R'' es alquilo C_{1-6} o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} .

10

5. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 1-4, en el que la base es un hidruro de metal alcalino, un amiduro de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalino, un alquilmetal alcalino, un arilmetal alcalino o un alcóxido C_{1-6} de metal alcalino.

15

6. El procedimiento de la realización 5, en el que la base es un hidruro de metal alcalino.

7. El procedimiento de la realización 6, en el que la base es hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio o hidruro de litio.

20

8. El procedimiento de la realización 7, en el que la base es hidruro de sodio.

9. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico.

25

10. El procedimiento de la realización 9, en el que el disolvente orgánico aprótico se selecciona de tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, tolueno, cloruro de metileno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, dioxano, metil-*tert*-butiléter, 1,2-dicloroetano o una combinación de los mismos.

30

11. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 1-10, en el que:

P^1 es $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{R}^{\text{P}}$, $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{P}}$, tetrahidro-2H-piran-2-ilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} y (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} ;

35

P^2 es alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{P}}$, $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{P}}$, tetrahidro-2H-piran-2-ilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} ; y

40

R^{P} es alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , $-\text{alquilen } \text{C}_{1-6}-\text{Si}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_3$, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} y (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} .

45

12. El procedimiento de la realización 11, en el que:

R'' es metilo;

P^1 es bencilo o *p*-metoxibencilo;

50

P^2 es metilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, bencilo o *p*-metoxibencilo.

13. El procedimiento de la realización 12, en el que:

55

cada R^{a} es independientemente $-\text{H}$, halógeno, ciano, $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{OR}^1$, $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^1$, alquilo C_{1-6} , fenilo o heteroarilo de 4-15 miembros, en los que el heteroarilo de 5-12 miembros representado por Ra se selecciona del grupo consistente en piridilo, tiazolilo, pirazinilo, tiofenilo, indolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo y pirimidinilo; el alquilo C_{1-6} representado por R^{a} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en -

O(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆) y dialquil C₁₋₆-amino; y el fenilo o el heteroarilo de 5-12 miembros representado por R^a está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -O(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, (halogenoalcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₆, dialquil C₁₋₆-amino y halogenoalcoxi C₁₋₆;

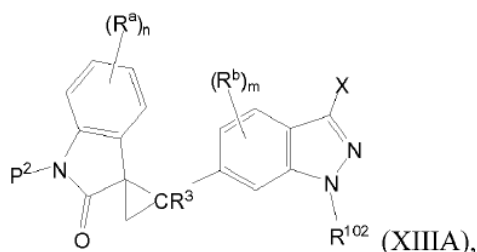
cada R¹ es independientemente alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, -O(alquilo C₁₋₃), -S(alquilo C₁₋₃) y halogenoalcoxi C₁₋₆; y

cada R² es independientemente alquilo C₁₋₆.

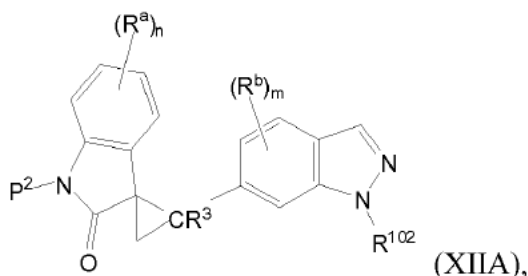
14. El procedimiento de la realización 13, en el que Ra es -H, halógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.

15. El procedimiento de la realización 14, en el que Ra es -H, -F, metilo, etilo o metoxi.

16. Un procedimiento de preparación de un compuesto de indolinona halogenada representado por la siguiente Fórmula Estructural:



o una sal del mismo, que comprende la etapa de halogenación de un compuesto de indazol representado por la siguiente Fórmula Estructural:



con un reactivo de halogenación, en el que:

cada uno de R^a y R^b es independientemente -H, halógeno, -C(O)OR¹, -C(O)R¹, -C(S)R¹, -OC(O)R¹, -C(O)NR¹R², -C(S)NR¹R², -OC(O)NR¹R², -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -SO₃R¹, -SO₂NR¹R², -OR¹, -SR¹, -NR¹R², -NR²C(O)R¹, -NR²S(O)R¹, -NR²C(O)OR¹, -NR²C(O)ONR¹R², -N(R²)C(O)NR¹R², -NR²SO₂NR¹R², -NR²SO₂R¹; -NO₂, -CN, -NCS; o dos grupos R^a en *orto* tomados conjuntamente forman -O-[CH₂]_p-O-, -S-[CH₂]_p-S- o -[CH₂]_q-; o

Un grupo alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)R²¹, -SO₂R²², -SO₂N(R²¹)₂, -NR²¹SO₂R²², -NR²¹C(O)OR²¹, -OC(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)ON(R²¹)₂, -NR²¹SO₂N(R²¹)₂, -OR²¹, -SR²¹, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹ y -OC(O)R²¹; o

(alquilen C₀₋₁₀)-Ar¹, en la que Ar¹ es un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, -N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)R²¹, -SO₂R²², -SO₂N(R²¹)₂, -NR²¹SO₂R²², -NR²¹C(O)N(R²¹)₂, -NRC(O)ON(R²¹)₂, -NR²¹SO₂N(R²¹)₂, -OR²¹, -SR²¹, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹, -OC(O)R²¹, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en el que dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6

miembros están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} ;

5 cada R^1 es independientemente:

i) hidrógeno;

10 ii) un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, alifático C_{1-10} , (alquilen C_{1-10})- Ar^{10} , $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(S)R^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(S)N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-SO_3R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{10}$, $-NR^{11}S(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)OR^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ y $-NR^{11}SO_2R^{12}$; o

15 iii) un grupo alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, Ar^{10} , $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(S)R^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(S)N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-SO_3R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{10}$, $-NR^{11}S(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)OR^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ y $-NR^{11}SO_2R^{12}$,

20 a condición de que R^1 sea distinto de hidrógeno cuando R^a o R^b sean $-S(O)R^1$, $-S(O)_2R^1$, $-SO_3R^1$, $-NR^2S(O)R^1$ o $-NR^2SO_2R^1$; y

25 cada R^2 es independientemente $-H$ o alquilo C_{1-6} , o, tomado conjuntamente con NR^1 , forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en $=O$, $=S$, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (fenil)alquilo C_{1-6} , (heteroaril de 5-6 miembros) alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carboniloxi, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

30 R^3 es $-H$, halógeno, alquilo C_{1-6} o halogenoalquilo C_{1-6} ;

35 R^4 es $-H$, alquilo C_{1-6} , fenilo, $-C(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)$ (fenilo), $-C(O)O$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)O$ (fenilo), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-6}) o $-S(O)_2$ (fenilo), en los que cada alquilo en los grupos representados por R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, $-C(O)NH_2$, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino y halogenoalcoxi C_{1-6} , y

40 en los que cada uno de fenilo en los grupos representados por R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halogenoalcoxi C_{1-6} ;

cada R^{10} es independientemente:

45 i) hidrógeno;

50 ii) un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-10} , halogenoalquilo C_{1-10} , (halogenoalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , (alquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (dialquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (fenil)alquilo C_{1-10} , (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C_{1-10} , amino, alquil C_{1-10} -amino, dialquil C_{1-10} -amino, alcoxi C_{1-10} , halogenoalcoxi C_{1-10} , alquil C_{1-10} -carboniloxi, alcoxi C_{1-10} -carbonilo y alquil C_{1-10} -carbonilo; o

55 iii) un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halogenoalquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , halogenoalcoxi C_{1-10} , amino, alquil C_{1-10} -amino, dialquil C_{1-10} -amino, alquil C_{1-10} -carboniloxi, alcoxi C_{1-10} -carbonilo, alquil C_{1-10} -carbonilo y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} ;

60 cada R^{11} es independientemente R^{10} , $-CO_2R^{10}$, $-SO_2R^{10}$ o $-C(O)R^{10}$, o $-N(R^{11})_2$ tomado conjuntamente es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en $=O$, $=S$, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carboniloxi, alcoxi C_{1-6} -carbonilo y alquil C_{1-6} -carbonilo; y

65

cada R¹² es independientemente R¹⁰ a condición de que R¹² no sea hidrógeno;

cada R²¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²¹ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃; o N(R²¹)₂ forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, =O, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halogenoalcoxi C₁₋₃ y amino; y cada R²² es independientemente alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²² está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

cada Ar¹⁰ es independientemente un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₁₀), -S(alquilo C₁₋₁₀), alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, (aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteraril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo;

X es halógeno;

R¹⁰² es -H o un grupo protector de nitrógeno;

P² es R⁴ o un grupo protector de nitrógeno;

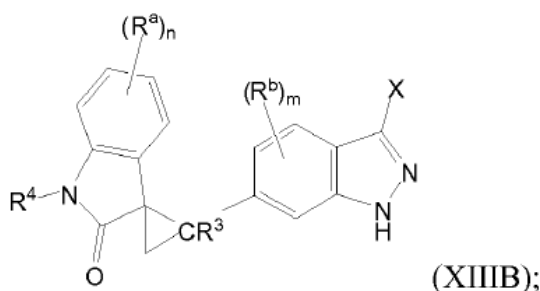
cada p es 1, 2 o 3;

cada q es 2, 3, 4, o 5;

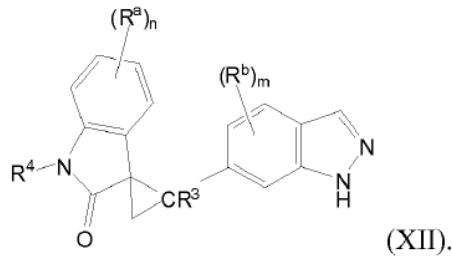
n es 1, 2 o 3; y

m es 1 o 2.

17. El procedimiento de la realización 16, en el que el compuesto de indolinona halogenado se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



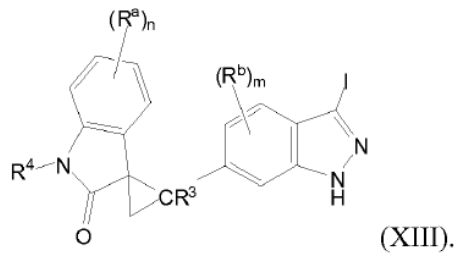
o una sal del mismo, y el compuesto de indazol se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



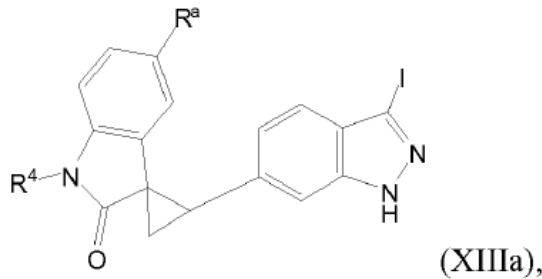
18. El procedimiento de la realización 16 o 17, en el que X es -I o -Br.

5 19. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 16-18, en el que el reactivo de halogenación es yodo, N-yodosuccinimida, bromo o N-bromosuccinimida.

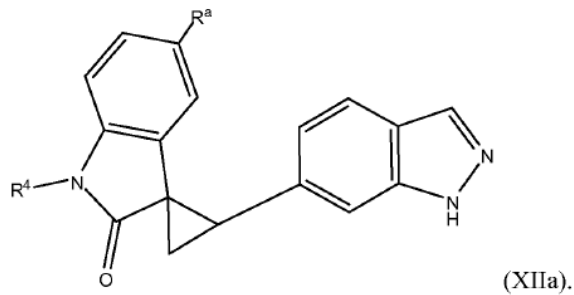
10 20. El procedimiento de la realización 17, en el que el compuesto de indolinona halogenado se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



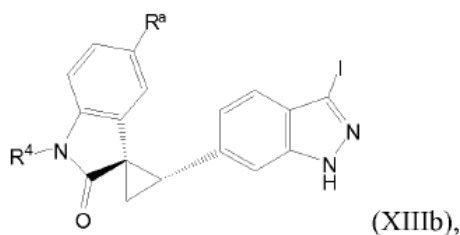
15 21. El procedimiento de la realización 20, en el que el compuesto de indolinona halogenado se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



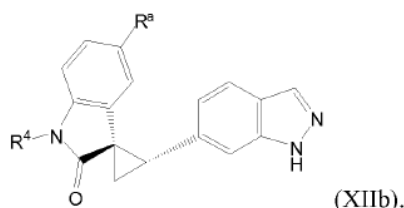
o una sal del mismo, y el compuesto de indazol desprotegido se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



20 22. El procedimiento de la realización 21, en el que el compuesto de indolinona yodado se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



o una sal del mismo, y el compuesto de indazol desprotegido se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



5

23. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 20-22, en el que el agente de yodación es N-yodosuccinimida.

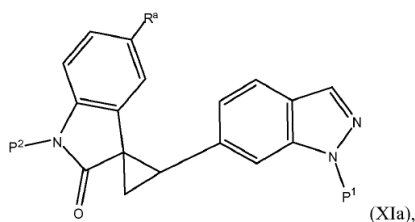
10 24. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 16-23, en el que la halogenación se lleva a cabo en presencia de una base.

15 25. El procedimiento de la realización 24, en el que la base se selecciona del grupo consistente en carbonato de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino y alcóxido C₁₋₆ de metal alcalino.

26. El procedimiento de la realización 25, en el que la base se selecciona del grupo consistente en Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOH, KOH, NaOMe, y KO^tBu.

20 27. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones 16-26, en el que el disolvente es acetonitrilo, DMF, DMSO, dioxano, NMP, THF, o una mezcla de agua con uno cualquiera de los anteriores.

28. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones 21-27, en el que el compuesto de indazol se prepara desprotegiendo un compuesto de indazol protegido representado por la siguiente Fórmula Estructural:



25

en la que P¹ es un grupo protector de nitrógeno y P² es R⁴ o un grupo protector de nitrógeno.

30 29. El procedimiento de la realización 28, en el que:

P¹, cuando está presente, es -C(=O)OR^P, -SO₂-R^P, tetrahidro-2H-piran-2-ilo o bencilo opcionalmente sustituido uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆;

35 P² es alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, -C(=O)OR^P, -SO₂-R^P, tetrahidro-2H-piran-2-ilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆; y

40 R^P es alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alquilenilo C₁₋₆-Si(alquilo C₁₋₆)₃, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆.

30. El procedimiento de la realización 29, en el que:

P¹ es bencilo o *p*-metoxibencilo; y

P² es metilo, -CH₂CH₂OMe, bencilo o *p*-metoxibencilo.

5 31. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 28-30, en el que la desprotección se lleva a cabo en presencia de una base y un donante de oxígeno.

10 32. El procedimiento de la realización 31, en el que la base es KO^tBu o ^tBuLi; y el donante de oxígeno es O₂, MoOPH o MoOPD.

15 33. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 28-30, en el que la desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido.

34. El procedimiento de la realización 33, en el que el ácido es TFA, TfOH o una mezcla de los mismos.

35. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 16-34, en el que R⁴ es -H, metilo, -CH₂CH₂OMe o -CH₂CONH₂.

20 36. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 16-35, en el que:

25 cada R^a es independientemente -H, halógeno, ciano, -NR¹R², -NR²C(O)R¹, -C(O)OR¹, -OC(O)R¹, -C(O)NR¹R², -NR²C(O)OR¹, -N(R²)C(O)NR¹R², -OR¹, -SO₂NR¹R², -NR²SO₂R¹, alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-12 miembros, en los que el heteroarilo de 5-12 miembros representado por R^a se selecciona del grupo consistente en piridilo, tiazolilo, pirazinilo, tiofenilo, indolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo y pirimidinilo; el alquilo C₁₋₆ representado por R^a está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), halogenoalcoxi C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆-carbonilo; y el fenilo o el heteroarilo de 5-12 miembros representado por R^a está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, (halogenoalcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (aminoalquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆-carbonilo;

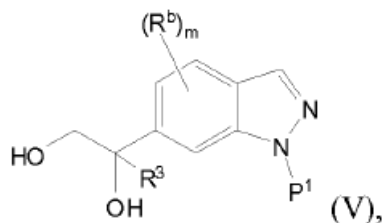
35 cada R¹ es independientemente -H o alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₃), -S(alquilo C₁₋₃) y halogenoalcoxi C₁₋₆; y

40 cada R² es independientemente -H o alquilo C₁₋₆.

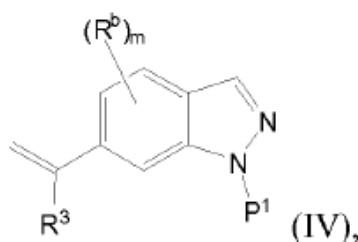
37. El procedimiento de la realización 36, en el que R^a es -H, halógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.

38. El procedimiento de la realización 37, en el que R^a es -H, -F, metilo, etilo o metoxi.

45 39. Un procedimiento para producir un compuesto de diol representado por la siguiente Fórmula Estructural:



50 que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de vinilindazol representado por la siguiente Fórmula Estructural:



con un reactivo de dihidroxilación, en el que:

5 cada R^b es independientemente -H, halógeno, $-C(O)OR^1$, $-C(O)R^1$, $-C(S)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-C(S)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^1R^2$, $-S(O)R^1$, $-S(O)_2R^1$, $-SO_3R^1$, $-SO_2NR^1R^2$, $-OR^1$, $-SR^1$, $-NR^1R^2$, $-NR^2C(O)R^1$, $-NR^2S(O)R^1$, $-NR^2C(O)OR^1$, $-NR^2C(O)ONR^1R^2$, $-N(R^2)C(O)NR^1R^2$, $-NR^2SO_2NR^1R^2$, $-NR^2SO_2R^1$; $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$; o dos grupos R^a en *orto* tomados conjuntamente forman $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_p-S-$ o $-[CH_2]_q-$; o

10 un grupo alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2R^{22}$, $-NR^{21}C(O)OR^{21}$, $-OC(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)ON(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2N(R^{21})_2$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, halogenoalcoxi C_{1-10} , $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$ y $-OC(O)R^{21}$; o

15 (alquilen C_{1-10})- Ar^1 , en el que Ar^1 es un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-10} , halogenoalquilo C_{1-10} , (halogenoalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , (alquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (dialquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , $-N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2R^{22}$, $-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)ON(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2N(R^{21})_2$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, halogenoalcoxi C_{1-10} , $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en los que dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} ;

25 cada R^1 es independientemente:

i) hidrógeno;

30 ii) un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, alifático C_{1-10} , (alquilen C_{1-10})- Ar^{10} , $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(S)R^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(S)N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-SO_3R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{10}$, $-NR^{11}S(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)OR^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ y $-NR^{11}SO_2R^{12}$; o

35 iii) un grupo alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, Ar^{10} , $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(S)R^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(S)N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-SO_3R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{10}$, $-NR^{11}S(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)OR^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ y $-NR^{11}SO_2R^{12}$;

40 a condición de que R^1 sea distinto de hidrógeno cuando R^a o R^b sea $-S(O)R^1$, $-S(O)_2R^1$, $-SO_3R^1$, $-NR^2S(O)R^1$ o $-NR^2SO_2R^1$; y

45 cada R^2 es independientemente -H o alquilo C_{1-6} , o, tomado conjuntamente con NR^1 , forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (fenil)alquilo C_{1-6} , (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

R^3 es -H, halógeno, alquilo C_{1-6} o halogenoalquilo C_{1-6} ;

55 cada R^{10} es independientemente:

i) hidrógeno;

ii) un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente

sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxil, alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carboniloxi, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo; o

iii) un grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxil, halogenoalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-carboniloxi, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

cada R¹¹ es independientemente R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -SO₂R¹⁰ o -C(O)R¹⁰, o

-N(R¹¹)₂ tomado conjuntamente es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxil, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y alquilo C₁₋₆-carbonilo; y

cada R¹² es independientemente R¹⁰ a condición de que R¹² no sea hidrógeno;

cada R²¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²¹ está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃; o N(R²¹)₂ forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, =O, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halogenoalcoxi C₁₋₃ y amino; y

cada R²² es independientemente alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²² está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

cada Ar₁₀ es independientemente un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₁₀), -S(alquilo C₁₋₁₀), alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, (aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carboniloxi, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo;

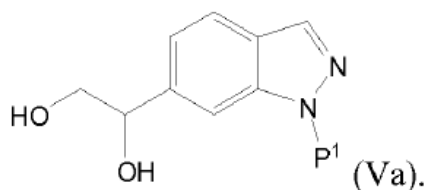
P¹ es -H o un grupo protector de nitrógeno;

cada p es 1, 2 o 3;

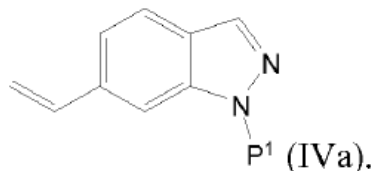
cada q es 2, 3, 4 o 5; y

m es 1 o 2.

40. El procedimiento de la realización 39, en el que el compuesto de diol se representa por la siguiente Fórmula Estructural:

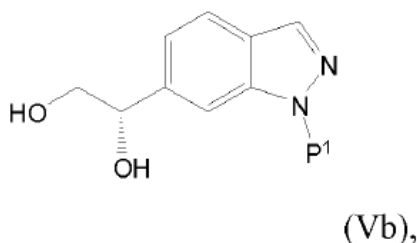


y el compuesto de vinilindazol se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



5

41. El procedimiento de la realización 40, en el que el compuesto de diol se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



10

y la etapa de dihidroxilación se lleva a cabo en presencia de un agente de inducción quiral.

15

42. El procedimiento de la realización 41, en el que el agente de inducción quiral comprende (DHQ)₂PHAL o Q₂(PHAL).

43. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones 39-42, en el que el reactivo de dihidroxilación comprende un reactivo de osmio y un oxidante.

20

44. El procedimiento de la realización 43, en el que el reactivo de osmio es OsO₄ u osmiato de potasio.

45. El procedimiento de la realización 43 o 44, en el que el oxidante se selecciona del grupo consistente en *tert*-BuOOH, N-óxido de N-metilmorfolina (NMO) y K₃Fe(CN)₆.

25

46. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones 39-45, en el que la dihidroxilación se lleva a cabo en presencia de una base.

47. El procedimiento de la realización 46, en el que la base es un carbonato alcalino, un hidróxido alcalino, una amina o un hidróxido de amonio.

30

48. El procedimiento de la realización 47, en el que la base es K₂CO₃, Na₂CO₃, NaOH o KOH.

49. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 39-45, en el que la dihidroxilación se lleva a cabo en presencia de un ácido.

35

50. El procedimiento de la realización 49, en el que el ácido es ácido cítrico o ácido acético.

51. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 39-50, en el que la dihidroxilación se lleva a cabo en una mezcla de agua y un disolvente orgánico.

40

52. El procedimiento de la realización 51, en el que el disolvente orgánico es metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, *t*BuOH, acetona, acetonitrilo o tolueno.

45

53. El procedimiento según una cualquiera de las realizaciones 39-52, en el que la dihidroxilación se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 a 50 °C.

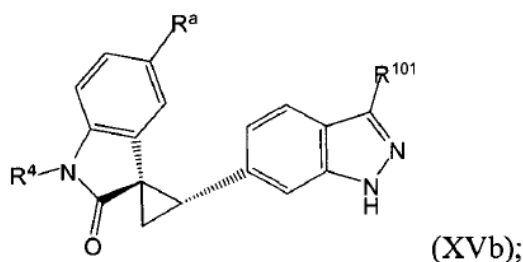
54. El procedimiento de la realización 53, en el que la dihidroxilación se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 °C a temperatura ambiente.

5 55. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 39-54, en el que P¹ es bencilo opcionalmente sustituido uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆.

10 56. El procedimiento de la realización 55, en el que P¹ es bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3-metoxibencilo, 3,5-dimetoxibencilo, *p*-nitrobencilo o 2,4-dinitrobencilo.

57. El procedimiento de la realización 56, en el que P¹ es bencilo o *p*-metoxibencilo.

15 58. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula Estructural:



o una sal del mismo, en la que

20 R^a es independientemente -H, halógeno, -C(O)OR¹, -C(O)R¹, -C(S)R¹, -OC(O)R¹, -C(O)NR¹R², -C(S)NR¹R², -OC(O)NR¹R², -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -SO₃R¹, -SO₂NR¹R², -OR¹, -SR¹, -NR¹R², -NR²C(O)R¹, -NR²S(O)R¹, -NR²C(O)OR¹, -NR²C(O)ONR¹R², -N(R²)C(O)NR¹R², -NR¹SO₂NR¹R², -NR²SO₂R¹; -NO₂, -CN, -NCS; o un grupo alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo

25 -SO₂N(R²¹)₂, -NR²¹SO₂R²², -NR²¹C(O)OR²¹, -OC(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)ON(R²¹)₂, -NR²¹SO₂N(R²¹)₂, -OR²¹, -SR²¹, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹ y -OC(O)R²¹; o

(alquilen C₀₋₁₀)-Ar¹, en la que Ar¹ es un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, -N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)R²¹, -SO₂R²², -SO₂N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)ON(R²¹)₂, -NR²¹SO₂N(R²¹)₂, -OR²¹, -SR²¹, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹, -OC(O)R²¹, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en los que dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

cada R¹ es independientemente:

i) hidrógeno;

45 ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -NO₂, -CN, -NCS, alifático C_{1-C10}, (alquilen C₁₋₁₀)-Ar¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(S)R¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)₂, -C(S)N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -SO₃R¹², -SO₂N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹⁰, -NR¹¹S(O)R¹², -NR¹¹C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹SO₂N(R¹¹)₂ y -NR¹¹SO₂R¹²; o

50 iii) un grupo alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -NO₂, -CN, -NCS, Ar¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(S)R¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)₂, -C(S)N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -SO₃R¹², -SO₂N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹⁰, -NR¹¹S(O)R¹², -NR¹¹C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹SO₂N(R¹¹)₂ y -NR¹¹SO₂R¹²;

55 a condición de que R¹ sea distinto de hidrógeno cuando R^a o R^b sean -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -SO₃R¹, -NR²S(O)R¹ o -NR²SO₂R¹; y

5 cada R^2 es independientemente -H o alquilo C_{1-6} , o, tomado conjuntamente con NR^1 , forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (fenil)alquilo C_{1-6} , (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carboniloxi, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

10 R^4 es -H, alquilo C_{1-6} , fenilo, -C(O)(alquilo C_{1-6}), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo C_{1-6}), -C(O)O(fenilo), -S(O)₂(alquilo C_{1-6}) o -S(O)₂(fenilo), en los que cada alquilo en los grupos representados por R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, -C(O)NH₂, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino y halogenoalcoxi C_{1-6} , y en los que cada fenilo en los grupos representados por R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halogenoalcoxi C_{1-6} ;

15 cada R^{10} es independientemente:

i) hidrógeno;

20 ii) un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-10} , halogenoalquilo C_{1-10} , (halogenoalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , (alquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (dialquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (fenil)alquilo C_{1-10} , (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C_{1-10} , amino, alquil C_{1-10} -amino, dialquil C_{1-10} -amino, alcoxi C_{1-10} , halogenoalcoxi C_{1-10} , alquil C_{1-10} -carboniloxi, alcoxi C_{1-10} -carbonilo y alquil C_{1-10} -carbonilo; o

30 iii) un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halogenoalquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , halogenoalcoxi C_{1-10} , amino, alquil C_{1-10} -amino, dialquil C_{1-10} -amino, alquil C_{1-10} -carboniloxi, alcoxi C_{1-10} -carbonilo, alquil C_{1-10} -carbonilo y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} ;

35 cada R^{11} es independientemente R^{10} , -CO₂ R^{10} , -SO₂ R^{10} o -C(O) R^{10} , o

40 -N(R^{11})₂ tomado conjuntamente es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, Dialquilamino C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carboniloxi, alcoxi C_{1-6} -carbonilo y alquil C_{1-6} -carbonilo; y

45 cada R^{12} es independientemente R^{10} a condición de que R^{12} no sea hidrógeno;

50 cada R^{21} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R^{21} está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} , y en los que el grupo alquilo representado por R^{21} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} ; o N(R^{21})₂ forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, =O, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , halogenoalcoxi C_{1-3} y amino; y

55 cada R^{22} es independientemente alquilo C_{1-6} , fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R^{22} está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} , y en los que el grupo alquilo representado por R^{22} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} ;

60 cada Ar^{10} es independientemente un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C_{1-10}), -S(alquilo C_{1-10}), alquilo C_{1-10} , halogenoalquilo C_{1-10} , (halogenoalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , (aminoalquilo C_{1-10} , (alquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (dialquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (fenil)alquilo C_{1-10} , (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C_{1-10} -amino, alquil C_{1-10} -amino, dialquil C_{1-10} -amino, halogenoalcoxi C_{1-10} , alquil C_{1-10} -

carboniloxi, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo;

R¹⁰¹ es -H o halógeno,

5 cada p es 1, 2 o 3;

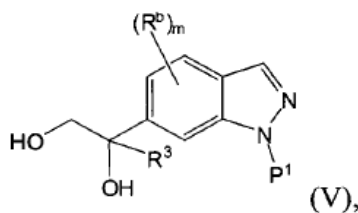
cada q es 2, 3, 4, o 5;

10 59. El compuesto de la realización 58, en el que R¹⁰¹ es -H o -I.

60. El compuesto de la realización 58 o 59, en el que R⁴ es -H, metilo o -CH₂CH₂OMe.

61. El compuesto de las realizaciones 58-60, en el que R^a es alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.

15 62. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula Estructural:



en la que:

20 cada uno de R^b es independientemente -H, halógeno, -C(O)OR¹, -C(O)R¹, -C(S)R¹, -OC(O)R¹, -C(O)NR¹R², -C(S)NR¹R², -OC(O)NR¹R², -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -SO₃R¹, -SO₂NR¹R², -OR¹, -SR¹, -NR¹R², -NR²C(O)R¹, -NR²S(O)R¹, -NR²C(O)OR¹, -NR²C(O)ONR¹R², -N(R²)C(O)NR¹R², -NR²SO₂NR¹R², -NR²SO₂R¹; -NO₂, -CN, -NCS; o dos grupos R^a en *orto* tomados conjuntamente forman -O-[CH₂]_p-O-, -S-[CH₂]_p-S- o -[CH₂]_q-; o

25 un grupo alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)₂, -SO₂R²², -SO₂N(R²¹)₂, -NR²¹SO₂R²², -NR²¹C(O)OR²¹, -OC(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)ON(R²¹)₂, -NR²¹SO₂N(R²¹)₂, -OR²¹, -SR²¹, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹ y -OC(O)R²¹; o

30 (alquilen C₀₋₁₀)-Ar¹, en el que Ar¹ es un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, -N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -C(ON(R²¹))₂, -NR²¹C(O)R²¹, -SO₂R²², -SO₂N(R²¹)₂, -NR²¹SO₂R²², -NR²¹C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)ON(R²¹)₂, -NR²¹SO₂N(R²¹)₂, -OR²¹, -SR²¹, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹, -OC(O)R²¹, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en los que dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

35 cada R¹ es independientemente:

40 i) hidrógeno;

45 ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -NO₂, -CN, -NCS, alifático C₁₋₁₀, (alquilen C₁₋₁₀)-Ar¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(S)R¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)₂, -C(S)N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -SO₃R¹², -SO₂N(R¹¹)₂, -OR¹¹, -SR¹⁰, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹⁰, -NR¹¹S(O)R¹², -NR¹¹C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹SO₂N(R¹¹)₂ y -NR¹¹SO₂R¹²; o

50 iii) un grupo alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -NO₂, -CN, -NCS, Ar¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(S)R¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)₂, -C(S)N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -SO₃R¹², -SO₂N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹⁰, -NR¹¹S(O)R¹², -NR¹¹C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹SO₂N(R¹¹)₂ y -NR¹¹SO₂R¹²;

55 a condición de que R¹ sea distinto de hidrógeno cuando R^a o R^b sean -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -SO₃R¹, -NR²S(O)R¹ o -NR²SO₂R¹; y

5 cada R² es independientemente -H o alquilo C₁₋₆, o, tomado conjuntamente con NR¹, forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

10 R³ es -H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o halogenoalquilo C₁₋₆;

10 cada R¹⁰ es independientemente:

i) hidrógeno;

15 ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carboniloxi, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo; o

20 iii) un grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halogenoalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-carboniloxi, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

30 cada R¹¹ es independientemente R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -SO₂R¹⁰ o -C(O)R¹⁰, o

35 -N(R¹¹)₂ tomado en conjunto es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆ amino, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆-carbonilo; y

cada R¹² es independientemente R¹⁰ a condición de que R¹² no sea hidrógeno;

40 cada R²¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²¹ está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃; o N(R²¹)₂ forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, =O, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halogenoalcoxi C₁₋₃ y amino; y cada R²² es independientemente alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²² está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

55 cada Ar¹⁰ es independientemente un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₁₀), -S(alquilo C₁₋₁₀), alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, (aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carboniloxi, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo;

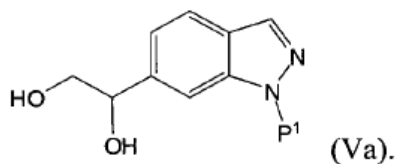
60 P¹ es -H o un grupo protector de nitrógeno;

65 cada p es 1, 2 o 3;

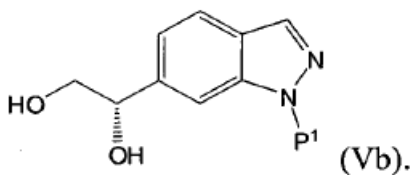
cada q es 2, 3, 4 o 5; y

m es 0, 1, o 2.

5 63. El compuesto de la realización 62, en el que el compuesto se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



10 64. El compuesto de la realización 63, en el que el compuesto se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



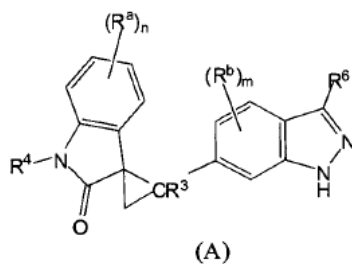
65. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 62-64, en el que:

15 P¹ es -C(=O)OR^P, -SO₂-R^P, tetrahidro-2H-piran-2-ilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆; y

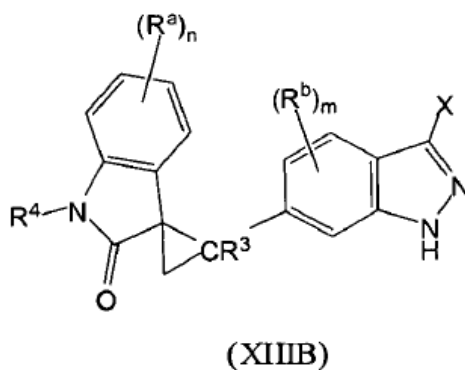
20 R^P es alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆-Si(alquilo C₁₋₆)₃, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆.

66. El compuesto de la realización 65, en el que R¹ es bencilo o *p*-metoxibencilo.

25 67. Un procedimiento de preparación de un compuesto de espirociclopropilindolinona representado por la siguiente Fórmula Estructural:



30 o una sal del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de indolinona halogenado representado por la siguiente Fórmula Estructural:



con $R^6B(OH)_2$ o un derivado de éster de ácido borónico del mismo en presencia de un catalizador de paladio, en el que:

X es un halógeno;

cada uno de R^a y R^b es independientemente -H, halógeno, $-C(O)OR^1-C(O)R^1$, $-C(S)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-C(S)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^1R^2$, $-S(O)R^1$, $-S(O)_2R^1$, $-SO_3R^1$, $-SO_2NR^1R^2$, $-OR^1$, $-SR^1$, $-NR^1R^2$, $-NR^2C(O)R^1$, $-NR^2S(O)R^1$, $-NR^2C(O)OR^1$, $-NR^2C(O)ONR^1R^2$, $-N(R^2)C(O)NR^1R^2$, $-NR^2SO_2NR^1R^2$, $-NR^2SO_2R^1$; $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$; o dos grupos R^a en *orto* tomados conjuntamente forman $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_p-S-$ o $-[CH_2]_q-$; o

un grupo alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitrógeno, ciano, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2R^{22}$, $-NR^{21}C(O)OR^{21}$, $-OC(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)ON(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2N(R^{21})_2$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, halogenoalcoxi C_{1-10} , $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$ y $-OC(O)R^{21}$; o

(alquilen C_{0-10})- Ar^1 , en el que Ar^1 es un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitrógeno, ciano, alquilo C_{1-10} , halogenoalquilo C_{1-10} , (halogenoalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , (alquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (dialquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , $-N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2R^{22}$, $-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)ON(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2N(R^{21})_2$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, halogenoalcoxi C_{1-10} , $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en los que dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} ;

cada R^1 es independientemente:

i) hidrógeno;

ii) un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, alifático C_1-C_{10} , (alquilen C_{1-10})- Ar^{10} , $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(S)R^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(S)N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-SO_3R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{10}$, $-NR^{11}S(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)OR^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ y $-NR^{11}SO_2R^{11}$; o

iii) un grupo alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, Ar^{10} , $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(S)R^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(S)N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-SO_3R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{10}$, $-NR^{11}S(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)OR^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ y $-NR^{11}SO_2R^{11}$;

a condición de que R^1 sea distinto de hidrógeno cuando R^a o R^b sea $-S(O)R^1$, $-S(O)_2R^1$, $-SO_3R^1$, $-NR^2S(O)R^1$ o $-NR^2SO_2R^1$; y

cada R^2 es independientemente -H o alquilo C_1-C_6 , o, tomado conjuntamente con NR^1 , forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitrógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (fenil)alquilo C_{1-6} , (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

R^3 es -H, halógeno, alquilo C_{1-6} o halogenoalquilo C_{1-6} ;

R^4 es un grupo protector de nitrógeno o -H, alquilo C_{1-6} , fenilo, $-C(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)$ (fenilo), $-C(O)O$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)O$ (fenilo), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-6}) o $-S(O)_2$ (fenilo), en los que cada alquilo en los grupos representados por R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, amino, $-C(O)NH_2$, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino y halogenoalcoxi C_{1-6} , y en los que cada fenilo en los grupos representados por R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitrógeno, ciano, amino, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halogenoalcoxi C_{1-6} ;

R^6 es alqueno C_{2-10} , fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros o un grupo heterocíclico de 9-12 miembros, en los que el grupo alqueno C_{2-10} representado por R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, un grupo heterocíclico de 9-12 miembros, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, -C(O)H, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -OC(O)(fenilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(halogenoalquilo C₁₋₆) y -S(O)₂(fenilo), y en los que cada uno de los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico representados por R⁶, y los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico en los sustituyentes para el grupo alifático representado por R⁶ están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -OH, -SH, -C(O)H, nitro, ciano, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, (dialquil C₁₋₆-amino)dialquil C₁₋₆-amino, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, -O(alquilo C₁₋₆), -O(grupo heterocíclico no aromático), -S(alquilo C₁₋₆), -O(halogenoalquilo C₁₋₆), (halogenoalcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (aminoalquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alcoxi C₁₋₆, (fenil)alquilo C₀₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₀₋₆, (grupo heterocíclico no aromático)alquilo C₀₋₆ (opcionalmente sustituido con halógeno -OH, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, cicloalquilo C₅₋₇, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino o grupo heterocíclico no aromático), (heteroaril de 5-6 miembros)alcoxi C₁₋₆, (grupo heterocíclico no aromático)alcoxi C₁₋₆, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(halogenoalquilo C₁₋₆), C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -OC(O)(fenilo), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(halogenoalquilo C₁₋₆) y -S(O)₂(fenilo);

cada R¹⁰ es independientemente:

- i) hidrógeno;
- ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo; o
- iii) un grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halogenoalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

cada R¹¹ es independientemente R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -SO₂R¹⁰ o -C(O)R¹⁰, o

-N(R¹¹)₂ tomado conjuntamente es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆-carbonilo; y

cada R¹² es independientemente R¹⁰ a condición de que R¹² no sea hidrógeno;

cada R²¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²¹ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃; o N(R²¹)₂ forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, =O, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halogenoalcoxi C₁₋₃ y amino; y

cada R²² es independientemente alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²² está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

5 cada Ar¹⁰ es independientemente un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₁₀), -S(alquilo C₁₋₁₀), alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, (aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carboniloxi, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo;

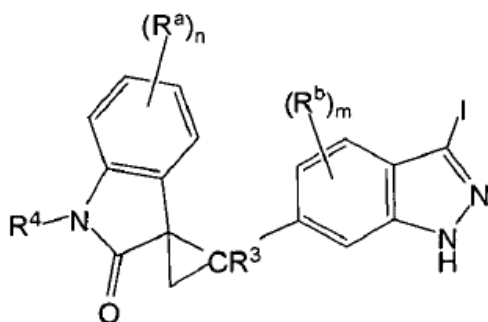
10 cada p es 1, 2 o 3;

cada q es 2, 3, 4 o 5, n es 1, 2 o 3; y

m es 1 o 2.

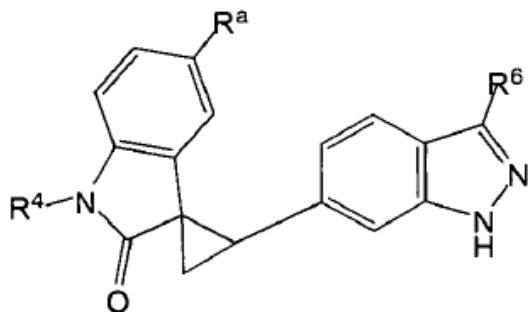
15 68. El procedimiento de la realización 67, en el que R⁴ es -H, alquilo C₁₋₆, fenilo, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(fenilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆) o -S(O)₂(fenilo), en los que cada alquilo en los grupos representados por R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, hidroxilo, nitro, ciano, amino, -C(O)NH₂, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino y halogenoalcoxi C₁₋₆, y en los que cada fenilo en los grupos representados por R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halogenoalcoxi C₁₋₆;

25 69. El procedimiento de la realización 68, en el que el compuesto de indolinona halogenado es un compuesto de indolinona yodado representado por la siguiente Fórmula Estructural:



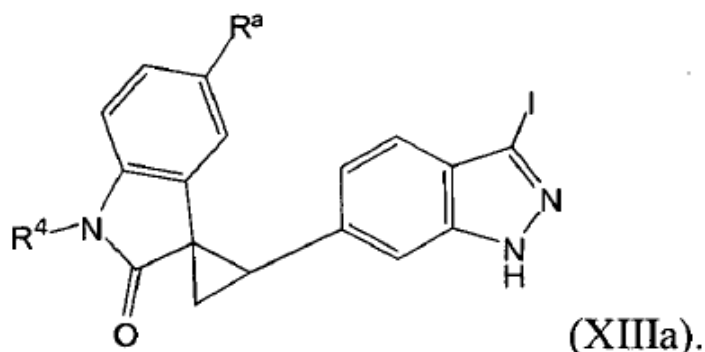
(XII)

30 70. El procedimiento de la realización 69, en el que el compuesto de espirociclopropilindolinona se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



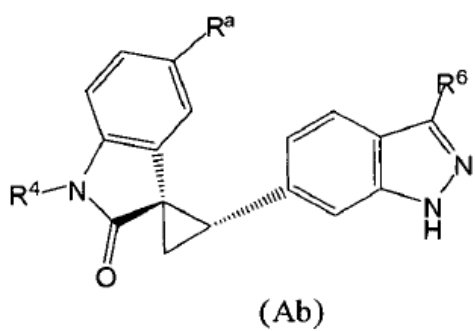
(Aa)

o una sal del mismo, y el compuesto de indolinona yodado se representa por la siguiente Fórmula Estructural:

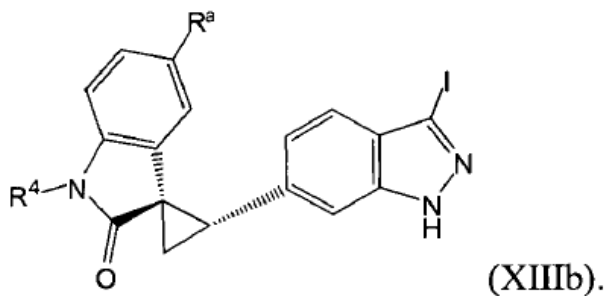


71. El procedimiento de la realización 70, en el que el compuesto de espirociclopropilindolinona se representa por la siguiente fórmula estructural:

5



o una sal del mismo, y el compuesto de indolinona yodado se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



10

72. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 67-71, en el que el catalizador de paladio se selecciona de Pd(PPh₃)₄, PdCl₃(dppf)₂ y PdCl₂(PPh₃)₂.

15

73. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones 67-72, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

20

74. El procedimiento de la realización 73 en el que la base se selecciona entre el grupo consistente en NaOH, KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, KO^tBu, KF, K₃PO₄ y Et₃N.

25

75. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 67-74, en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo consistente en éter dietílico, metil-*tert*-butiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, tolueno, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetonitrilo o una combinación de los mismos.

76. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 1 y 67-75, en el que R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido, -CH=CH-(fenilo opcionalmente sustituido) o -CH=CH-(heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido).

77. El procedimiento de la realización 76, en el que el heteroarilo de 5-12 miembros en los grupos representados por R^6 se selecciona del grupo consistente en piridilo, tiazolilo, pirazinilo, tiofenilo, indolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo y pirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

5 78. El procedimiento de la realización 76 o 77, en el que R^a es -H, halógeno, ciano, $-NR^1R^2$, $-NR^2C(O)R^1$, $-C(O)OR^1$, $-OC(O)R^1$, $-N(R^2)C(O)NR^1R^2$, $-OR^1$ o alquilo C_{1-6} , en los que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, OH, -SH, -O(alquilo C_{1-6}), -S (alquilo C_{1-6}) y halogenoalcoxi C_{1-6} ; y

10 el fenilo y el heteroarilo de 5-12 miembros en el grupo representado por R^6 está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , (aminoalquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (fenil)alquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-piperidinilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-morfolinilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-pirrolidinilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-piperazinilo y $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-oxazepanilo, en los que el *N*-pirrolidinilo, *N*-morfolinilo y *N*-piperazinilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-6} , halógeno, dialquil C_{1-6} -amino, acilo C_{1-6} o (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} .

79. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 67-78, en el que R^4 es -H, metilo, etilo o metoxietilo.

80. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 1 y 67-75, en el que

20 R^6 es $-CH=CH$ -(fenilo); y

25 el fenilo en $-CH=CH$ -(fenilo) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , (aminoalquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (fenil)alquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-piperidinilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-morfolinilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-pirrolidinilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-piperazinilo y $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-oxazepanilo, en los que *N*-pirrolidinilo, *N*-morfolinilo y *N*-piperazinilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-6} , halógeno, dialquil C_{1-6} -amino o acilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} .

30 81. El procedimiento de la realización 80, en el que R^a es -F, metilo, etilo o metoxi; y R^4 es -H, metilo, etilo o metoxietilo.

35 82. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 67-75, en el que R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-piperazinilo, en el que el *N*-piperazinilo está opcionalmente *N'*-sustituido con alquilo C_{1-6} o (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} .

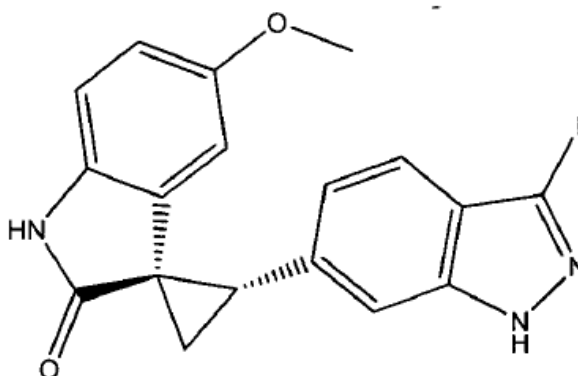
83. El procedimiento de una cualquiera de las realizaciones 1 y 67-75, en el que:

40 R^6 es $-CH=CH$ -(fenilo); y

el fenilo en $-CH=CH$ -(fenilo) está opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-morfolinilo, en el que el *N*-morfolinilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , halógeno, dialquil C_{1-6} -amino o acilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} .

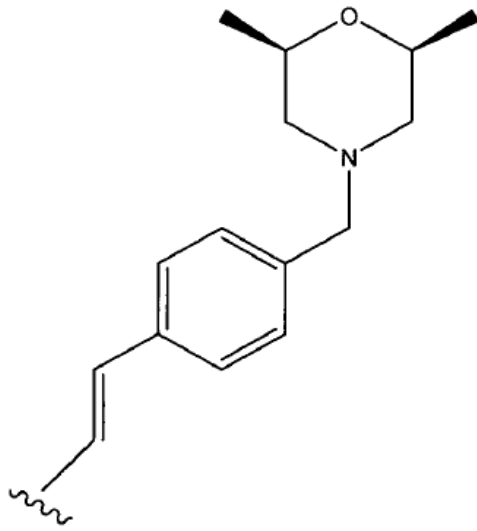
45 84. El procedimiento de la realización 82 o 83, en el que R^a es -F, metilo, etilo o metoxi y R^4 es -H, metilo, etilo o metoxietilo.

85. El procedimiento de la realización 67 en el que el compuesto de indolina yodado se representa por la siguiente fórmula estructural:



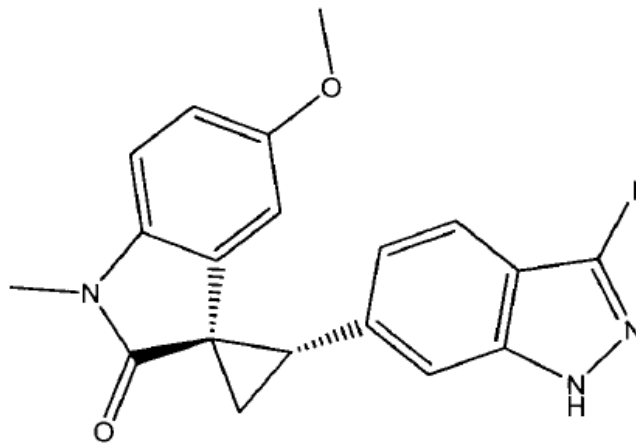
50

y R⁶ se representa por la siguiente fórmula estructural:

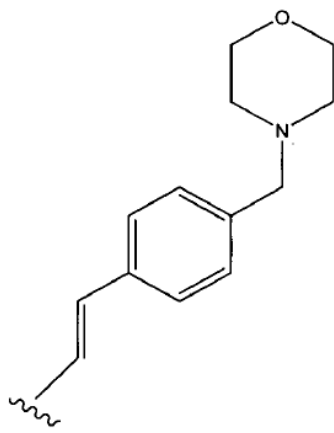


5

el compuesto de indolina yodada se representa por la siguiente estructura estructural:



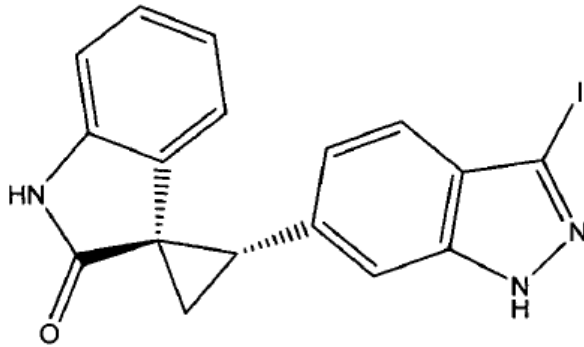
y R⁶ se representa por la siguiente



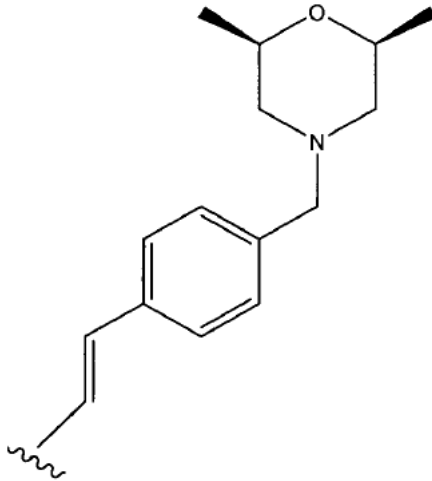
fórmula estructural: a:

10

o el compuesto de indolina yodada se representa por la siguiente fórmula estructural:

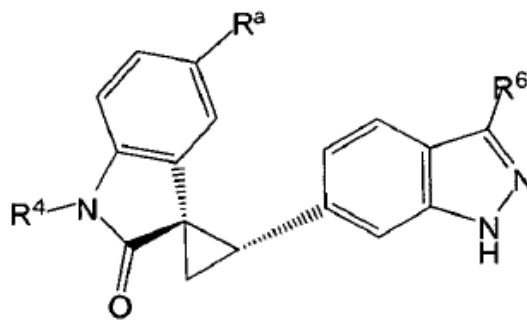


y R⁶ se representa por la siguiente fórmula estructural:



5

86. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



(Ab)

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R⁶ es -CH=CH-(fenilo);

15

el fenilo en -CH=CH-(fenilo) está opcionalmente sustituido con-(CH₂)₀₋₃-*N*-morfolinilo, en el que el *N*-morfolinilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halógeno, dialquil C₁₋₆-amino o acilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆.

20

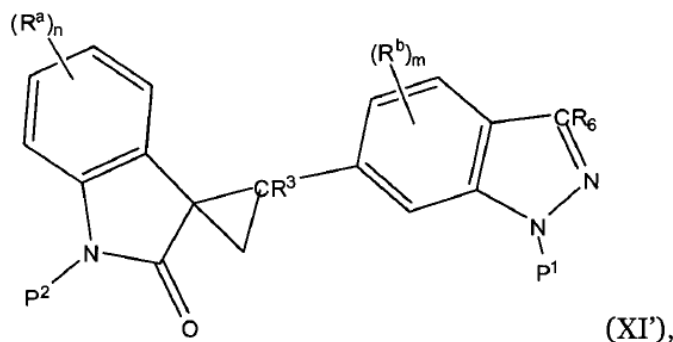
R^a es -F, metilo, etilo o metoxi; y

R⁴ es H, metilo, etilo o metoxietilo;

REIVINDICACIONES

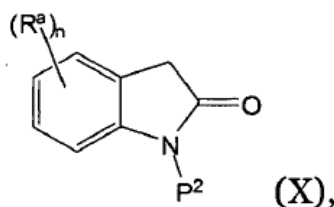
1. Un procedimiento para preparar un compuesto de espiroindolinona representado por la siguiente Fórmula Estructural:

5

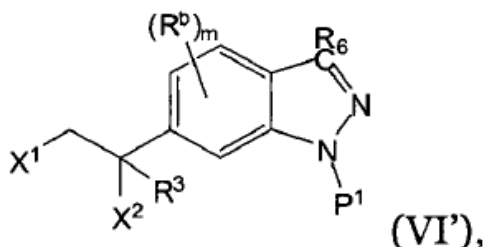


o una sal del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de indolinona representado por la siguiente Fórmula Estructural:

10



con una base y un compuesto de indazol representado por la siguiente Fórmula Estructural:



15

en la que:

20 cada uno de R^a y R^b es independientemente -H, halógeno, $-C(O)OR^1$, $-C(O)R^1$, $-C(S)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-C(S)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^1R^2$, $-S(O)R^1$, $-S(O)_2R^1$, $-SO_3R^1$, $-SO_2NR^1R^2$, $-OR^1$, $-SR^1$, $-NR^1R^2$, $-NR^2C(O)R^1$, $-NR^2S(O)R^1$, $-NR^2C(O)OR^1$, $-NR^2C(O)ONR^1R^2$, $-N(R^2)C(O)NR^1R^2$, $-NR^2SO_2NR^1R^2$, $-NR^2SO_2R^1$; $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$; o dos grupos R^a en *orto* tomados conjuntamente forman $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_q-S-$ o $-[CH_2]_q-$; o

25 un grupo alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2R^{22}$, $-NR^{21}C(O)OR^{21}$, $-OC(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)ON(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2N(R^{21})_2$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, halogenoalcoxi C_{1-10} , $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$ y $-OC(O)R^{21}$; o

30 (alquilen C_{0-10})- Ar^1 , en la que Ar^1 es un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-10} , halogenoalquilo C_{1-10} , (halogenoalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , (alquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (dialquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , $-N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2R^{22}$, $-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)ON(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2N(R^{21})_2$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, halogenoalcoxi C_{1-10} , $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en los que dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano,

35

amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

cada R¹ es independientemente:

- 5 i) hidrógeno;
- ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -NO₂, -CN, -NCS, alifático C_{1-C10}, (alquilen C₁₋₁₀)-Ar₁₀, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(S)R¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)₂, -C(S)N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -SO₃R¹², -SO₂N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹⁰, -NR¹¹S(O)R¹², -NR¹¹C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹SO₂N(R¹¹)₂ y -NR¹¹SO₂R¹²; o
- 10
- iii) un grupo alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -NO₂, -CN, -NCS, Ar¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(S)R¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)₂, -C(S)N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -SO₃R¹², -SO₂N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹⁰, -NR¹¹S(O)R¹², -NR¹¹C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹SO₂N(R¹¹)₂ y -NR¹¹SO₂R¹²,
- 15

20 a condición de que R¹ sea distinto de hidrógeno cuando R^a o R^b sea -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -SO₃R¹, -NR²S(O)R¹ o -NR²SO₂R¹; y

25 cada R² es independientemente -H o alquilo C₁₋₆, o, tomado conjuntamente con NR¹, forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxil, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carboniloxil, alcoxi C₁₋₆-carbonil, alquil C₁₋₆-carbonil, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

30 R₃ es -H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o halogenoalquilo C₁₋₆;

R₄ es -H, alquilo C₁₋₆, fenilo, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(fenilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆) o -S(O)₂(fenilo), en los que cada alquilo en los grupos representados por R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, -C(O)NH₂, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino y halogenoalcoxi C₁₋₆, y en los que cada fenilo en los grupos representados por R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y halogenoalcoxi C₁₋₆;

35

40 R⁶ es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, R', -OR, -SR, -N(R)₂, -C(O)R, -C(O)OR, -OC(O)R, -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)OR, -SOR', -SO₂R', -SO₃R', -SO₂N(R)₂, -NRS(O)R', -NRSO₂R', -NRC(O)N(R)₂, -NRC(O)ON(R)₂, o -NRSO₂N(R)₂;

cada R¹⁰ es independientemente:

- 45 i) hidrógeno;
- ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxil, alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carboniloxil, alcoxi C₁₋₁₀-carbonil y alquil C₁₋₁₀-carbonil; o
- 50
- iii) un grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxil, halogenoalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-carboniloxil, alcoxi C₁₋₁₀-carbonil, alquil C₁₋₁₀-carbonil y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;
- 55
- 60

65 cada R¹¹ es independientemente R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -SO₂R¹⁰ o -C(O)R¹⁰, o -N(R¹¹)₂ tomado conjuntamente es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxil, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquilo

C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonillo y alquil C₁₋₆-carbonilo; y

cada R¹² es independientemente R¹⁰ a condición de que R¹² no sea hidrógeno;

cada R²¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²¹ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃; o

N(R²¹)₂ forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, =O, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halogenoalcoxi C₁₋₃ y amino; y

cada R²² es independientemente alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²² está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

cada R es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₁₀, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el grupo alifático representado por R está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, y en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R y los sustituyentes fenilo y heteroarilo para el grupo alifático representado por R independientemente están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, o

-N(R)₂ forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros; y

cada R' es independientemente alifático C₁₋₁₀, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros o un grupo heterocíclico de 9-12 miembros, en los que el grupo alifático representado por R' está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, un grupo heterocíclico de 9-12 miembros, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, -C(O)H, -C(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -OC(O)(fenilo), -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(halogenoalquilo C₁₋₆) y -S(O)₂(fenilo), y en los que cada uno de los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico representados por R', y los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico en los sustituyentes para el grupo alifático representado por R' están independientemente opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -OH, -SH, -C(O)H, nitro, ciano, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, (dialquil C₁₋₆-amino)dialquil C₁₋₆-amino, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, -O(alquilo C₁₋₆), -O-(grupo heterocíclico no aromático), -S(alquilo C₁₋₆), -O(halogenoalquilo C₁₋₆), (halogenoalcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (aminoalquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alcoxi C₁₋₆, (fenil)alquilo C₀₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₀₋₆, (grupo heterocíclico no aromático)alquilo C₀₋₆ (opcionalmente sustituido con halógeno, -OH, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₆, cicloalquilo C₅₋₇, alquil C₁₋₆-amino, dialquil (C₁₋₆)amino o grupo heterocíclico no aromático), (heteroaril de 5-6 miembros)alcoxi C₁₋₆, (grupo heterocíclico no aromático)alcoxi C₁₋₆, -C(O)(C₁-alquilo C₆), -C(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)(fenilo), -C(O)(grupo heterocíclico no aromático), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(halogenoalquilo C₁₋₆), -C(O)O(fenilo), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(halogenoalquilo C₁₋₆), -OC(O)(fenilo), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂(alquilo C₁₋₆), -S(O)₂(halogenoalquilo C₁₋₆) y -S(O)₂(fenilo);

cada Ar₁₀ es independientemente un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo

consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₁₀), -S(alquilo C₁₋₁₀), alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, (aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo;

X¹ y X² son independientemente un grupo saliente sulfonato o halógeno;

P¹ es -H o un grupo protector de nitrógeno;

P² es R⁴ o un grupo protector de nitrógeno;

cada p es 1, 2 o 3;

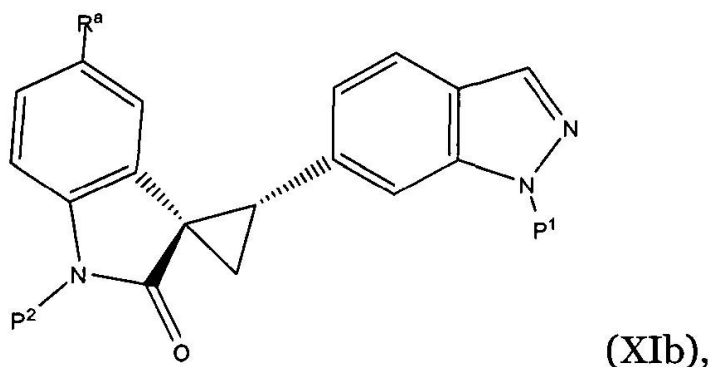
cada q es 2, 3, 4, o 5;

n es 1, 2 o 3; y

m es 1 o 2.

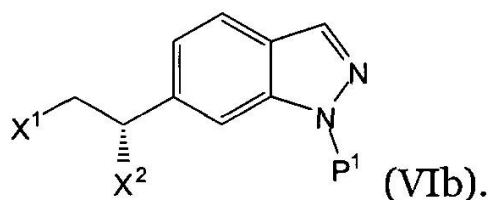
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que:

el compuesto de espiroindolinona se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



o una sal del mismo; y

el compuesto de indazol se representa por la siguiente Fórmula Estructural:



3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que X¹ y X² son -OSO₂Rⁿ, en el que Rⁿ es alquilo C₁₋₆ o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

la base es un hidruro de metal alcalino; y

la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico aprótico seleccionado de tetrahydrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, tolueno, cloruro de metileno, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, dioxano, metil-*terc*-butiléter, 1,2-dicloroetano, o una combinación de los mismos.

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que:

P¹ es -C(=O)O-R^p, -SO₂-R^p, tetrahidro-2H-piran-2-ilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆;

P² es alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, -C(=O)O-R^P, -SO₂-R^P, tetrahidro-2H-piran-2-ilo o bencilo opcionalmente sustituido seleccionado con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆; y

R^P es alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, -alquilen C₁₋₆-Si(alquilo C₁₋₆)₃, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆ y (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆.

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que:

Rⁿ es metilo;

P¹ es bencilo o *p*-metoxibencilo;

P² es metilo, -CH₂CH₂OMe, bencilo o *p*-metoxibencilo.

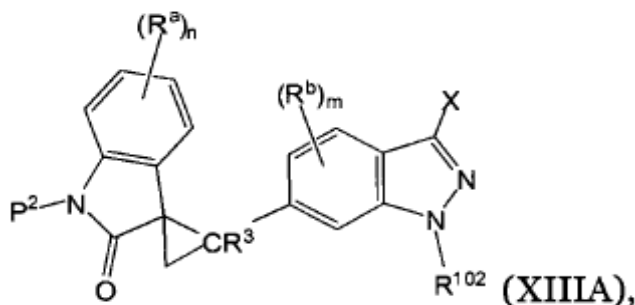
cada R^a es independientemente -H, halógeno, ciano, -NR¹R², -NR²C(O)R¹, -C(O)NR¹R², -NR²C(O)OR¹, -N(R²)C(O)NR¹R², -OR¹, -SO₂NR¹R², -NR²SO₂R¹, alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-12 miembros, en los que el heteroarilo de 5-12 miembros representado por R^a se selecciona del grupo consistente en piridilo, tiazolilo, pirazinilo, tiofenilo, indolilo, quinolinilo, pirrolilo, pirazolilo y pirimidinilo; el alquilo C₁₋₆ representado por R^a está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en -O(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆) y dialquil C₁₋₆-amino; y el fenilo o el heteroarilo de 5-12 miembros representado por R^a está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -O(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆), alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, (halogenoalcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₆, dialquil C₁₋₆-amino y halogenoalcoxi C₁₋₆;

cada R¹ es independientemente alquilo C₁₋₆, en el que el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, -O(alquilo C₁₋₃), -S(alquilo C₁₋₃) y halogenoalcoxi C₁₋₆; y

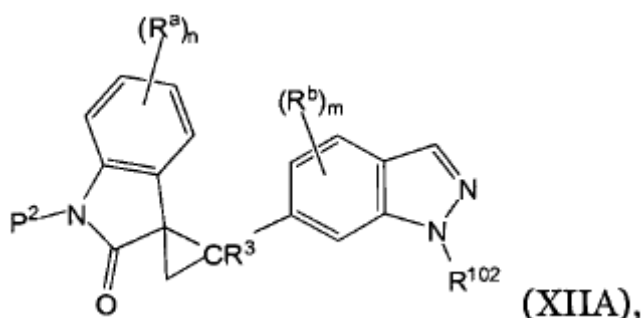
cada R² es independientemente alquilo C₁₋₆.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que R^a es -H, halógeno, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.

7. Un procedimiento de preparación de un compuesto de indolinona halogenada representado por la siguiente Fórmula Estructural:



o una sal del mismo, que comprende la etapa de halogenación de un compuesto de indazol representado por la siguiente Fórmula Estructural:



con un reactivo de halogenación, en el que:

5 cada uno de R^a y R^b es independientemente -H, halógeno, $-C(O)OR^1$, $-C(O)R^1$, $-C(S)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-C(S)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^1R^2$, $-S(O)R^1$, $-S(O)_2R^1$, $-SO_3R^1$, $-SO_2NR^1R^2$, $-OR^1$, $-SR^1$, $-NR^1R^2$, $-NR^2C(O)R^1$, $-NR^2S(O)R^1$, $-NR^2C(O)OR^1$, $-NR^2C(O)ONR^1R^2$, $-N(R^2)C(O)NR^1R^2$, $-NR^2SO_2NR^1R^2$, $-NR^2SO_2R^1$; $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$; o dos grupos R^R en *orto* tomados conjuntamente forman $-O-[CH_2]_p-O-$, $-S-[CH_2]_q-S-$ o $[CH_2]_q-$; o

10 Un grupo alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2R^{22}$, $-NR^{21}C(O)OR^{21}$, $-OC(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)ON(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2N(R^{21})_2$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, halogenoalcoxi C_{1-10} , $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$ y $-OC(O)R^{21}$; o

15 (alquilen C_{0-10})- Ar^1 , en el que Ar^1 es un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-10} , halogenoalquilo C_{1-10} , (halogenoalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , (alquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (dialquil C_{1-10} amino)alquilo C_{1-10} , $-N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2R^{22}$, $-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$, $-NRC(O)ON(R)_2$, $-NR^{21}SO_2N(R^{21})_2$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, halogenoalcoxi C_{1-10} , $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en los que dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} ;

25 cada R^1 es independientemente:

30 i) hidrógeno;

35 ii) un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, alifático C_{1-10} , (alquilen C_{1-10})- Ar^{10} , $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(S)R^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(S)N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-SO_3R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{10}$, $-NR^{11}S(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)OR^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ y $-NR^{11}SO_2R^{12}$; o

40 iii) un grupo alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, Ar^{10} , $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(S)R^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(S)N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-SO_3R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{10}$, $-NR^{11}S(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)OR^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ y $-NR^{11}SO_2R^{12}$;

45 a condición de que R^1 sea distinto de hidrógeno cuando R^a o R^b sea $-S(O)R^1$, $-S(O)_2R^1$, $-SO_3R^1$, $-NR^2S(O)R^1$ o $-NR^2SO_2R^1$; y

50 cada R^2 es independientemente -H o alquilo C_{1-6} , o, tomado conjuntamente con NR^1 , forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (fenil)alquilo C_{1-6} , (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

55 R^3 es -H, halógeno, alquilo C_{1-6} o halogenoalquilo C_{1-6} ;

R^4 es -H, alquilo C_{1-6} , fenilo, -C(O)(alquilo C_{1-6}), -C(O)(fenilo), -C(O)O(alquilo C_{1-6}), -C(O)O(fenilo), -S(O)₂(alquilo C_{1-6}) o -S(O)₂(fenilo), en los que cada alquilo en los grupos representados por R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, -C(O)NH₂, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino y halogenoalcoxi C_{1-6} , y en los que cada fenilo en los grupos representados por R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halogenoalcoxi C_{1-6} ;

cada R^{10} es independientemente:

i) hidrógeno;

ii) un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-10} , halogenoalquilo C_{1-10} , (halogenoalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , (alquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (dialquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (fenil)alquilo C_{1-10} , (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C_{1-10} , amino, alquil C_{1-10} -amino, dialquil C_{1-10} -amino, alcoxi C_{1-10} , halogenoalcoxi C_{1-10} , alquil C_{1-10} -carbonilo, alcoxi C_{1-10} -carbonilo y alquil C_{1-10} -carbonilo; o

iii) un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halogenoalquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , halogenoalcoxi C_{1-10} , amino, alquil C_{1-10} -amino, dialquil C_{1-10} -amino, alquil C_{1-10} -carbonilo, alcoxi C_{1-10} -carbonilo, alquil C_{1-10} -carbonilo y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} ;

cada R^{11} es independientemente R^{10} , -CO₂ R^{10} , -SO₂ R^{10} o -C(O) R^{10} , o

-N(R^{11})₂ tomado en conjunto es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo y alquil C_{1-6} -carbonilo; y

cada R^{12} es independientemente R^{10} a condición de que R^{12} no sea hidrógeno;

cada R^{21} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R^{21} está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} , y en los que el grupo alquilo representado por R^{22} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} ; o

N(R^{21})₂ forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, =O, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , halogenoalcoxi C_{1-3} y amino; y

cada R^{22} es independientemente alquilo C_{1-6} , fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R^{22} está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} , y en los que el grupo alquilo representado por R^{22} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} ;

cada Ar^{10} es independientemente un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C_{1-10}), -S(alquilo C_{1-10}), alquilo C_{1-10} , halogenoalquilo C_{1-10} , (halogenoalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , (aminoalquilo C_{1-10} , (alquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (dialquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (fenil)alquilo C_{1-10} , (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C_{1-10} -amino, alquil C_{1-10} -amino, dialquil C_{1-10} -amino, halogenoalcoxi C_{1-10} , alquil C_{1-10} -carbonilo, alcoxi C_{1-10} -carbonilo y alquil C_{1-10} -carbonilo;

X es halógeno;

R¹⁰² es H o un grupo protector de nitrógeno;

P² es R⁴ o un grupo protector de nitrógeno;

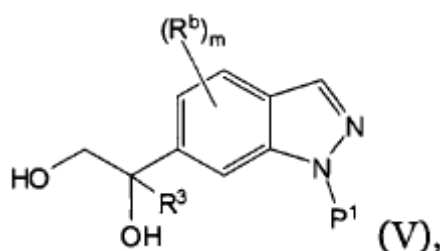
cada p es 1, 2 o 3;

cada q es 2, 3, 4, o 5;

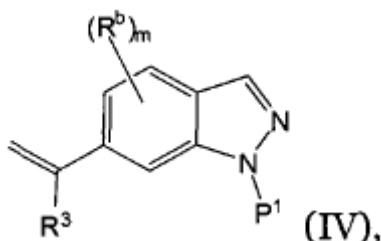
n es 1, 2 o 3; y

m es 1 o 2.

8. Un procedimiento para producir un compuesto de diol representado por la siguiente Fórmula Estructural:



que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de vinilindazol representado por la siguiente Fórmula Estructural:



con un reactivo de dihidroxilación, en el que:

cada R^b es independientemente -H, halógeno, -C(O)OR¹, -C(O)R¹, -C(S)R¹, -OC(O)R¹, -C(O)NR¹R², -C(S)NR¹R², -OC(O)NR¹R², -S(O)R¹-S(O)₂R¹, -SO₃R¹, -SO₂NR¹R², -OR¹, -SR¹, -NR¹R², -NR²C(O)R¹, -NR²S(O)R¹, -NR²C(O)OR¹, -NR²C(O)ONR¹R², -N(R²)C(O)NR¹R², -NR²SO₂NR¹R², -NR²SO₂R¹; -NO₂, -CN, -NCS; o dos grupos R^a en *orto* tomados conjuntamente forman -O-[CH₂]_p-O-, -S-[CH₂]_p-S- o -[CH₂]_q-; o

un grupo alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)R²¹, -SO₂R²², -SO₂N(R²¹)₂, -NR²¹SO₂R²², -NR²¹C(O)OR²¹, -OC(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)ON(R²¹)₂, -NR²¹SO₂N(R²¹)₂, -OR²¹, -SR²¹, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹ y -OC(O)R²¹; o

(alquilen C₀₋₁₀)-Ar¹, en la que Ar¹ es un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, -N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)R²¹, -SO₂R²², -SO₂N(R²¹)₂, -NR²¹SO₂R²², -NR²¹C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)ON(R²¹)₂, -NR²¹SO₂N(R²¹)₂, -OR²¹, -SR²¹, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹, -OC(O)R²¹, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en los que dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo 1-3, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

cada R¹ es independientemente:

i) hidrógeno;

ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -NO₂, -CN, -NCS, alifático C₁₋₁₀, (alquilen C₁₋₁₀)-Ar¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(S)R¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)₂, -C(S)N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -SO₃R¹², -SO₂N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹⁰, -NR¹¹S(O)R¹², -NR¹¹C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹SO₂N(R¹¹)₂ y -NR¹¹SO₂R¹²; o

iii) un grupo alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno; -NO₂, -CN, -NCS, Ar¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(S)R¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)₂, -C(S)N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -SO₃R¹², -SO₂N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹⁰, -NR¹¹S(O)R¹², -NR¹¹C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹SO₂N(R¹¹)₂ y -NR¹¹SO₂R¹²;

a condición de que R¹ sea distinto de hidrógeno cuando R^a o R^b sea -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -SO₃R¹, -NR²S(O)R¹ o -NR²SO₂R¹; y

cada R² es independientemente -H o alquilo C₁₋₆, o, tomado conjuntamente con NR¹, forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxil, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

R³ es -H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o halogenoalquilo C₁₋₆;

cada R¹⁰ es independientemente:

i) hidrógeno;

ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxil, alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carboniloxi, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo; o

iii) un grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxil, halogenoalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-carboniloxi, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

cada R¹¹ es independientemente R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -SO₂R¹⁰ o -C(O)R¹⁰, o

-N(R¹¹)₂ tomado conjuntamente es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxil, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆ carbonilo; y

cada R¹² es independientemente R¹⁰ a condición de que R¹² no sea hidrógeno;

cada R²¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²¹ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃; o

N(R²¹)₂ forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, =O, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halogenoalcoxi C₁₋₃ y amino; y

5 cada R²² es independientemente alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²² está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

10 cada Ar¹⁰ es independientemente un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₁₀), -S(alquilo C₁₋₁₀), alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, (aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo;

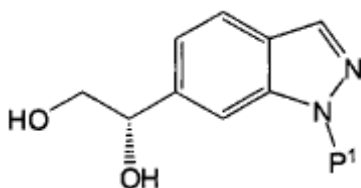
P¹ es -H o un grupo protector de nitrógeno;

20 cada p es 1, 2 o 3;

cada q es 2, 3, 4 o 5; y

m es 1 o 2.

- 25 **9.** El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el compuesto de diol se representa por la siguiente Fórmula estructural:



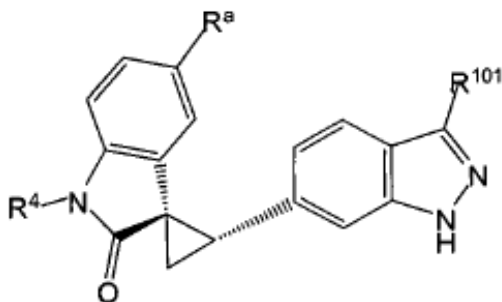
(Vb),

30 y la etapa de dihidroxilación se lleva a cabo en presencia de un agente de inducción quiral.

- 35 **10.** El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el agente de inducción quiral comprende (DHQ)₂PHAL o Q₂(PHAL) y en el que el reactivo de dihidroxilación comprende un reactivo de osmio y un oxidante.

- 11.** El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el reactivo de osmio es OsO₄ u osmiato de potasio y el oxidante se selecciona del grupo consistente en *tert*-BuOOH, N-óxido de N-metil morfolina (NMO) y K₃Fe(CN)₆.

- 40 **12.** Un compuesto representado por la siguiente Fórmula Estructural:



(XVb);

45 o una sal del mismo, en la que

R^a es independientemente -C(O)OR¹, -C(O)R¹, -C(S)R¹, -OC(O)R¹, -C(O)NR¹R², -C(S)NR¹R², -OC(O)NR¹R², -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -SO₃R¹, -SO₂NR¹R², -OR¹, -SR¹, -NR¹R², -NR²C(O)R¹, -NR²S(O)R¹, -

$\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})\text{ONR}^1\text{R}^2$, $-\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^1$; $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NCS}$; o

un grupo alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, $-\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{ON}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$, halogenoalcoxi C_{1-10} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$ y $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$; o

(alquilen C_{0-10})- Ar^1 , en el que Ar^1 es un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-10} , halogenoalquilo C_{1-10} , (halogenoalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , (alquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (dialquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , $-\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{ON}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$, halogenoalcoxi C_{1-10} , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en los que dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} ;

cada R^1 es independientemente:

i) hidrógeno;

ii) un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NCS}$, alifático C_{1-10} , (alquilen C_{1-10})- Ar^{10} , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$ y $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$; o

iii) un grupo alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NCS}$, Ar^{10} , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$ y $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$;

a condición de que R^1 sea distinto de hidrógeno cuando R^a o R^b sea $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$, $-\text{SO}_3\text{R}^1$, $-\text{NR}^2\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ o $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^1$; y

cada R^2 es independientemente $-\text{H}$ o alquilo C_{1-6} , o, tomado conjuntamente con NR^1 , forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en $=\text{O}$, $=\text{S}$, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (fenil)alquilo C_{1-6} , (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

R^4 es $-\text{H}$, alquilo C_{1-6} , fenilo, $-\text{C}(\text{O})$ (alquilo C_{1-6}), $-\text{C}(\text{O})$ (fenilo), $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (alquilo C_{1-6}), $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (fenilo), $-\text{S}(\text{O})_2$ (alquilo C_{1-6}) o $-\text{S}(\text{O})_2$ (fenilo), en los que cada alquilo en los grupos representados por R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino y halogenoalcoxi C_{1-6} , y en los que cada fenilo en los grupos representados por R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halogenoalcoxi C_{1-6} ;

cada R^{10} es independientemente:

i) hidrógeno;

ii) un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-10} , halogenoalquilo C_{1-10} , (halogenoalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , (alquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (dialquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (fenil)alquilo C_{1-10} , (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C_{1-10} , amino, alquil C_{1-10} -amino, dialquil C_{1-10} -amino, alcoxi C_{1-10} , halogenoalcoxi C_{1-10} , alquil C_{1-10} -carbonilo, alcoxi C_{1-10} -carbonilo y alquil C_{1-10} -carbonilo; o

iii) un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del

grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halogenoalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

cada R¹¹ es independientemente R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -SO₂R¹⁰ o -C(O)R¹⁰, o

-N(R¹¹)₂ tomado en conjunto es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquil C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆-carbonilo; y

cada R¹² es independientemente R¹⁰ a condición de que R¹² no sea hidrógeno;

cada R²¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²¹ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃; o

N(R²¹)₂ forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, =O, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halogenoalcoxi C₁₋₃ y amino; y

cada R²² es independientemente alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²² está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

cada Ar¹⁰ es independientemente un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₁₀), -S(alquilo C₁₋₁₀), alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, (aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo;

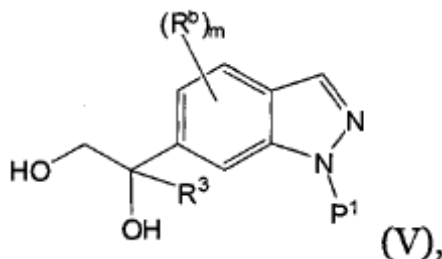
R¹⁰¹ es -H o halógeno,

cada p es 1, 2 o 3;

cada q es 2, 3, 4, o 5;

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que R¹⁰¹ es -H o -I; R⁴ es -H, metilo o -CH₂CH₂OMe; y R^a es alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃.

14. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula Estructural:



en la que:

5 cada uno de R^b es independientemente -H, halógeno, -C(O)OR¹, -C(O)R¹, -C(S)R¹, -OC(O)R¹, -C(O)NR¹R², -C(S)NR¹R², -OC(O)NR¹R², -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -SO₃R¹, -SO₂NR¹R², -OR¹, -SR¹, -NR¹R², -NR²C(O)R¹, -NR²S(O)R¹, -NR²C(O)OR¹, -NR²C(O)ONR¹R², -N(R²)C(O)NR¹R², -NR²SO₂NR¹R², -NR²SO₂R¹; -NO₂, -CN, -NCS; o dos grupos R^a en *orto* tomados conjuntamente forman -O-[CH₂]_p-O-, -S-[CH₂]_q-; o

10 un grupo alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)R²¹, -SO₂R²², -SO₂N(R²¹)₂, -NR²¹SO₂R²², -NR²¹C(O)OR²¹, -OC(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)ON(R²¹)₂, -NR²¹SO₂N(R²¹)₂, -OR²¹, -SR²¹, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹ y -OC(O)R²¹; o

15 (alquilen C₀₋₁₀)-Ar¹, en el que Ar¹ es un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, -N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)R²¹, -SO₂R²², -SO₂N(R²¹)₂, -NR²¹SO₂R²², -NR²¹C(O)N(R²¹)₂, -NR²¹C(O)ON(R²¹)₂, -NR²¹SO₂N(R²¹)₂, -OR²¹, -SR²¹, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹, -OC(O)R²¹, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en los que dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

20 cada R¹ es independientemente:

25 i) hidrógeno;

ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -NO₂, -CN, -NCS, alifático C₁₋₁₀, (alquilen C₁₋₁₀)-Ar¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(S)R¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)₂, -C(S)N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -SO₃R¹², -SO₂N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹⁰, -NR¹¹S(O)R¹², -NR¹¹C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹SO₂N(R¹¹)₂ y -NR¹¹SO₂R¹²; o

35 iii) un grupo alifático C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, -NO₂, -CN, -NCS, Ar¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(S)R¹⁰, -OC(O)R¹⁰, -C(O)N(R¹¹)₂, -C(S)N(R¹¹)₂, -OC(O)N(R¹¹)₂, -S(O)R¹², -S(O)₂R¹², -SO₃R¹², -SO₂N(R¹¹)₂, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)₂, -NR¹¹C(O)R¹⁰, -NR¹¹S(O)R¹², -NR¹¹C(O)OR¹², -N(R¹¹)C(O)N(R¹¹)₂, -NR¹¹SO₂N(R¹¹)₂ y -NR¹¹SO₂R¹²;

40 a condición de que R¹ sea distinto de hidrógeno cuando R^a o R^b sea -S(O)R¹, -S(O)₂R¹, -SO₃R¹, -NR²S(O)R¹ o -NR²SO₂R¹; y

45 cada R² es independientemente -H o alquilo C₁₋₆, o, tomado conjuntamente con NR¹, forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (fenil)alquilo C₁₋₆, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

50 R³ es -H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o halogenoalquilo C₁₋₆;

cada R¹⁰ es independientemente:

55 i) hidrógeno;

ii) un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carbonilo, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo; o

65 iii) un grupo alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, halogenoalquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, halogenoalcoxi

C₁₋₁₀, amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-carboniloxi, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo, alquil C₁₋₁₀-carbonilo y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

5

cada R¹¹ es independientemente R¹⁰, -CO₂R¹⁰, -SO₂R¹⁰ o -C(O)R¹⁰, o

-N(R¹¹)₂ tomado en conjunto es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, aminoalquil C₁₋₆, (alquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆-amino)alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carboniloxi, alcoxi C₁₋₆-carbonilo y alquil C₁₋₆-carbonilo; y

10

cada R¹² es independientemente R¹⁰ a condición de que R¹² no sea hidrógeno;

15

cada R²¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²¹ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃; o

20

N(R²¹)₂ forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, =O, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halogenoalcoxi C₁₋₃ y amino; y

25

cada R²² es independientemente alquilo C₁₋₆, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R²² está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃, y en los que el grupo alquilo representado por R²² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₃, halogenoalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ y halogenoalcoxi C₁₋₃;

30

35

cada Ar¹⁰ es independientemente un grupo arilo C₆₋₁₄ o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C₁₋₁₀), -S(alquilo C₁₋₁₀), alquilo C₁₋₁₀, halogenoalquilo C₁₋₁₀, (halogenoalcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, (alcoxi C₁₋₁₀)alquilo C₁₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₁₀, (aminoalquilo C₁₋₁₀, (alquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (dialquil C₁₋₁₀-amino)alquilo C₁₋₁₀, (fenil)alquilo C₁₋₁₀, (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C₁₋₁₀-amino, alquil C₁₋₁₀-amino, dialquil C₁₋₁₀-amino, halogenoalcoxi C₁₋₁₀, alquil C₁₋₁₀-carboniloxi, alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo y alquil C₁₋₁₀-carbonilo;

40

P¹ es -H o un grupo protector de nitrógeno;

45

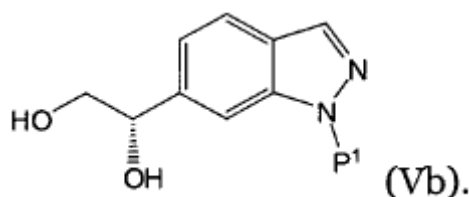
cada p es 1, 2 o 3;

cada q es 2, 3, 4 o 5; y

50

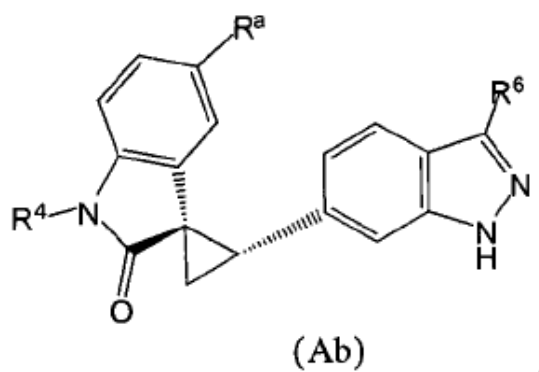
m es 0, 1, o 2.

15. Un compuesto de la reivindicación 14, en el que el compuesto se representa por la siguiente Fórmula Estructural:

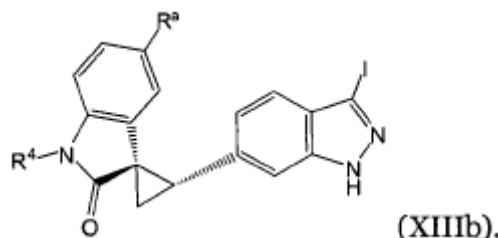


55

16. Un procedimiento de preparación de un compuesto de espirociclopropilindolinona representado por la siguiente Fórmula Estructural:



5 o una sal del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de indolinona halogenado representado por la siguiente Fórmula Estructural:



10 con $R^6B(OH)_2$ o un derivado de éster de ácido borónico del mismo en presencia de un catalizador de paladio, en el que:

15 R^a es independientemente -H, halógeno, $-C(O)OR^1$, $-C(O)R^1$, $-C(S)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-C(S)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^1R^2$, $-S(O)R^1$, $-S(O)_2R^1$, $-SO_3R^1$, $-SO_2NR^1R^2$, $-OR^1$, $-SR^1$, $-NR^1R^2$, $-NR^2C(O)R^1$, $-NR^2S(O)R^1$, $-NR^2C(O)OR^1$, $-NR^2C(O)ONR^1R^2$, $-N(R^2)C(O)NR^1R^2$, $-NR^2SO_2NR^1R^2$, $-NR^2SO_2R^1$; $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$; o

20 Un grupo alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2R^{22}$, $-NR^{21}C(O)OR^{21}$, $-OC(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)ON(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2N(R^{21})_2$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, halogenoalcoxi C_{1-10} , $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$ y $-OC(O)R^{21}$; o

25 (alquien C_{1-10})- Ar^1 , en el que Ar^1 es un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-10} , halogenoalquilo C_{1-10} , (halogenoalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , (alquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (dialquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , $-N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2R^{22}$, $-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)ON(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2N(R^{21})_2$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, halogenoalcoxi C_{1-10} , $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros, en los que dicho fenilo y dicho heteroarilo de 5-6 miembros están cada uno independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} ;

30 cada R^1 es independientemente:

35 i) hidrógeno;

40 ii) un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, alifático C_{1-10} , (alquien C_{1-10})- Ar^{10} , $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(S)R^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(S)N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-SO_3R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{10}$, $-NR^{11}S(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)OR^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ y $-NR^{11}SO_2R^{12}$; o

45 iii) un grupo alifático C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, Ar^{10} , $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(S)R^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, -

$C(O)N(R^{11})_2$, $-C(S)N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-SO_3R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{10}$, $-NR^{11}S(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)OR^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ y $-NR^{11}SO_2R^{12}$,

5 a condición de que R^1 sea distinto de hidrógeno cuando R^a o R^b sean $-S(O)R^1$, $-S(O)_2R^1$, $-SO_3R^1$, $-NR^2S(O)R^1$ o $-NR^2SO_2R^1$; y

10 cada R^2 es independientemente $-H$ o alquilo C_{1-6} , o, tomado conjuntamente con NR^1 , forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en $=O$, $=S$, halógeno, nitro, ciano, hidroxil, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (fenil)alquilo C_{1-6} , (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carboniloxil, alcoxi C_{1-6} -carbonil, alquil C_{1-6} -carbonil, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros;

15 R^4 es $-H$, alquilo C_{1-6} , fenilo, $-C(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)$ (fenilo), $-C(O)O$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)O$ (fenilo), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-6}) o $-S(O)_2$ (fenilo), en los que cada alquilo en los grupos representados por R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, $-C(O)NH_2$, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino y halogenoalcoxi C_{1-6} , y en los que cada fenilo en los grupos representados por R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} y halogenoalcoxi C_{1-6} ;

25 R^6 es alqueno C_{2-10} , fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros o un grupo heterocíclico de 9-12 miembros, en los que el grupo alqueno C_{2-10} representado por R^6 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, fenilo, heteroarilo de 5-12 miembros, un grupo heterocíclico de 9-12 miembros, alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, $-C(O)H$, $-C(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)$ (halogenoalquilo C_{1-6}), $-C(O)$ (fenilo), $-C(O)$ (grupo heterocíclico no aromático), $-C(O)O$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)O$ (halogenoalquilo C_{1-6}), $-C(O)O$ (fenilo), $-OC(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-OC(O)$ (halogenoalquilo C_{1-6}), $-OC(O)$ (fenilo), $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2$ (halogenoalquilo C_{1-6}) y $-S(O)_2$ (fenilo), y en los que cada uno de los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico representados por R^6 , y los grupos fenilo, heteroarilo y heterocíclico en los sustituyentes para el grupo alifático representado por R^6 están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, $-OH$, $-SH$, $-C(O)H$, nitro, ciano, amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, (dialquil C_{1-6} -amino)dialquil C_{1-6} -amino, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , $-O$ (alquilo C_{1-6}), $-O$ (grupo heterocíclico no aromático), $-S$ (alquilo C_{1-6}), $-O$ (halogenoalquilo C_{1-6}), (halogenoalcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , (aminoalquilo C_{1-6}), alquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , dialquil (alquil C_{1-6} -amino)alcoxi C_{1-6} , (fenil)alquilo C_{0-6} , (heteroarilo de 5-6 miembros)alquilo C_{0-6} , (grupo heterocíclico no aromático)alquilo C_{0-6} (opcionalmente sustituido con halógeno, $-OH$, hidroxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{5-7} , alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino o un grupo heterocíclico no aromático), (heteroarilo de 5-6 miembros)alcoxi C_{1-6} , (grupo heterocíclico no aromático)alcoxi C_{1-6} , $-C(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)$ (halogenoalquilo C_{1-6}), $-C(O)$ (fenilo), $-C(O)$ (grupo heterocíclico no aromático), $-C(O)O$ (alquilo C_{1-6}), $-C(O)O$ (halogenoalquilo C_{1-6}), $-C(O)O$ (fenilo), $-OC(O)$ (alquilo C_{1-6}), $-OC(O)$ (halogenoalquilo C_{1-6}), $-OC(O)$ (fenilo), $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2$ (alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2$ (halogenoalquilo C_{1-6}) y $-S(O)_2$ (fenilo);

cada R^{10} es independientemente:

i) hidrógeno;

50 ii) un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxil, alquilo C_{1-10} , halogenoalquilo C_{1-10} , (halogenoalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , aminoalquilo C_{1-10} , (alquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (dialquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (fenil)alquilo C_{1-10} , (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C_{1-10} , amino, alquil C_{1-10} -amino, dialquil C_{1-10} -amino, alcoxi C_{1-10} , halogenoalcoxi C_{1-10} , alquil C_{1-10} -carboniloxil, alcoxi C_{1-10} -carbonil y alquil C_{1-10} -carbonil; o

60 iii) un grupo alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, hidroxil, halogenoalquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , halogenoalcoxi C_{1-10} , amino, alquil C_{1-10} -amino, dialquil C_{1-10} -amino, alquil C_{1-10} -carboniloxil, alcoxi C_{1-10} -carbonil, alquil C_{1-10} -carbonil y fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxil, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} ;

65 cada R^{11} es independientemente R^{10} , $-CO_2R^{10}$, $-SO_2R^{10}$ o $-C(O)R^{10}$, o

5 $-N(R^{11})_2$ tomado conjuntamente es un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en =O, =S, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, aminoalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenoalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -carbonilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo y alquil C_{1-6} carbonilo; y

cada R^{12} es independientemente R^{10} a condición de que R^{12} no sea hidrógeno;

10 cada R^{21} es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R^{21} está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} , y en los que el grupo alquilo representado por R^{21} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} ; o

20 $N(R^{21})_2$ forma un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, =O, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , halogenoalcoxi C_{1-3} y amino; y

25 cada R^{22} es independientemente alquilo C_{1-6} , fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en los que cada uno de los grupos fenilo y heteroarilo representados por R^{22} está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} , y en los que el grupo alquilo representado por R^{22} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-3} , halogenoalquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y halogenoalcoxi C_{1-3} ;

30 cada Ar^{10} es independientemente un grupo arilo C_{6-14} o un grupo heteroarilo de 5-14 miembros, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, nitro, ciano, -OH, -SH, -O(alquilo C_{1-10}), -S(alquilo C_{1-10}), alquilo C_{1-10} , halogenoalquilo C_{1-10} , (halogenoalcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , (alcoxi C_{1-10})alquilo C_{1-10} , hidroxialquilo C_{1-10} , (aminoalquilo C_{1-10} , (alquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (dialquil C_{1-10} -amino)alquilo C_{1-10} , (fenil)alquilo C_{1-10} , (heteroaril de 5-6 miembros)alquilo C_{1-10} , amino, alquil C_{1-10} -amino, dialquil C_{1-10} -amino, halogenoalcoxi C_{1-10} , alquil C_{1-10} -carbonilo, alcoxi C_{1-10} -carbonilo y alquil C_{1-10} -carbonilo;

cada p es 1, 2 o 3;

40 cada q es 2, 3, 4, o 5;

17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que el catalizador de paladio seleccionado de $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)_2$ y $PdCl_2(PPh_3)_2$ y la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

45 18. El procedimiento de una cualquiera las reivindicaciones 1, 16 o 17, en el que R^6 es fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido, $-CH=CH$ -(fenilo opcionalmente sustituido) o $-CH=CH$ -(heteroarilo de 5-12 miembros opcionalmente sustituido).

50 19. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 16 o 17, en el que:

R^6 es $-CH=CH$ -(fenilo); y

55 el fenilo en $-CH=CH$ -(fenilo) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo C_{1-6} , halogenoalquilo C_{1-6} , (aminoalquilo C_{1-6}), (alquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6} -amino)alquilo C_{1-6} , (fenil)alquilo C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, dialquil C_{1-6} -amino, $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-piperidinilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-morfolinilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-pirrolidinilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-piperazinilo y $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-oxazepanilo, en los que *N*-pirrolidinilo, *N*-morfolinilo y *N*-piperazinilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-6} , halógeno, dialquil C_{1-6} -amino o acilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})alquilo C_{1-6} ; y R^a es -F, metilo, etilo o metoxi; y R^4 es -H, metilo, etilo o metoxietilo.

60 20. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 16 o 17, en el que

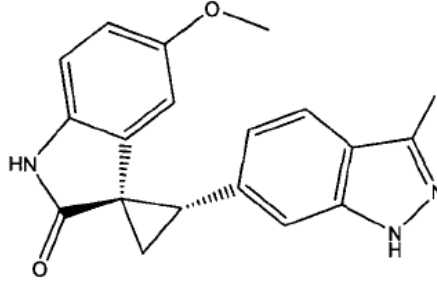
R^6 es $-CH=CH$ -(fenilo);

65 el fenilo en $-CH=CH$ -(fenilo) está opcionalmente sustituido con $-(CH_2)_{0-3}$ -*N*-morfolinilo, en el que el *N*-morfolinilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , halógeno, dialquil C_{1-6} -amino o acilo C_{1-6} , (alcoxi

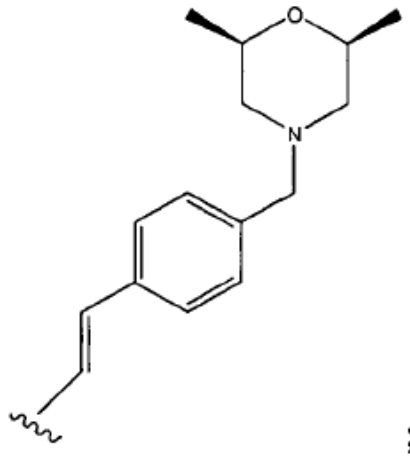
C₁₋₆)alquilo C₁₋₆ y R^a es -F, metilo, etilo o metoxi; y R⁴ es -H, metilo, etilo o metoxietilo.

21. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que el compuesto de indolina yodada se representa por la siguiente fórmula estructural:

5



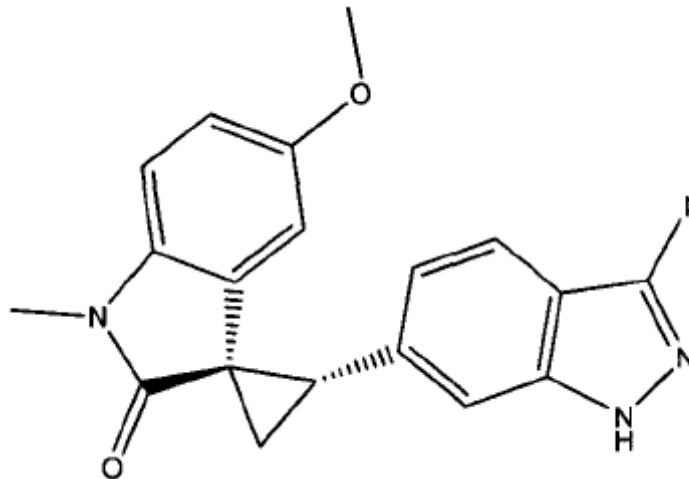
y R⁶ se representa por la siguiente fórmula estructural:



;

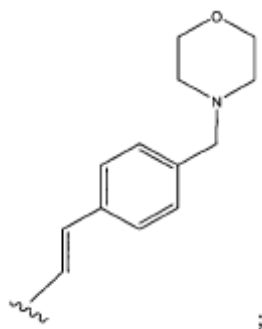
10

el compuesto de indolina yodada se representa por la siguiente estructura estructural:

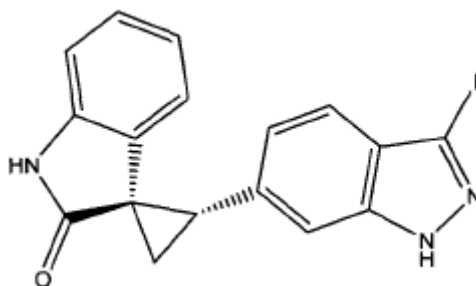


15

y R⁶ se representa por la siguiente fórmula estructural:



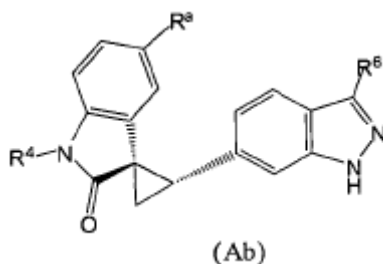
o el compuesto de indolina yodada se representa por la siguiente fórmula estructural:



5

y R⁶ se representa por la siguiente fórmula estructural:

22. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



10

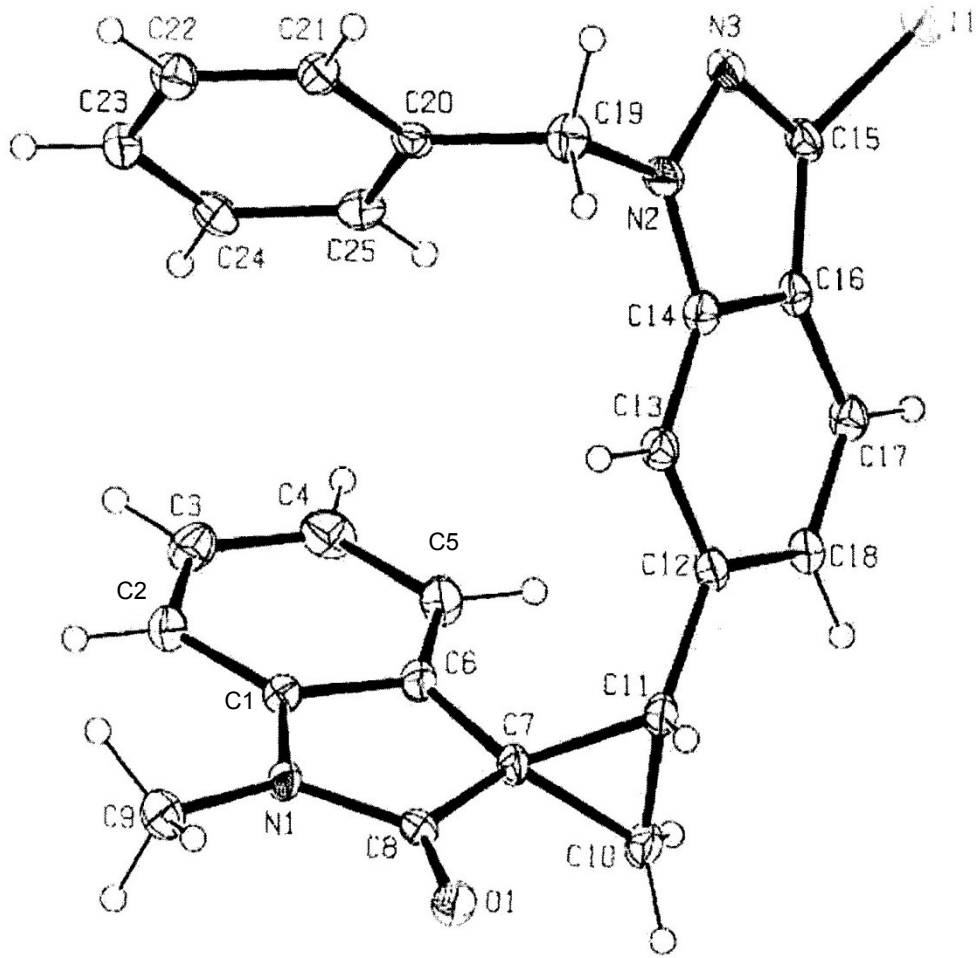
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

15 R⁶ es -CH=CH-(fenilo);

el fenilo en -CH=CH-(fenilo) está opcionalmente sustituido con -(CH₂)₀₋₃-*N*-morfolinilo, en el que el *N*-morfolinilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, halógeno, dialquilo C₁₋₆-amino o acilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆;

20 R^a es -F, metilo, etilo o metoxi; y

R⁴ es -H, metilo, etilo o metoxietilo.



La Figura