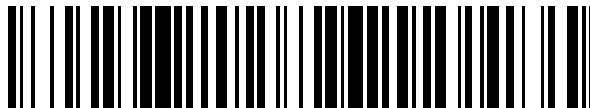


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 446**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 31/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/435</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4184</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/10</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/498</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/20</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/501</b>	(2006.01)
<b>C07D 487/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 491/107</b>	(2006.01)		
<b>C07D 491/20</b>	(2006.01)		
<b>C07D 495/20</b>	(2006.01)		
<b>C07D 519/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2013 PCT/EP2013/071525**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14060411**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2013 E 13779195 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2909195**

54 Título: **Compuestos antiviricos para el VSR**

30 Prioridad:

**16.10.2012 EP 12188694**  
**15.03.2013 EP 13159431**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.11.2017**

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)**  
**Eastgate Village, Eastgate**  
**Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**TAHRI, ABDELLAH;**  
**VENDEVILLE, SANDRINE MARIE HELENE;**  
**JONCKERS, TIM HUGO MARIA;**  
**RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD;**  
**HU, LILI;**  
**DEMIN, SAMUËL DOMINIQUE y**  
**COOYMANS, LUDWIG PAUL**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 640 446 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos antiviricos para el VSR

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a compuestos espiránicos novedosos que poseen actividad antivirica, en particular, que poseen una actividad inhibitoria sobre la replicación del virus sincitial respiratorio (VSR). La invención se refiere además a la preparación de tales compuestos novedosos, a composiciones que comprenden estos compuestos y a los compuestos para ser utilizados en el tratamiento de una infección provocada por el virus sincitial respiratorio.

**Antecedentes**

10 El virus sincitial respiratorio o VSR humano es un virus ARN de gran tamaño, miembro de la familia de los paramixovirus y de la subfamilia de los pneumovirus, junto con el virus sincitial respiratorio bovino. El VSR humano es el responsable de una gama de enfermedades del aparato respiratorio que afectan a personas de todas las edades en todo el mundo. Es la causa principal de enfermedades del aparato respiratorio inferior durante la infancia y la niñez. Más de la mitad de los bebés se enfrentan al VSR en su primer año de vida, y casi todos ellos en sus dos primeros años. La infección en niños pequeños puede provocar lesiones en los pulmones que persisten durante años y puede contribuir al desarrollo de una enfermedad pulmonar crónica en etapas posteriores de la vida (sibilancia crónica, asma). Los niños más mayores y los adultos suelen padecer un resfriado común (fuerte) tras la infección por parte del VSR. En la tercera edad, vuelve a aumentar la susceptibilidad y el VSR se ha visto implicado en una serie de brotes de neumonía entre personas de edad avanzada que provocan una mortalidad significativa.

20 La infección con un virus de un subgrupo determinado no protege contra una infección posterior con un VSR aislado del mismo subgrupo en la siguiente sesión invernal. Por lo tanto, la reinfección con el VSR es habitual, a pesar de la existencia de tan solo dos subtipos, A y B.

25 En la actualidad, solo se han aprobado tres fármacos para su uso contra la infección por el VSR. El primero es ribavirina, un análogo nucleosídico que proporciona un tratamiento en forma de aerosol para infecciones serias provocadas por el VSR en niños hospitalizados. La vía de administración por aerosol, la toxicidad (riesgo de teratogenicidad), el costo y la elevada variabilidad de su eficacia limitan su uso. Los otros dos fármacos, RespiGam® (RSV-IG) y Synagis® (palivizumab), los cuales son inmunoestimulantes de anticuerpos monoclonales y policlonales, están diseñados para ser utilizados de modo preventivo. Ambos son muy costosos y requieren administración parenteral.

30 Hasta la fecha, otros intentos de desarrollar una vacuna segura y eficaz contra el VSR han fracasado. Las vacunas desactivadas fracasaron a la hora de proteger contra la enfermedad y, de hecho, en algunos casos potenciaron la enfermedad durante una infección posterior. Se han probado vacunas vivas atenuadas y han tenido un éxito limitado. Obviamente, se necesita un fármaco atóxico, eficaz y fácil de administrar contra la replicación del VSR. Se preferiría particularmente proporcionar fármacos contra la replicación del VSR que se pudieran administrar por vía peroral.

35 Una referencia sobre las relaciones entre la estructura y la actividad, respecto a la inhibición del VSR, de compuestos bencimidazólicos sustituidos en la posición 5 es X.A. Wang *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 17 (2007) 4592-4598.

Los compuestos que exhiben actividad contra el VSR se describen en los documentos WO2012/080446, WO2012/080447, WO2012/080449, WO2012/080450 y WO2012/080451.

40 El documento WO-2004/069256 describe 2-cianopirrolopirimidinas y el documento WO-2004/076455 describe 2-cianopirrolopirimidinas espiro-sustituidas como inhibidores de la catepsina K o S, que son útiles en el tratamiento de varios trastornos del dolor. Teno N. *et al.* en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 17, 6096 - 6100 (2007) y Teno N. *et al.* en *J. Med. Chem.*, vol. 51, 5459 - 5462 (2008) describen 2-cianopirrolopirimidinas como inhibidores de la catepsina K.

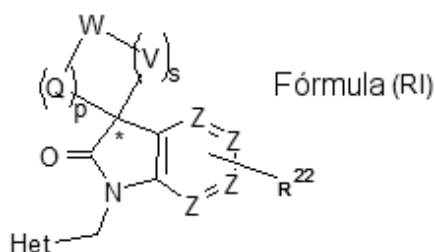
45 Los posibles problemas que pueden presentar los agentes antiviricos contra el VSR son toxicidad, mutagenicidad, carencia de selectividad, poca eficacia, poca biodisponibilidad y una síntesis difícil.

50 Se desea proporcionar nuevos compuestos que posean actividad antivirica. En particular, se desearía proporcionar nuevos fármacos que tuvieran actividad inhibitoria de la replicación del VSR. Además, se desearía conservar las estructuras de los compuestos que permitan obtener actividades biológicas antiviricas del orden de magnitud de las regiones más potentes de la técnica anterior, y preferentemente al nivel de aproximadamente las más activas, más preferentemente de una actividad incluso mayor, en comparación con los compuestos descritos en la técnica. Se desea además encontrar compuestos que posean actividad antivirica oral.

Se necesitan inhibidores adicionales del VSR que puedan resolver al menos una de estas desventajas o que posean uno de los efectos deseados.

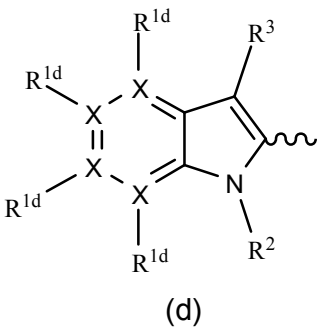
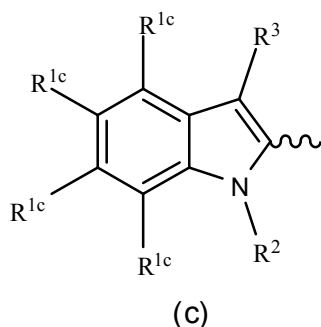
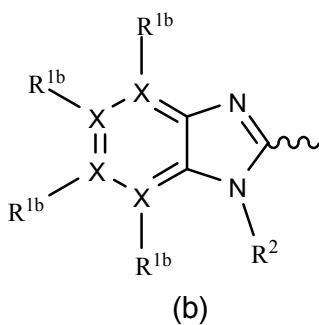
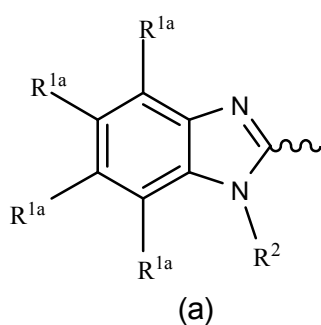
**Compendio de la invención**

Con el fin de abordar mejor uno o más de los objetivos anteriores, la invención, en un aspecto, presenta compuestos antivíricos representados por la Fórmula (RI),



o cualquiera de sus formas estereoisoméricas, donde:

5 **Het** es un heterociclo con cualquiera de las siguientes fórmulas (a), (b), (c), (d):



cada X es independientemente C o N; siempre que al menos dos X sean C;

10 cada uno de los grupos  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  o  $R^{1d}$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , alquiloxi  $C_1-C_6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $CO(R^7)$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2OH$ , CN,  $C(=NOH)NH_2$ ,  $C(=NOCH_3)NH_2$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $CF_3$  y  $OCF_3$ ;

$R^{1b}$  o  $R^{1d}$  estará ausente cuando el átomo X al cual está unido sea N;

cada  $R^2$  es  $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$ ;

m es un número entero de 0 a 6;

15 cada  $R^3$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , alquiloxi  $C_1-C_6$  y  $CO(R^7)$ ;

cada  $R^6$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $COOCH_3$  y  $CONHSO_2CH_3$ ;

cada  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo  $C_1-C_6$ , OH, alquiloxi  $C_1-C_6$ ,  $NH_2$ ,  $NHSO_2N$ (alquilo  $C_1-C_6$ ) $_2$ ,  $NHSO_2NHCH_3$ ,  $NHSO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $NHSO_2$ (cicloalquilo  $C_3-C_7$ ) y  $NR^9R^{10}$ ;

20 cada  $R^8$  y  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo  $C_1-C_{10}$  y cicloalquilo  $C_3-C_7$ ; o  $R^8$  y  $R^9$ , considerados conjuntamente, forman un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, S y O;

5 cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por H, halógeno, OH, CN, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(=O)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C(=O)OR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(=O)N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, C(=O)N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>), NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>9</sup>, OC(=O)R<sup>8</sup>, O-bencilo, NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, OC(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, OC(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>8</sup>)C(=O)N(R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>), R<sup>11</sup>, N(R<sup>8</sup>)C(=O)OR<sup>12</sup>, OR<sup>11</sup>, C(=O)R<sup>11</sup> y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

R<sup>11</sup> es fenilo, piridinilo o pirazolilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y halógeno;

10 R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; cada uno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y halógeno;

cada Z es independientemente C o N, siempre que al menos dos Z sean C;

Q y V representan cada uno independientemente C=O, SO<sub>2</sub> o CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>;

p y s representan independientemente un número entero de 0 a 3, donde la suma de p y s debe ser como mínimo 2, y donde, si p = 0 o s = 0, entonces el átomo de carbono marcado con \* está enlazado directamente con W;

15 R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y halógeno;

R<sup>22</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y halógeno;

20 W se selecciona del grupo constituido por SO, SO<sub>2</sub>, S, C, O y N, donde dicho C o N está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>23</sup>;

25 R<sup>23</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>24</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, arilo, heteroarilo, C(=O)OR<sup>24</sup>, OR<sup>24</sup>, C(=O)R<sup>24</sup>, C(=O)N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, OC(=O)N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, P(=O)-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>25</sup>C(=O)OR<sup>24</sup>, NR<sup>25</sup>C(=O)N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>25</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup> y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde cualquiera de dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, OH, CN, OCH<sub>3</sub>;

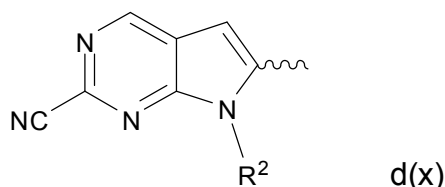
30 R<sup>24</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, OH, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(=O)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, bencilo y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde cualquiera de dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(=O)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, CF<sub>3</sub>, OH, CN, OCH<sub>3</sub>, OC(=O)CH<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con al menos un CN;

R<sup>25</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

arilo representa fenilo o naftalenilo;

35 heteroarilo representa un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por O, S y N; o un heterociclo aromático bicíclico de 8 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por O, S y N;

siempre que Het no presente una fórmula d(x)



40 con la condición de que, cuando Het sea de fórmula (a), entonces al menos uno de los sustituyentes R<sup>1a</sup> sea halo o, cuando Het sea de fórmula (b), entonces al menos uno de los sustituyentes R<sup>1b</sup> sea halo,

o uno de sus solvatos o sales de adición farmacéuticamente aceptables.

45 Preferentemente, R<sup>23</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>24</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, arilo, heteroarilo, C(=O)OR<sup>24</sup>, OR<sup>24</sup>, C(=O)R<sup>24</sup>, C(=O)N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, OC(=O)N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>

y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde cualquiera de dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, OH, CN, OCH<sub>3</sub>;

5 R<sup>24</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, OH, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(=O)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, bencilo y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde cualquiera de dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(=O)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, CF<sub>3</sub>, OH, CN, OCH<sub>3</sub> y OC(=O)CH<sub>3</sub>.

10 En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos anteriores para su uso en el tratamiento de infecciones provocadas por el VSR en animales de sangre caliente, preferentemente seres humanos. En otro aspecto más, la invención presenta un método de tratamiento de infecciones víricas provocadas por el VSR en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según se ha definido anteriormente. En otro aspecto más, la invención se refiere al uso de un compuesto según se ha definido anteriormente para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de infecciones provocadas por el VSR.

15 En un aspecto más, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se ha definido anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, la invención proporciona métodos para preparar los compuestos definidos anteriormente.

### Descripción detallada de la invención

20 La invención se basa, en un sentido amplio, en el reconocimiento juicioso de que los compuestos de Fórmula (RI) poseen generalmente una interesante actividad inhibitoria del VSR.

25 La presente invención se describirá adicionalmente con relación a realizaciones particulares y haciendo referencia a ciertos ejemplos, pero la invención no se limita a estos, sino que solamente está limitada por las reivindicaciones. Cuando se utiliza la expresión "que comprende" en la presente descripción y en las reivindicaciones, esta no excluye otros elementos o pasos. Cuando se utiliza un artículo definido o indefinido al hacer referencia a un nombre en singular, p. ej., "un/a" o "el/la", este incluye el plural de ese nombre, a menos que se indique específicamente lo contrario.

30 Siempre que se utilice el término "sustituido" en la presente invención, a menos que se indique lo contrario o que sea obvio por el contexto, se pretenderá que indique que uno o más hidrógenos, en particular de 1 a 4 hidrógenos, preferentemente de 1 a 3 hidrógenos, más preferentemente 1 hidrógeno, del átomo o radical indicado en la expresión que utiliza "sustituido" se reemplazan por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal, y que la sustitución de como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea lo suficientemente estable como para resistir el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y la formulación para obtener un agente terapéutico.

35 La expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", tal como se utiliza en la presente, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 6 (1, 2, 3, 4, 5 o 6) átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiltilo, butilo, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares.

La expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>", como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 10 átomos de carbono tales como los grupos definidos por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y heptilo, octilo, nonilo, 2-metilhexilo, 2-metilheptilo, decilo, 2-metilnonilo y similares.

40 La expresión "alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" o "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>", como un grupo o parte de un grupo, define un radical O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), donde alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tiene, independientemente, el significado indicado anteriormente.

La expresión "alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como un grupo o parte de un grupo, define un radical O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tiene, independientemente, el significado indicado anteriormente.

45 La expresión "cicloalquilo C<sub>3</sub>-7", sola o combinada, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado cíclico que contiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> adecuado incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "-(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>m</sub>-" utilizado en la presente define m repeticiones del subgrupo CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, donde cada uno de estos subgrupos se define independientemente.

50 El término "halo" o "halógeno", como un grupo o parte de un grupo, es genérico para fluoro, cloro, bromo o yodo, a menos que se indique lo contrario o que sea obvio por el contexto.

Un término con la forma NR<sup>8</sup>COOR es idéntico a N(R)COOR.

Los ejemplos preferidos de un anillo alifático de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, S y O son: ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, azetidínilo, tiolanilo, piperazinilo y pirrolidinilo.

5 Heteroarilo representa un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por O, S y N; o un heterociclo aromático bicíclico de 8 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por O, S y N. Algunos ejemplos de dicho heteroarilo son furanilo, tiofenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinoxalinilo y bencimidazolilo.

10 Cabe destacar que las posiciones del radical en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones pueden estar en cualquier punto de dicho resto, siempre que sea químicamente estable.

Los radicales utilizados en las definiciones de las variables incluyen todos los isómeros posibles, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

15 Anteriormente y en lo sucesivo en la presente, se pretende que la expresión "compuesto de Fórmula (RI)" o "compuestos de Fórmula (RI)" incluya los tautómeros y las formas estereoisoméricas de estos, así como los solvatos y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de estos.

Los términos "estereoisómeros", "formas estereoisoméricas" o "formas estereoquímicamente isoméricas", anteriormente o en lo sucesivo en la presente, se utilizan indistintamente.

20 La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", tal como se ha utilizado anteriormente en la presente, define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos mediante la misma secuencia de enlaces, pero que presentan diferentes estructuras tridimensionales que no se pueden intercambiar, que los compuestos de Fórmula (RI) puedan poseer.

Se apreciará que algunos de los compuestos de Fórmula (RI) pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isoméricas.

25 La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de fórmula (RI) y sus tautómeros, ya sea como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

30 Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares el uno del otro no superponibles. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, que no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración *E* o *Z*. Los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener tanto la configuración *cis* como la *trans*, por ejemplo, si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar tanto en la configuración *cis* como en la *trans*. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros *E*, isómeros *Z*, isómeros *cis*, isómeros *trans* y mezclas de estos, siempre que sea químicamente posible.

35 La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica como *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconozca se pueden designar como (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hagan rotar el plano de la luz polarizada.

40 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto quiere decir que dicho estereoisómero está sustancialmente exento, es decir, asociado con menos de un 50%, preferentemente menos de un 20%, más preferentemente menos de un 10%, aún más preferentemente menos de un 5%, en particular menos de un 2% y aún más preferentemente menos de 1%, de los otros isómeros. Por lo tanto, cuando se especifica, por ejemplo, que un compuesto de Fórmula (RI) es *R*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (*S*); cuando se especifica, por ejemplo, que un compuesto de Fórmula (RI) es *E*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *Z*; cuando se especifica, por ejemplo, que un compuesto de Fórmula (RI) es *cis*, esto quiere decir que el compuesto está sustancialmente exento del isómero *trans*.

45 Algunos de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (RI) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas, aunque no se indique de forma explícita en la fórmula anterior, queden incluidas dentro del alcance de la presente invención.

50 A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de un compuesto engloba la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles que dicho compuesto pueda poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Se pretende que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como mezcladas unas con otras, queden englobadas en el alcance de la presente invención.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios de esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los racematos diastereoméricos de Fórmula (RI) se pueden obtener de forma separada mediante métodos convencionales.

5 Para algunos de los compuestos de Fórmula (RI), sus tautómeros y formas estereoisoméricas, así como sus solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables; y los intermedios utilizados en su preparación, la configuración estereoquímica absoluta no se determinó experimentalmente. Un experto en la técnica es capaz de determinar la configuración absoluta de tales compuestos utilizando métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, la difracción de rayos X.

10 También se pretende que la presente descripción incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos de la presente. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero que tienen diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin carácter limitante, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

15 Un compuesto de acuerdo con la descripción, por lo tanto, comprende inherentemente un compuesto con uno o más isótopos de uno o más elementos y mezclas de estos, incluido un compuesto radiactivo, también denominado compuesto marcado radiactivamente, donde uno más átomos no radiactivos han sido reemplazados por uno de sus isótopos radiactivos. La expresión "compuesto marcado radiactivamente" se refiere a cualquier compuesto de acuerdo con la Fórmula (RI) que contiene al menos un átomo radiactivo. Por ejemplo, un compuesto puede marcarse con isótopos radiactivos que emiten positrones o rayos gamma. Para técnicas de unión a radioligandos, el átomo  $^3\text{H}$  o el átomo  $^{125}\text{I}$  es el átomo seleccionado para ser reemplazado. Para la tomografía, los isótopos radiactivos que emiten positrones (PET) utilizados más habitualmente son  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , todos los cuales se producen en aceleradores y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos (min), respectivamente. Dado que las semividas de estos isótopos radiactivos son tan cortas, solo es posible utilizarlos en instituciones que dispongan de un acelerador instalado para su producción, lo cual, por consiguiente, limita su uso. Los más utilizados de este tipo son  $^{18}\text{F}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  y  $^{123}\text{I}$ . La manipulación de estos isótopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación a una molécula son conocidos por los expertos en la técnica.

25 En particular, el átomo radiactivo se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. En particular, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo constituido por  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  y  $^{82}\text{Br}$ .

30 Para el uso terapéutico, las sales de los compuestos de Fórmula (RI) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de adición de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sea farmacéuticamente aceptables o no, quedan incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

35 Se pretende que las sales de adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables como las mencionadas anteriormente en la presente comprendan las formas salinas de adición de ácidos y bases atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de Fórmula (RI) sean capaces de formar. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma básica con un ácido del tipo adecuado. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como haluros de hidrógeno, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y los ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico (es decir, ácido hidroxibutanodioico), tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y los ácidos similares.

45 Y a la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir en la forma básica libre tratándolas con una base adecuada.

Los compuestos de Fórmula (RI) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus formas salinas de adición de amina o metal atóxicas tratándolas con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Las formas salinas de adición de base adecuadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, p. ej., las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, las sales con bases orgánicas, p. ej., las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, y las sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

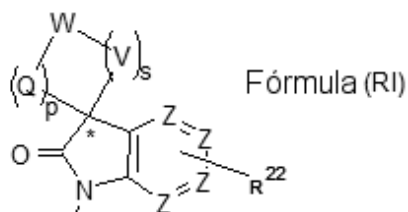
El término "solvato" comprende los hidratos y formas de adición de disolvente que los compuestos de Fórmula (RI) sean capaces de formar, así como sus sales. Los ejemplos de tales formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

55 Sin pretender alejarse del alcance global de la invención, a continuación se describen ciertas realizaciones más detalladamente.

Los términos descritos anteriormente y otros utilizados en la memoria descriptiva son muy conocidos por los expertos en la técnica.

A continuación se establecen las características preferidas de los compuestos de esta invención.

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de Fórmula (RI):

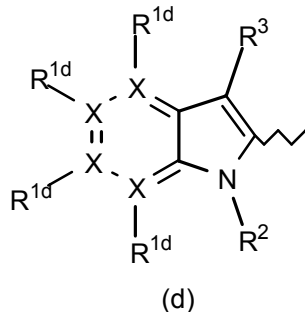
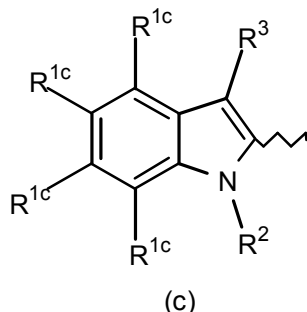
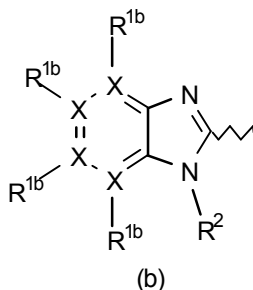
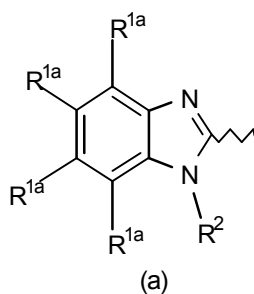


5

Het

o cualquiera de sus formas estereoisoméricas, donde:

**Het** es un heterociclo con cualquiera de las siguientes fórmulas (a), (b), (c), (d):



10 cada X es independientemente C o N; siempre que al menos dos X sean C;

cada uno de los grupos  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  o  $R^{1d}$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , alquiloxi  $C_1-C_6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $CO(R^7)$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2OH$ , CN,  $C(=NOH)NH_2$ ,  $C(=NOCH_3)NH_2$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $CF_3$  y  $OCF_3$ ;

$R^{1b}$  o  $R^{1d}$  estará ausente cuando el átomo X al cual está unido sea N;

15 cada  $R^2$  es  $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$ ;

m es un número entero de 0 a 6;

cada  $R^3$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , alquiloxi  $C_1-C_6$  y  $CO(R^7)$ ;

cada  $R^6$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $COOCH_3$  y  $CONHSO_2CH_3$ ;

20 cada  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo  $C_1-C_6$ , OH, alquiloxi  $C_1-C_6$ ,  $NH_2$ ,  $NHSO_2N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$ ,  $NHSO_2NHCH_3$ ,  $NHSO_2(\text{alquilo } C_1-C_6)$ ,  $NHSO_2(\text{cicloalquilo } C_3-C_7)$  y  $NR^9R^{10}$ ;

cada  $R^8$  y  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo  $C_1-C_{10}$  y cicloalquilo  $C_3-C_7$ ; o  $R^8$  y  $R^9$ , considerados conjuntamente, forman un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, S y O;



5 cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, halógeno, OH, CN,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  $C(=O)$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $C(=O)$ (cicloalquilo  $C_3-C_7$ ),  $C(=O)NR^8R^9$ ,  $C(=O)OR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $C(=O)N(R^8)SO_2R^9$ ,  $C(=O)N(R^8)SO_2N(R^8R^9)$ ,  $NR^8R^9$ ,  $NR^8C(=O)OR^9$ ,  $OC(=O)R^8$ , O-bencilo,  $NR^8SO_2R^9$ ,  $SO_2NR^8R^9$ ,  $SO_2R^8$ ,  $OC(=O)NR^8R^9$ ,  $OC(=O)NR^8R^{12}$ ,  $N(R^8)C(=O)N(R^8R^9)$ ,  $R^{11}$ ,  $N(R^8)C(=O)OR^{12}$ ,  $OR^{11}$ ,  $C(=O)R^{11}$  y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

$R^{11}$  es fenilo, piridinilo o pirazolilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por  $CF_3$ ,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$  y halógeno;

10  $R^{12}$  es alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_7$ ; cada uno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por  $CF_3$ ,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$  y halógeno;

cada Z es independientemente C o N, siempre que al menos dos Z sean C;

Q y V representan cada uno independientemente  $C=O$ ,  $SO_2$  o  $CR^{20}R^{21}$ ;

p y s representan independientemente un número entero de 0 a 3, donde la suma de p y s debe ser como mínimo 2, y donde, si  $p = 0$  o  $s = 0$ , entonces el átomo de carbono marcado con \* está enlazado directamente con W;

15  $R^{20}$  y  $R^{21}$  se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_3$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$  y halógeno;

$R^{22}$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$  y halógeno;  $R^{22}$  está unido a un átomo Z que no sea N;

20 W se selecciona del grupo constituido por SO,  $SO_2$ , S, C, O y N, donde dicho C o N está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{23}$ ;

25  $R^{23}$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , (alquil  $C_1-C_6$ )- $R^{24}$ ,  $SO_2R^{24}$ ,  $SO_2N(R^{24})_2$ , arilo, heteroarilo,  $C(=O)OR^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $C(=O)R^{24}$ ,  $C(=O)N(R^{24})_2$ ,  $OC(=O)N(R^{24})_2$ ,  $P(=O)-(O-$ alquilo  $C_1-C_6)_2$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $NR^{25}C(=O)OR^{24}$ ,  $NR^{25}C(=O)N(R^{24})_2$ ,  $NR^{25}SO_2R^{24}$  y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde cualquiera de dichos alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, OH, CN,  $OCH_3$ ;

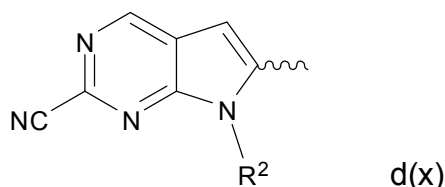
30  $R^{24}$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, OH, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  $C(=O)$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $C(=O)$ (cicloalquilo  $C_3-C_7$ ), arilo, heteroarilo, bencilo y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde cualquiera de dichos alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  $C(=O)$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $C(=O)$ (cicloalquilo  $C_3-C_7$ ), arilo, heteroarilo, bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno,  $CF_3$ , OH, CN,  $OCH_3$ ,  $OC(=O)CH_3$  y alquilo  $C_1-C_3$  sustituido con al menos un CN;

$R^{25}$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo  $C_1-C_3$ ;

arilo representa fenilo o naftalenilo;

35 heteroarilo representa un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por O, S y N; o un heterociclo aromático bicíclico de 8 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por O, S y N;

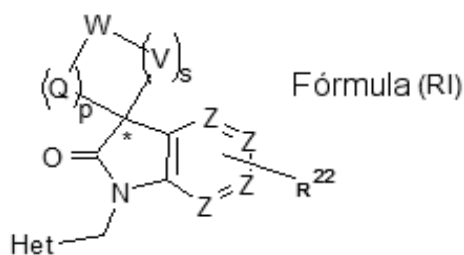
siempre que Het no presente una fórmula d(x)



40 con la condición de que, cuando Het sea de fórmula (a), entonces al menos uno de los sustituyentes  $R^{1a}$  sea halo o, cuando Het sea de fórmula (b), entonces al menos uno de los sustituyentes  $R^{1b}$  sea halo,

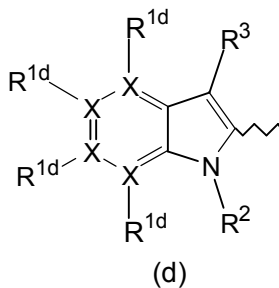
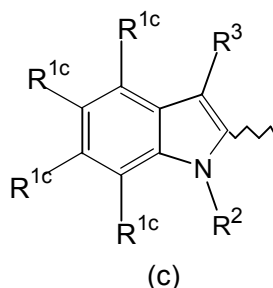
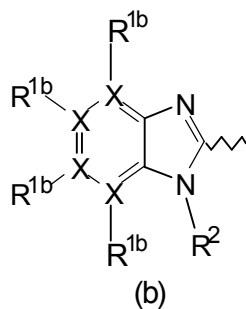
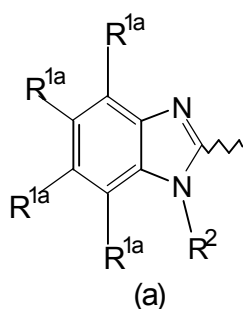
o uno de sus solvatos o sales de adición farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (RI):



o cualquiera de sus formas estereoisoméricas, donde:

**Het** es un heterociclo con cualquiera de las siguientes fórmulas (a), (b), (c), (d):



5

cada X es independientemente C o N; siempre que al menos dos X sean C;

cada uno de los grupos  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  o  $R^{1d}$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquiloxi  $C_1-C_6$ ,  $CF_3$  y  $OCF_3$ ;

$R^{1b}$  o  $R^{1d}$  estará ausente cuando el átomo X al cual está unido sea N;

10 cada  $R^2$  es  $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$ ;

m es un número entero de 2 a 6;

cada  $R^3$  es H, halógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

cada  $R^8$  y  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H y alquilo  $C_1-C_{10}$ ;

15 cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, halógeno, OH, CN,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  $C(=O)NR^8R^9$ ,  $C(=O)OR^8$  y  $SO_2R^8$ ;

cada Z es independientemente C o N, siempre que al menos dos Z sean C;

Q y V representan cada uno independientemente  $CR^{20}R^{21}$ ;

p y s representan independientemente un número entero de 0 a 3, donde la suma de p y s debe ser como mínimo 2, y donde, si  $p = 0$  o  $s = 0$ , entonces el átomo de carbono marcado con \* está enlazado directamente con W;

20  $R^{20}$  y  $R^{21}$  son hidrógeno;

$R^{22}$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$  y halógeno;

W se selecciona del grupo constituido por  $SO_2$ , C, O y N, donde dicho C o N está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{23}$ ;

5  $R^{23}$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- $R^{24}$ ,  $SO_2R^{24}$ ,  $SO_2N(R^{24})_2$ , arilo, heteroarilo, C(=O)OR<sup>24</sup>, OR<sup>24</sup>, C(=O)R<sup>24</sup>, C(=O)N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, OC(=O)N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, P(=O)-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>25</sup>C(=O)OR<sup>24</sup>, NR<sup>25</sup>C(=O)N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>25</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup> y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde cualquiera de dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, OH, CN, OCH<sub>3</sub>;

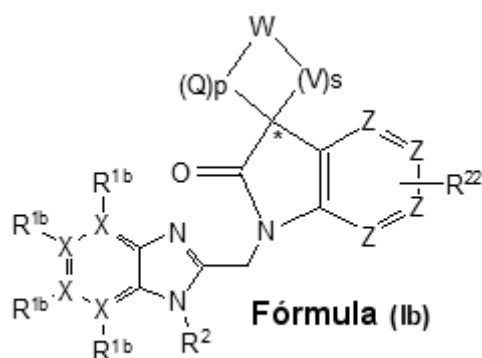
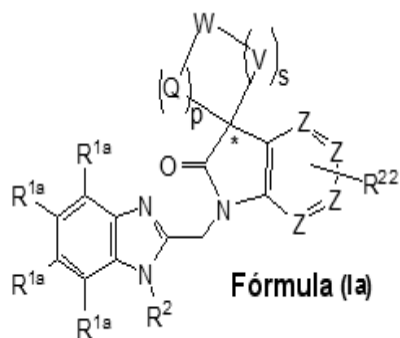
10  $R^{24}$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, OH, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(=O)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, bencilo y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde cualquiera de dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(=O)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, CF<sub>3</sub>, OH, CN, OCH<sub>3</sub>, OC(=O)CH<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con al menos un CN;

$R^{25}$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

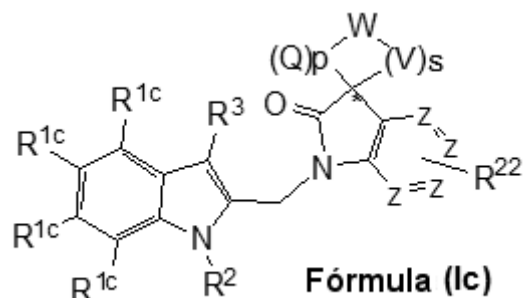
arilo representa fenilo o naftalenilo;

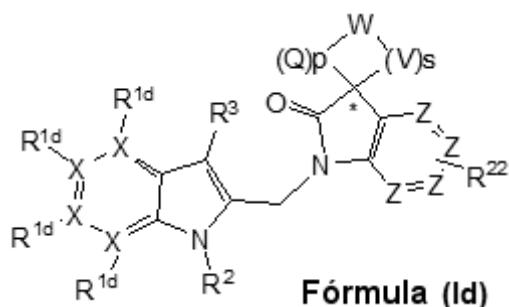
15 heteroarilo es furanilo, tioenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinoxalinilo o bencimidazolilo; o uno de sus solvatos o sales de adición farmacéuticamente aceptables.

Las realizaciones de los compuestos RI de acuerdo con la presente invención se representan con la fórmula Ia, Ib, Ic y Id, respectivamente.



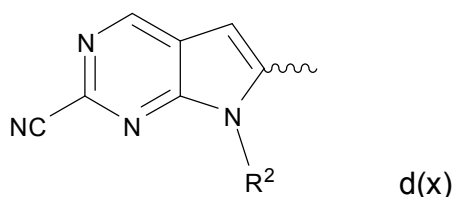
20





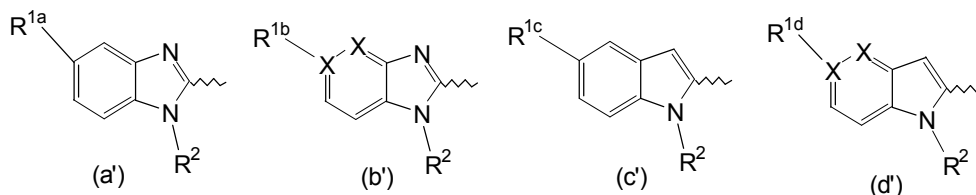
En una realización,  $R^{1d}$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , alquiloxi  $C_1-C_6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $CO(R^7)$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2OH$ ,  $C(=NOH)NH_2$ ,  $C(=NOCH_3)NH_2$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $CF_3$  y  $OCF_3$ .

- 5 Preferentemente, en cualquiera de las realizaciones definidas en la presente, Het no presenta una fórmula d(x)



donde  $R^2$  es como se define en la presente en cualquiera de las realizaciones.

En otra realización, Het se representa con la fórmula (a'), (b'), (c') o (d'):



- 10 donde al menos un átomo X es N. Más preferentemente, para la Fórmula (b') y (d'), solo un átomo X es N.

$R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  o  $R^{1d}$  se seleccionan independientemente del grupo constituido por H y halógeno, más preferentemente entre cloro, bromo y fluro. De la forma más preferida, es cloro.

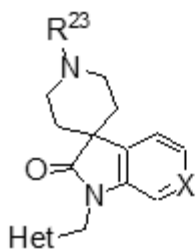
Los compuestos de acuerdo con la presente invención contienen un radical  $R^2$  que es  $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$  y donde m es un número entero de 0 a 6, de 1 a 4, o que es 3 o 4.

- 15 Preferentemente, cada  $R^8$  y  $R^9$  se selecciona independientemente entre H o alquilo  $C_1-C_6$ . En una realización particular,  $R^2$  es (alquil  $C_1-C_6$ )- $R^{10}$ . En una subrealización,  $R^2$  es (alquil  $C_3-C_4$ )- $R^{10}$ .

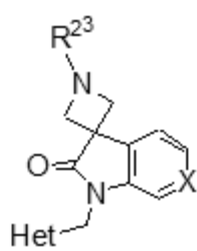
- 20 Cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, halógeno, OH, CN,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  $C(=O)$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $C(=O)$ (cicloalquilo  $C_3-C_7$ ),  $C(=O)NR^8R^9$ ,  $C(=O)OR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $C(=O)N(R^8)SO_2R^9$ ,  $C(=O)N(R^8)SO_2N(R^8R^9)$ ,  $NR^8R^9$ ,  $NR^8C(=O)OR^9$ ,  $OC(=O)R^8$ , O-bencilo,  $NR^8SO_2R^9$ ,  $SO_2NR^8R^9$ ,  $SO_2R^8$ ,  $OC(=O)NR^8R^9$ ,  $OC(=O)NR^8R^{12}$ ,  $N(R^8)C(=O)N(R^8R^9)$ ,  $R^{11}$ ,  $N(R^8)C(=O)OR^{12}$ ,  $OR^{11}$ ,  $C(=O)R^{11}$  y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.

En una realización específica,  $R^{10}$  se selecciona del grupo constituido por alquilo  $C_1-C_3$ , H, OH, CN, F,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $SO_2$ -(alquilo  $C_1-C_3$ ),  $SO_2$ (cicloalquilo  $C_3-C_6$ ).

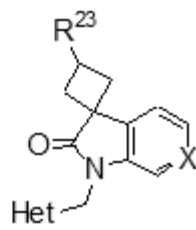
- 25 Una realización particular de la invención se refiere a compuestos que presentan la Fórmula RII, RIII, RIV, RV, RVI o RVII;



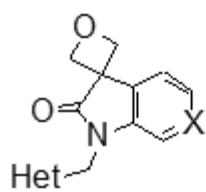
Fórmula RII



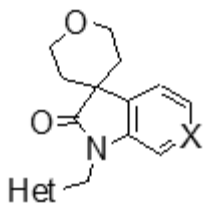
Fórmula RIII



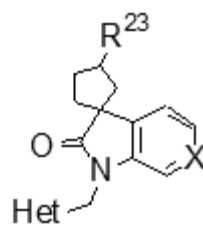
Fórmula RIV



Fórmula RV



Fórmula RVI



Fórmula RVII

o cualquiera de sus formas estereoisoméricas, donde Het, X y R<sup>23</sup> se definen como en cualquiera de las realizaciones descritas.

- 5 En otra realización de los compuestos de Fórmula RI, RII, RIII, RIV, RV o RVI, R<sup>23</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-R<sup>24</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>, O-R<sup>24</sup>, fenilo, piridinilo, pirimidilo, pirazolilo, C(=O)OR<sup>24</sup>, C(=O)R<sup>24</sup>, donde cualquiera de dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, piridinilo, pirimidilo, pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: OCH<sub>3</sub>, halógeno, OH y CN.

#### Esquemas sintéticos generales

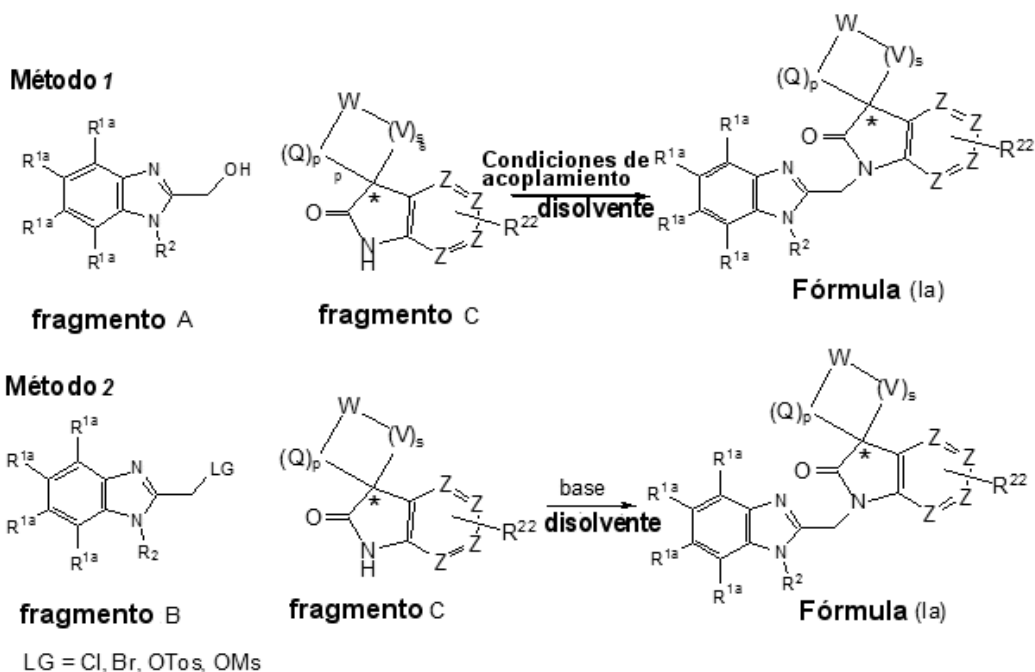
- 10 Los compuestos de fórmula RI, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción que se describen en la presente a continuación, utilizando métodos sintéticos conocidos en el campo de la química orgánica o modificaciones y derivatizaciones con las cuales estarán familiarizados los expertos en la técnica. Los materiales de partida utilizados en la presente se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar mediante métodos rutinarios conocidos en la técnica tales como los métodos descritos en libros de referencia estándar. Los métodos preferidos incluyen, sin carácter limitante, los que se describen a continuación.

15 Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos reactivos o sensibles en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, 1999, que se incorpora a la presente por referencia.

- 20 A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes en los esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se consiguen mediante procedimientos estándar, los cuales son conocidos por los químicos expertos.

- 25 Los siguientes esquemas son ilustrativos de los procesos para preparar los compuestos de fórmula RI. En los esquemas a continuación, se utilizan números romanos, que incluyen los números romanos de I a **XXVIII**, por comodidad para designar las fórmulas de los esquemas.

Los compuestos de fórmula (**Ia**) se pueden sintetizar, por ejemplo, utilizando uno de los métodos que se muestran en el Esquema 1. En general, se acopla un fragmento A o B con un fragmento C, lo cual da como resultado los derivados de fórmula (**Ia**).

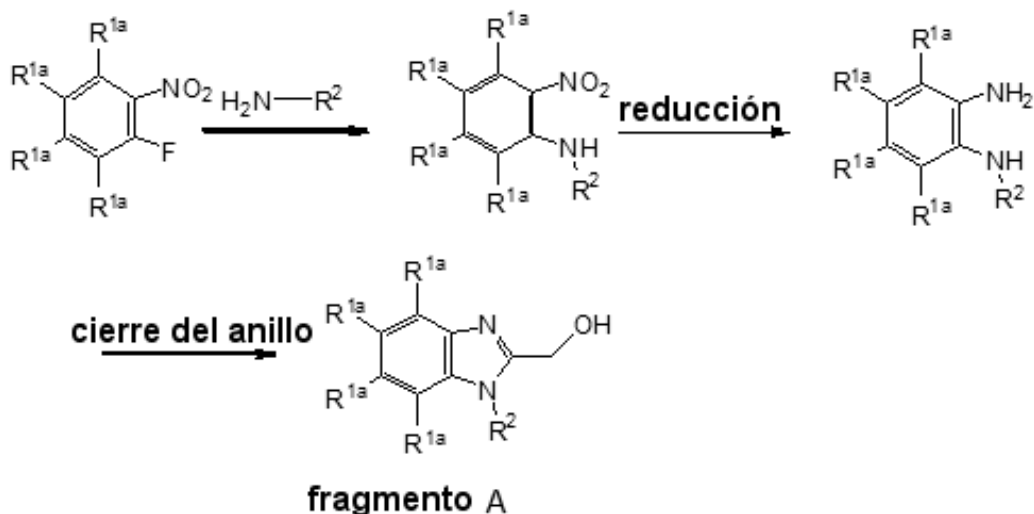


Esquema 1. Síntesis general de los compuestos de fórmula (Ia)

Para el método 1, un ejemplo de "condiciones de acoplamiento" adecuadas para hacer reaccionar un fragmento A con un fragmento C con el fin de formar compuestos del tipo de la fórmula (Ia) es una reacción de Mitsunobu. Un disolvente adecuado para este tipo de reacción es THF (tetrahidrofurano).

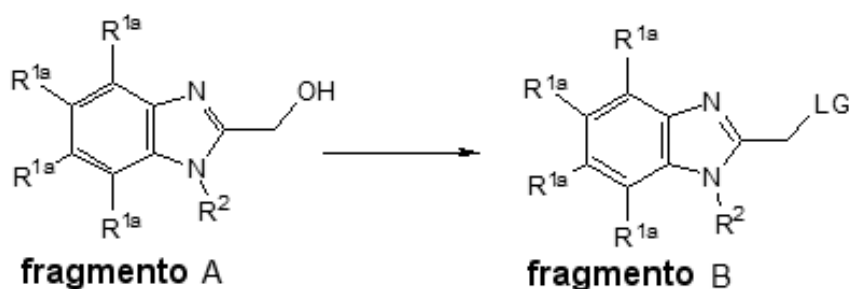
Como alternativa (sin carácter limitante), un compuesto del tipo del fragmento B, donde LG es un grupo saliente, tal como haluro, preferentemente cloro, o sulfonato, se puede hacer reaccionar con un compuesto del tipo del fragmento C mediante una reacción de acoplamiento mediada por una base (Método 2). Posibles bases para llevar a cabo esta reacción (sin carácter limitante) son  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ , trietilamina e hidruro sódico. Un disolvente adecuado (sin carácter limitante) para este tipo de acoplamiento mediado por una base es DMF (dimetilformamida) o THF (tetrahidrofurano).

Los compuestos del tipo del fragmento A se pueden preparar generalmente como se muestra en el esquema 2.



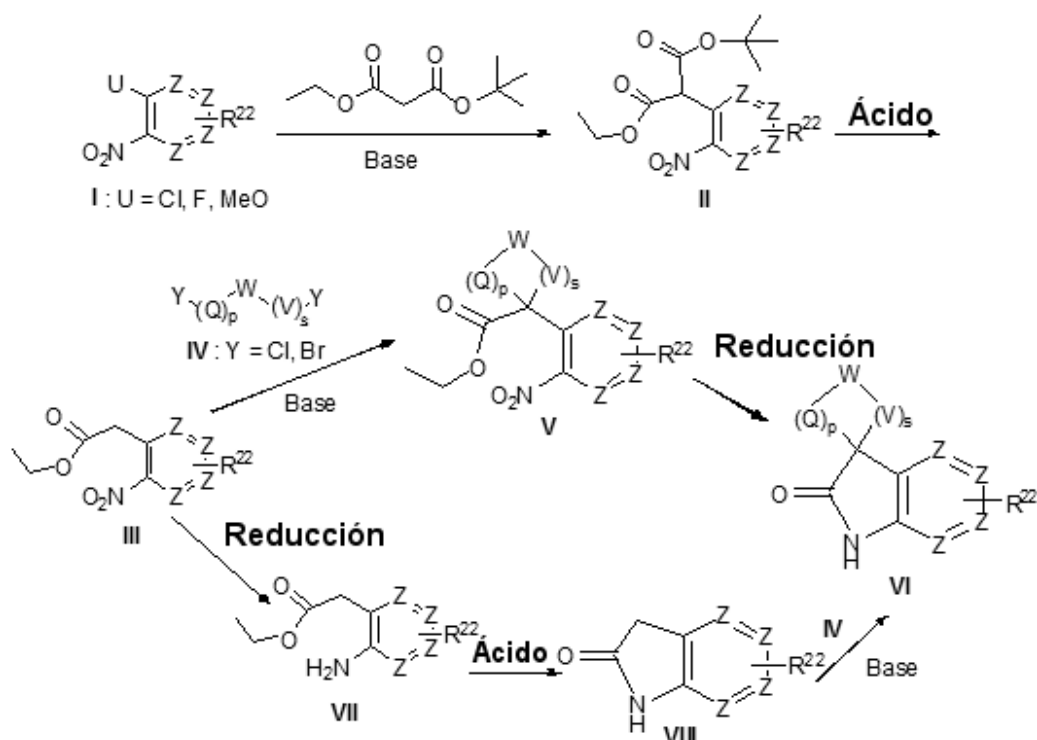
Esquema 2. Síntesis general de los compuestos del tipo del fragmento A

En general, los compuestos del tipo del fragmento B se pueden preparar a partir de los compuestos del tipo del fragmento A mediante una reacción con reactivos tales como (sin carácter limitante)  $SOCl_2$ ,  $PBr_3$ ,  $p$ -TsCl,  $MsCl$ .



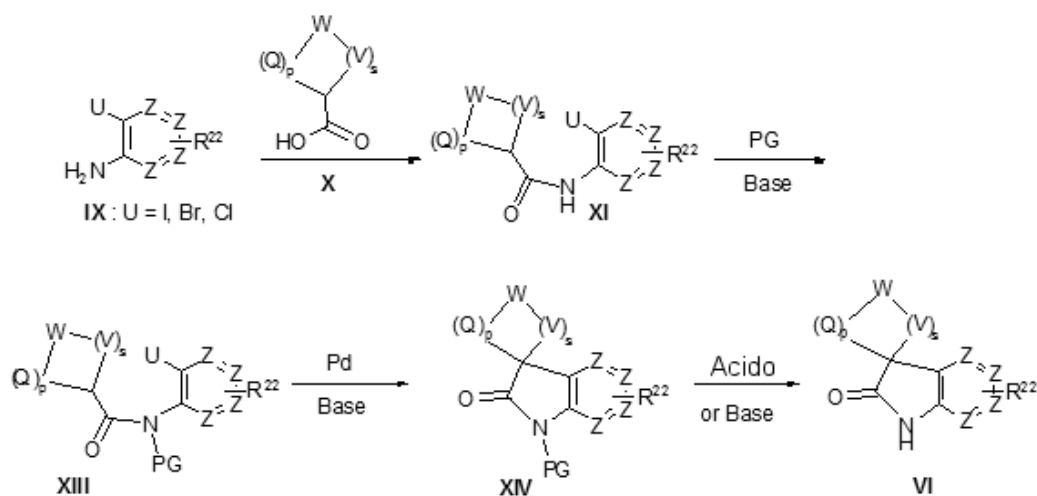
Esquema 3. Síntesis general de los compuestos del tipo del fragmento B

Los intermedios del tipo del fragmento C de fórmula (VI) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 4.



5 Esquema 4. Síntesis general de los compuestos del tipo del fragmento C (VI)

La síntesis de derivados espiro-2-oxo-indólicos y derivados espiro-2-oxo-azaindólicos se muestra en el esquema 4. Los intermedios de fórmula VI se pueden sintetizar utilizando el procedimiento que se muestra en el esquema 4. El desplazamiento de (U), que es un haluro, preferentemente flúor, o un grupo alquiloxi, preferentemente metoxi, de la nitropiridina o el nitroarilo de fórmula I con malonato de etilo y *tert*-butilo, en un disolvente adecuado tal como THF o DMF, en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio, proporciona un intermedio de fórmula (II). El tratamiento del intermedio II con un ácido, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico anhidro, proporciona el intermedio III. Este último se puede transformar en el intermedio V mediante una condensación con un compuesto bishalogenado IV, preferentemente bromo, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio y similares, en un disolvente adecuado tal como DMF, THF o similares. La reducción del grupo nitro del intermedio V, cuando se lleva a cabo de modo estequiométrico utilizando hierro en presencia de cloruro de amonio o cloruro de estaño, en presencia de ácido clorhídrico concentrado, proporciona directamente el compuesto VI. Como alternativa, el intermedio de fórmula III se puede reducir en primer lugar de modo catalítico utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio o platino, en un disolvente adecuado tal como metanol, para obtener el intermedio VII. Este último se puede transformar en el intermedio VIII en condiciones ácidas utilizando ácido clorhídrico o un ácido similar en disolventes adecuados tales como alcoholes, por ejemplo, isopropanol. La condensación del intermedio VIII con un compuesto bishalogenado IV, preferentemente cloro o bromo, se lleva a cabo en presencia de una base inorgánica adecuada tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio o similares, en un disolvente adecuado tal como DMF, THF o similares, o utilizando una base orgánica tal como hexametildisilazida de sodio (NaHMDS) o bases de tipo alquil-litio, p. ej., nBuLi, en un disolvente adecuado tal como THF o éter, para obtener el intermedio VI.



Esquema 5. Síntesis general de los compuestos del tipo del fragmento C (VI)

Como alternativa, los compuestos de fórmula **VI** se pueden preparar, sin carácter limitante, mediante los procedimientos generales ilustrados en el esquema 5.

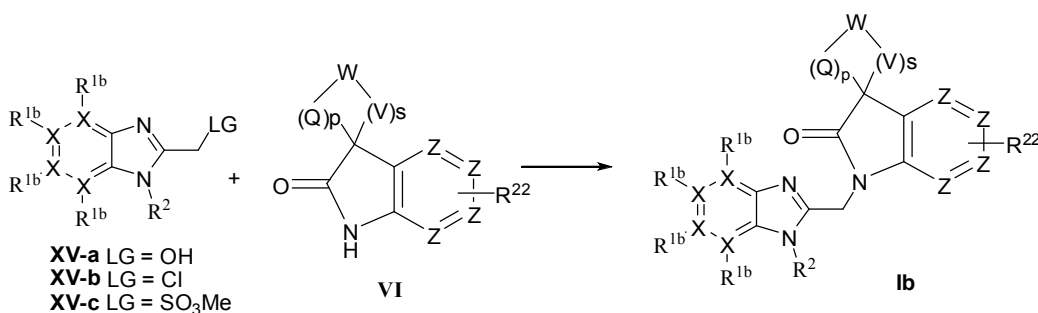
- 5 El material de partida **IX** se puede adquirir de proveedores comerciales o se puede preparar utilizando procedimientos conocidos en la técnica. El ácido **X** se puede activar como la amida de Weinreb utilizando procedimientos estándar de acoplamiento de péptidos, p. ej., EDCI/HOBT, HATU, DCC, etc. Una vez que el ácido está activado como el éster o la amida de Weinreb, se puede añadir la anilina **IX** para convertirlo en el intermedio **XI**.

- 10 La reacción del intermedio **XI** con PG, donde PG es un grupo protector tal como *para*-metoxibencilo, bencilo, *tert*-butoxicarbonilo, mesilo o tosililo, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio o hidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como DMF o THF, proporciona el intermedio **XIII**. El intermedio **XIV** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Lee, S. y J. F. Hartwig (2001). *J. Org. Chem.* 66(10): 3402-3415. El desplazamiento de (U), que es un halo, preferentemente bromo, utilizando acetato de paladio (II) como catalizador en presencia de una base tal como *tert*-butóxido de potasio y un ligando tal como triciclohexilfosfeno, en un disolvente tal como 1,4-dioxano, proporciona el intermedio **XIV**. La eliminación del grupo protector en el intermedio **XIV** se puede llevar a cabo utilizando las condiciones descritas en Green y Wurts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, 3.<sup>a</sup> edición, para obtener el intermedio **VI**.

El esquema 6 ilustra un método para preparar compuestos de fórmula **Ib**, donde R<sup>1b</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>22</sup>, Q, V, W, X y Z se definen como se ha indicado anteriormente.

- 20 Haciendo referencia al esquema 6, un compuesto de fórmula **Ib** se puede sintetizar acoplando las 2-hidroximetilimidazopiridinas **XV-a** con un oxoindol espiránico u oxoazaindol espiránico **VI** mediante un método conocido en la técnica tal como una reacción de Mitsunobu, que emplea, por ejemplo, azadiisopropildicarboxilato y trifetilfosfina en un disolvente adecuado tal como DMF o THF. Como alternativa, un compuesto de fórmula **Ib** se puede preparar mediante el desplazamiento de (LG), donde (LG) es un grupo saliente, el cual es un haluro, preferentemente cloro en **XV-b**, o un sulfonato tal como el mesilato **XV-c**, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como DMF o THF.

Esquema 6

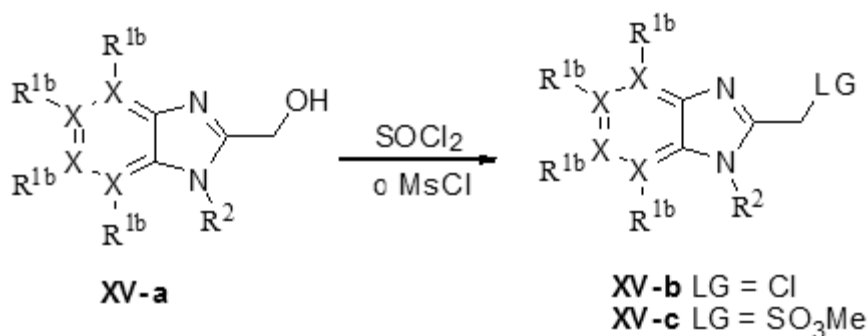


Preparación del compuesto **XV-b** y **XV-c**



El tratamiento del alcohol **XV-a** con cloruro de tionilo proporciona 2-clorometilimidazopiridinas **XV-b**. Como alternativa, el alcohol **XV-a** se puede transformar en el intermedio **XV-c** mediante una reacción con cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano (esquema 7).

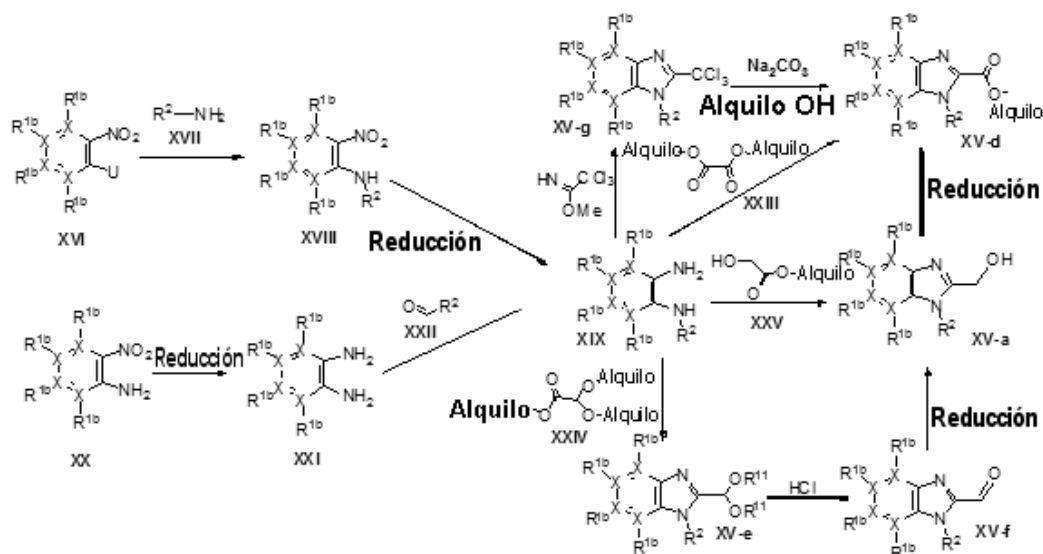
## 5 Esquema 7

Preparación del compuesto **XV-a**

Los compuestos de fórmula **XV-a** o bien se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar, sin carácter limitante, mediante procedimientos generales ilustrados en el esquema 8, donde  $R^{1b}$ ,  $R^2$  y X se definen como se ha indicado anteriormente. Haciendo referencia al esquema 8 a continuación, los haloheteroarilos **XVI**, donde (U) es un haluro, preferentemente flúor, se pueden tratar con aminas primarias de fórmula **XVII** en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio y similares, en un disolvente adecuado tal como etanol o diclorometano, a una temperatura de reacción comprendida entre temperatura ambiente y 100 °C, para obtener los compuestos de fórmula **XVIII**. La hidrogenación del grupo nitro empleando condiciones de uso común tales como Pd/C u otro catalizador, con hidrógeno o Fe/EtOH/CaCl<sub>2</sub>, puede proporcionar la diamina de fórmula **XIX**. Como alternativa, la hidrogenación del grupo nitro del compuesto **XX** empleando condiciones de uso común tales como Pd/C u otro catalizador, con atmósfera de hidrógeno o Fe/EtOH/CaCl<sub>2</sub>, proporciona la diamina de fórmula **XXI**. Esta se puede tratar con los aldehídos de fórmula **XXII** en presencia de agentes reductores adecuados tales como NaBH(OAc)<sub>3</sub> o Na(CN)BH<sub>3</sub>, en disolventes tales como cloruro de metileno, DMF o THF, a temperatura ambiente para obtener los compuestos de fórmula **XIX**. El anillo de imidazol se puede formar tratando las diaminas **XIX** con ácido glicólico o un éster tal como **XXV** en condiciones ácidas fuertes, tales como ácido clorhídrico acuoso, a una temperatura elevada tal como reflujo, para proporcionar los alcoholes de fórmula **XV-a**.

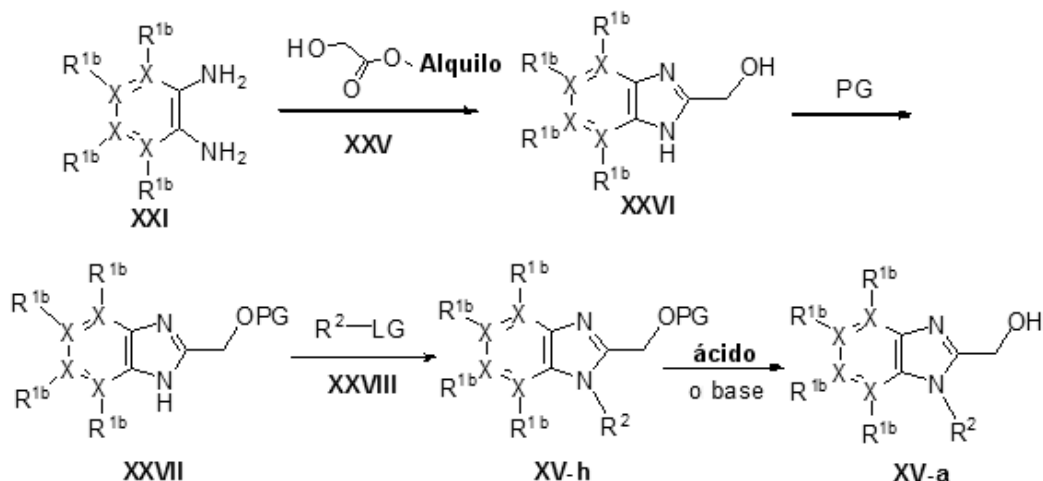
Como alternativa, las diaminas **XIX** se pueden condensar con un dialcoxiacetato de fórmula **XXIV**, en presencia de ácido acético, en un disolvente adecuado tal como metanol, para obtener el acetal **XV-e**. El acetal de los compuestos **XV-e** se puede eliminar con ácidos tales como ácido clorhídrico, para obtener los aldehídos de fórmula **XV-f**. Los aldehídos resultantes de fórmula **XV-f** se pueden reducir a alcoholes utilizando un agente reductor adecuado tal como NaBH<sub>4</sub> o LiAlH<sub>4</sub>, en un disolvente adecuado tal como etanol o THF para obtener los alcoholes deseados de fórmula **XV-a**. Además, las diaminas **XIX** se pueden ciclar con un oxalato de dialquilo de fórmula **XXIII** en un disolvente adecuado tal como etanol a una temperatura elevada con o sin calentamiento de microondas para producir los imidazoles de fórmula **XV-d**. Como alternativa, los compuestos de fórmula **XV-d** se pueden preparar en una síntesis de dos pasos a partir de las diaminas **XIX**. En primer lugar, se puede hacer reaccionar la diamina **XIX** con un trihaloacetimidato de alquilo, preferentemente 2,2,2-tricloroacetimidato de metilo, en un medio ácido, preferentemente ácido acético, a una temperatura comprendida entre 25 y 50 °C para obtener el compuesto de fórmula **XV-g**. En segundo lugar, una reacción de los compuestos de fórmula **XV-g** con el carbonato de un metal, preferentemente carbonato de sodio, en un disolvente adecuado tal como metanol, proporciona los compuestos de fórmula **XV-d**. Los compuestos **XV-d** se pueden reducir posteriormente a los alcoholes deseados de fórmula **XV-a** utilizando un agente reductor adecuado tal como NaBH<sub>4</sub> o LiAlH<sub>4</sub> en un disolvente adecuado tal como etanol o THF.

Esquema 8



En el esquema 9 se muestra una ruta alternativa para preparar los compuestos de tipo **XV-a**. La diamina **XIX** se puede acoplar en primer lugar con un ácido alquilglicólico o un éster tal como **XXV** en condiciones ácidas fuertes, tales como ácido clorhídrico acuoso, a una temperatura elevada tal como reflujo, para proporcionar los alcoholes de fórmula **XXVI**. Este alcohol se puede proteger con un PG, donde PG es un grupo protector tal como, sin carácter limitante, un tritilo, lo cual da como resultado, por consiguiente, los compuestos **XXVII**. Un disolvente adecuado para este tipo de reacciones puede ser, sin carácter limitante, diclorometano. El tratamiento del compuesto **XXVII** con el compuesto **XXVIII**, donde LG es un grupo saliente tal como haluro, preferentemente bromo, o sulfonato, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como DMF o THF, proporciona el compuesto **XV-h**. La eliminación del PG en el compuesto **XV-h** se puede llevar a cabo en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente tal como, sin carácter limitante, dioxano, para proporcionar el compuesto **XV-a**.

Esquema 9

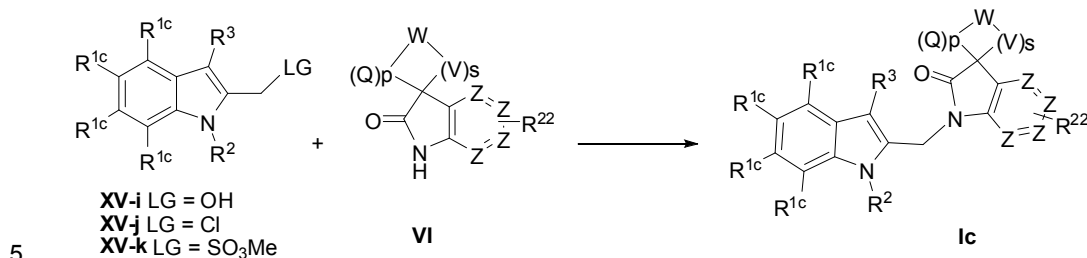


Los compuestos de fórmula **Ic**, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción que se describen a continuación en la presente. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes en los esquemas se definen como anteriormente. El aislamiento y la purificación de los productos se consiguen mediante procedimientos estándar, los cuales son conocidos por los químicos expertos.

Haciendo referencia al esquema 10, un compuesto de fórmula **Ic**, donde  $R^{1c}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{22}$ , Q, V, W y Z son como se han definido anteriormente, se puede sintetizar acoplando 2-hidroxi metilenoindol (**XV-i**) con (**VI**) mediante un método conocido en la técnica tal como una reacción de Mitsunobu, que emplea azadiisopropildicarboxilato y trifetilfosfina en un disolvente adecuado tal como DMF o THF. Como alternativa, un compuesto de fórmula **Ic** se puede preparar

mediante el desplazamiento de LG (grupo saliente), el cual es un haluro, preferentemente cloro (**XV-j**), o un sulfonato tal como un mesitato (**XV-k**), en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como DMF o THF.

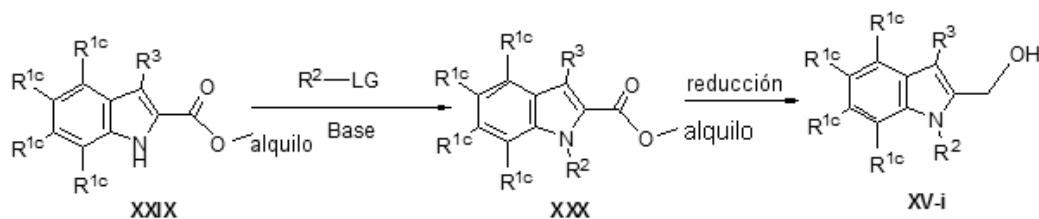
Esquema 10



Preparación del compuesto **XV-i**

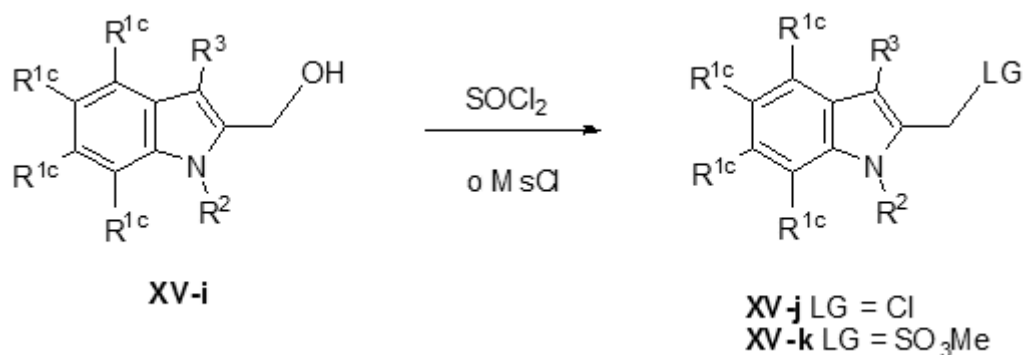
10 Los materiales de partida **XXIX** utilizados en esta invención se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden sintetizar, sin carácter limitante, mediante métodos conocidos en la técnica tales como la síntesis de Reissert o la síntesis de Fischer; la reacción de tales indoles con R<sup>2</sup>-LG, donde LG es un grupo saliente tal como haluro, preferentemente bromo, o sulfonato, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como DMF o THF, proporciona el compuesto **XXX** (esquema 11). La conversión del éster alquílico del compuesto **XXX** en el alcohol **XV-i** se puede llevar a cabo con un hidruro metálico tal como hidruro de aluminio y litio o borohidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como THF, metanol o etanol.

15 Esquema 11

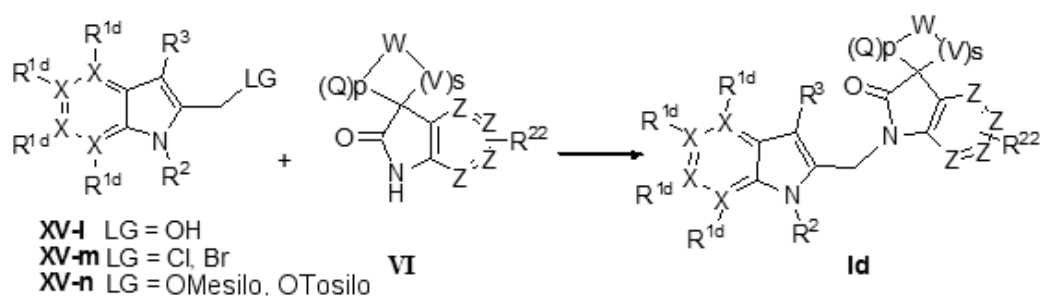


20 El tratamiento del alcohol **XV-i** con cloruro de tionilo proporciona el 2-clorometilindol **XV-j**. Como alternativa, el alcohol **XV-i** se puede transformar en el intermedio **XV-k** mediante una reacción con cloruro de metanosulfonilo, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiltilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano (esquema 12).

Esquema 12



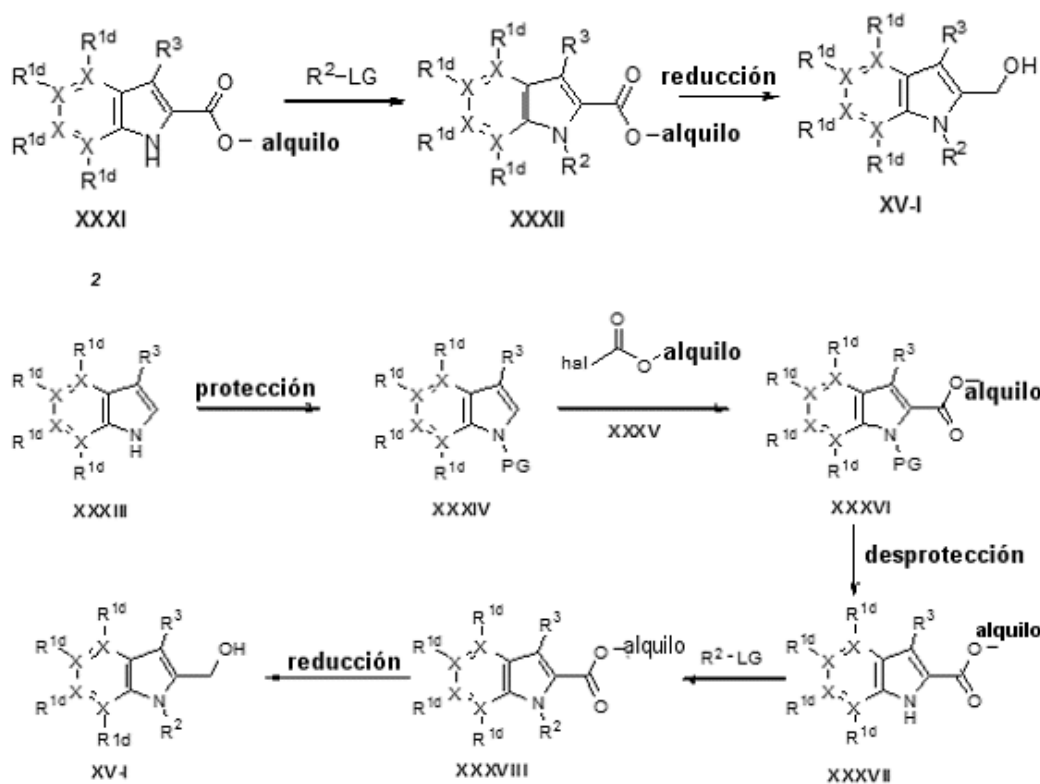
El esquema 13 ilustra un método para preparar compuestos de fórmula (**Id**), donde R<sup>1d</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>22</sup>, Q, V, W, X y Z se definen como se ha indicado anteriormente.



Esquema 13: síntesis general de los compuestos de fórmula (Id)

Un compuesto de fórmula **Id** se puede sintetizar acoplado el 2-hidroxi metilenzaindol **XV-I** con un oxoindol espiránico u oxoazaindol espiránico **VI** mediante un método conocido en la técnica tal como una reacción de Mitsunobu, que emplea azadiisopropildicarbocilato (DIAD) y trifenilfosfina en un disolvente adecuado tal como DMF o THF. Como alternativa, los compuestos de fórmula **Id** se puede preparar mediante el desplazamiento de LG, donde LG es un grupo saliente, el cual es un haluro, preferentemente cloro en **XV-m**, o un sulfonato tal como el mesilato **XV-n**, en presencia de una base tal como, sin carácter limitante, hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como DMF o THF.

**Método 1**

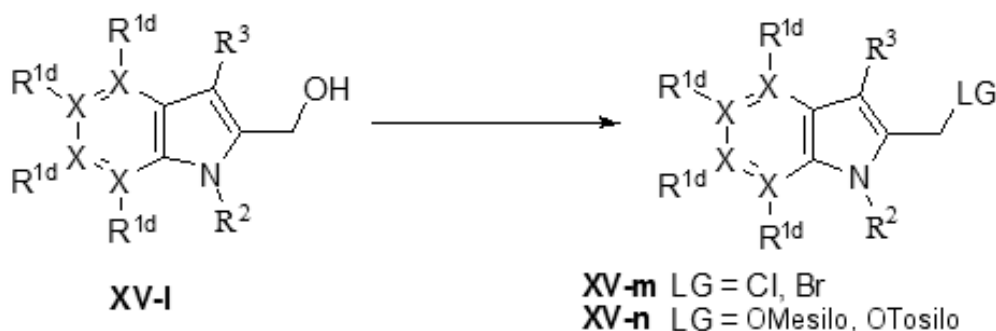


Esquema 14: síntesis general de los compuestos de tipo **XV-I**

El compuesto **XV-I** se prepara de acuerdo con los métodos que se muestran en el esquema 14.

Los materiales de partida **XXXI** utilizados en esta invención, de acuerdo con el método 1, se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden sintetizar, sin carácter limitante, mediante métodos conocidos en la técnica tales como la síntesis de Reissert o la síntesis de Fischer. La reacción de un compuesto de este tipo con  $R^2-LG$ , donde LG es un grupo saliente tal como haluro, preferentemente bromo, o sulfonato, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como DMF o THF, proporciona el compuesto **XXXII**. La conversión del éster alquílico del compuesto **XXXII** en el alcohol **XV-I** se puede llevar a cabo con un hidruro metálico tal como hidruro de aluminio y litio o borohidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como THF o metanol.

Como alternativa, un compuesto de tipo **XV-I** también se puede sintetizar como se muestra en el método 2 del esquema 14. El material de partida **XXXIII**, el cual se puede adquirir de proveedores comerciales, se protege con un PG, donde PG es un grupo protector tal como, sin carácter limitante, un tosilo, lo cual da como resultado, por consiguiente, el compuesto **XXXIV**. Un disolvente adecuado para este tipo de reacciones puede ser, sin carácter limitante, tolueno. La metalación del compuesto **XXXIV** seguida del tratamiento con el compuesto **XXXV**, donde el haluro es preferentemente cloro, en un disolvente adecuado tal como, sin carácter limitante, THF, proporciona el compuesto **XXXVI**. La eliminación del PG en el compuesto **XXXVI** se puede llevar a cabo en presencia de una base tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como THF y metanol, para obtener el indol **XXXVII**. La reacción de los indoles **XXXVII** con R<sup>2</sup>-LG, donde LG es un grupo saliente tal como un haluro, preferentemente bromo, o sulfonato, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como DMF o THF, proporciona el compuesto **XXXVIII**. La conversión del éster alquílico del compuesto **XXXVIII** en el alcohol **XV-I** se puede llevar a cabo con un hidruro metálico tal como hidruro de aluminio y litio o borohidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como THF o etanol.



Esquema 15: síntesis general de los compuestos de tipo **XV-m** y **XV-n**

El tratamiento del alcohol **XV-I** con reactivos tales como, sin carácter limitante, SOCl<sub>2</sub>, PBr<sub>3</sub>, *p*-TsCl, MsCl proporciona el 2-clorometilindol **XV-m** o compuestos tales como **XV-n**.

Los compuestos de Fórmula (RI) se pueden convertir en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de Fórmula (RI) con un peróxido orgánico o inorgánico adecuado. Los peróxidos inorgánicos adecuados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, p. ej., peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos adecuados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, p. ej., ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, p. ej., ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, p. ej., hidroperóxido de *t*-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej., etanol y similares, hidrocarburos, p. ej., tolueno, cetonas, p. ej., 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej., diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

Todos los materiales de partida se pueden obtener de proveedores comerciales o pueden ser preparados por los expertos en la técnica.

Las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los compuestos de Fórmula (RI) se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Los diastereómeros se pueden separar mediante métodos físicos tales como la cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, p. ej., la distribución contracorriente, la cromatografía líquida y similares. Los métodos físicos de separación adecuados que se pueden utilizar de forma beneficiosa son, por ejemplo, la cristalización selectiva y la cromatografía, p. ej., la cromatografía en columna.

Los compuestos de Fórmula (RI) preparados según los procesos descritos anteriormente en la presente son generalmente mezclas racémicas de enantiómeros, los cuales se pueden separar el uno del otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (RI) que sean suficientemente básicos o ácidos se pueden convertir en las formas salinas diastereoméricas correspondientes mediante la reacción con un ácido quiral adecuado o una base quiral adecuada, respectivamente. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante una cristalización fraccionada o selectiva y los enantiómeros se liberan de estas con álcali o ácido. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de Fórmula (RI) implica la cromatografía líquida, en particular la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se

desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos estereoespecíficos de preparación. En estos métodos, se emplearán convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (RI), según se especifica en la presente, o un compuesto de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de Fórmula (RI), según se especifica en la presente, y un portador farmacéuticamente aceptable. En este contexto, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para actuar de forma profiláctica contra una infección vírica, así como para estabilizar o reducir dicha infección vírica, y en particular una infección vírica provocada por el VSR, en sujetos infectados o sujetos que corren el riesgo de ser infectados. En otro aspecto más, esta invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica según se especifica en la presente, que comprende mezclar de forma íntima un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (RI), según se especifica en la presente, o de un compuesto de cualquiera de las realizaciones de los compuestos de Fórmula (RI), según se especifica en la presente.

10 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención o cualquier realización de estos se pueden formular en varias formas farmacéuticas con el fin de poderlos administrar. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica.

15 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo mezclándose de forma íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho portador una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Es deseable que estas composiciones farmacéuticas adopten una forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Se prefiere la administración oral. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en una forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a que su administración es sencilla, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en su mayor parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. También se incluyen preparados en forma sólida que están diseñados para convertirlos, poco antes de su uso, en preparados en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza, en proporciones minoritarias, siempre que estos aditivos no produzcan efectos perjudiciales significativos sobre la piel.

20 25 30 35 40 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por insuflación o inhalación oral mediante métodos y formulaciones empleadas en la técnica para la administración por esta vía. De este modo, en general los compuestos de la presente invención se pueden administrar a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco; se prefiere una solución. Cualquier sistema desarrollado para suministrar soluciones, suspensiones o polvos secos mediante insuflación o inhalación oral será adecuado para la administración de los compuestos de la presente.

45 De este modo, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica adaptada para la administración mediante insuflación o inhalación a través de la boca, que comprende un compuesto de Fórmula (RI) y un portador farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, los compuestos de la presente invención se administran mediante la inhalación de una solución en dosis nebulizadas o en forma de aerosol.

50 Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosis. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos recubiertos o ranurados), cápsulas, pastillas, supositorios, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de estos.

55 60 Los compuestos de Fórmula (RI) presentan propiedades antivíricas. Las infecciones víricas que se pueden tratar utilizando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen aquellas infecciones provocadas por orto- y paramixovirus y, en particular, por el virus sincitial respiratorio (VSR) humano y bovino. Además, una serie de compuestos de esta invención son activos contra cepas mutadas del VSR. Además, muchos de los compuestos de

esta invención presentan un perfil farmacocinético favorable y poseen propiedades atractivas en cuanto a la biodisponibilidad, que incluyen unos valores máximos, de semivida y AUC aceptables, y no presentan fenómenos desfavorables tales como una retención en el tejido y una activación rápida insuficientes.

5 La actividad antivírica *in vitro* contra el VSR de los compuestos de la presente se evaluó en un ensayo según se describe en la parte experimental de la descripción y también se puede demostrar con un ensayo de reducción del rendimiento vírico. La actividad antivírica *in vivo* contra el VSR de los compuestos de la presente se puede demostrar con un modelo de ensayo utilizando ratas algodóneras, según se describe en Wyde *et al.* (*Antiviral Research* (1998), 38, 31-42).

10 Debido a sus propiedades antivíricas, particularmente sus propiedades contra el VSR, los compuestos de Fórmula (RI) o cualquier realización de estos, así como sus tautómeros y formas estereoisoméricas, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos, son útiles en el tratamiento de individuos que experimentan una infección vírica, en particular una infección provocada por el VSR, y para la profilaxis de estas infecciones. En general, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de animales de sangre caliente infectados con virus, en particular el virus sincitial respiratorio.

15 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención o cualquier realización de estos se pueden utilizar como medicinas. Dicho uso como una medicina o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados con virus o a sujetos susceptibles de ser infectados con virus de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con la infección vírica, en particular la infección provocada por el VSR.

20 La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la presente o cualquier realización de estos en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones víricas, en particular la infección provocada por el VSR.

25 La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de Fórmula (RI) utilizado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, el alcance del trastorno y el estado físico general del paciente particular, así como también de otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como bien sabrán los expertos en la técnica. Además, es obvio que dicha cantidad diaria eficaz se puede reducir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescriba los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, los intervalos de la cantidad diaria eficaz que se han mencionado anteriormente son solamente orientativos.

30 También se puede utilizar como medicina la combinación de otro agente antivírico y un compuesto de Fórmula (RI). De este modo, la presente invención también se refiere a un producto que contiene (a) un compuesto de Fórmula (RI) y (b) otro compuesto antivírico, como un preparado combinado para el uso simultáneo, secuencial o por separado en un tratamiento antivírico. Los diferentes fármacos se pueden combinar en un único preparado junto con portadores farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con el interferón beta o el factor alfa de necrosis tumoral con el fin de tratar o prevenir infecciones provocadas por el VSR.

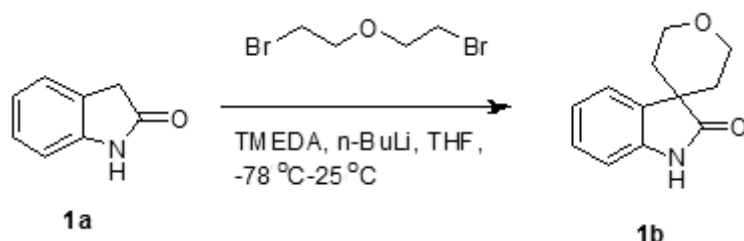
35 A continuación en la presente, se ilustrará la invención haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

### Parte experimental

#### Síntesis de intermedios

#### Intermedio 1b: síntesis de 2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona

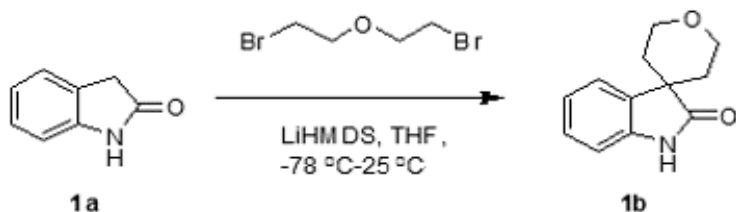
##### Método 1



45 Se añadió *n*-BuLi (108 ml, 216 mmol, 2 M en THF) a una solución de oxindol **1a** (número CAS: 59-48-3, 11 g, 82.6 mmol) a -78 °C en THF (1000 ml). Tras completar la adición, se añadió TMEDA (25 g, 214.76 mmol), manteniendo la temperatura interna < -70 °C. Después de 1 h a -78 °C, se añadió éter bis(2-bromometílico) (número CAS: 5414-19-7, 57.5 g, 247.8 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 48 h, la reacción se desactivó con H<sub>2</sub>O y la mezcla se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La solución acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se

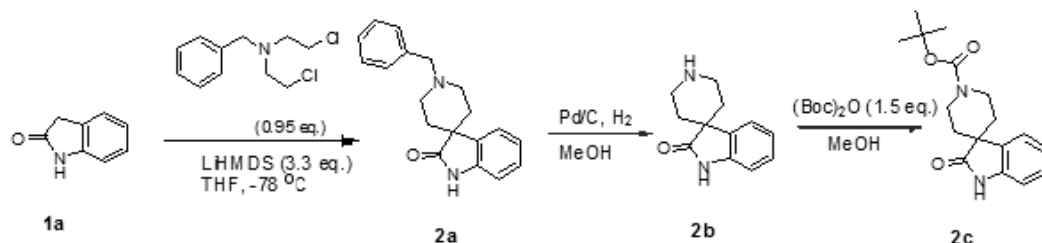
purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente desde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 100:0 hasta 97:3 para obtener un 8% de 2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona **1b**.

### Método 2



- 5 Se añadió el oxindol **1a** (número CAS: 59-48-3, 40 g, 264.659 mmol) a una solución de LiHMDS (800 ml, 800 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C. A continuación, se añadió éter bis(2-bromometílico) (número CAS: 5414-19-7, 61.378 g, 264.659 mmol), manteniendo la temperatura interna < -50 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se desactivó con H<sub>2</sub>O y la mezcla se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La solución acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1 para obtener 10.187 g (17%) de 2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona **1b**.

### Intermedio 2c: síntesis de 2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo



### 15 Paso 1

Se sintetizó 1'-bencilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona **2a** con un rendimiento de un 59% (52 g) siguiendo el método 2 utilizado para la síntesis de 2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona **1b**, utilizando *N,N*-bis(2-cloroetil)benzenometanamina (número CAS: 55-51-6, 70 g, 302 mmol) en lugar de éter bis(2-bromometílico).

### Paso 2

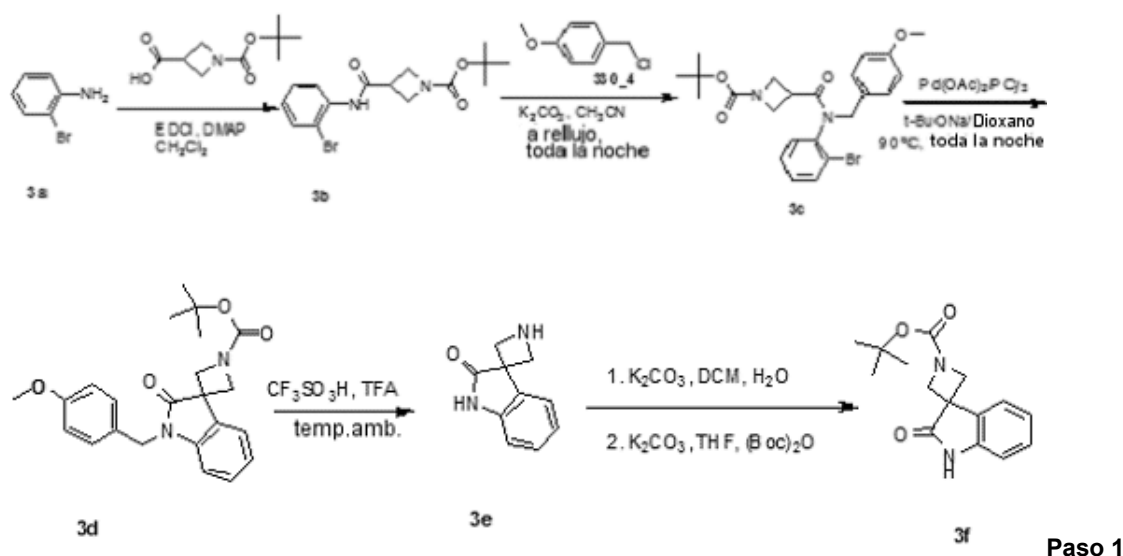
- 20 Una solución de 1'-bencilespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona **2a** (5 g, 17.10 mmol, 1 eq.) en metanol (100 ml) se hidrogenó a temp. amb. con Pd/C al 10% (0.18 g) como catalizador durante 15 h. El catalizador se separó por filtración y se evaporó el disolvente al vacío. A continuación, el residuo se recristalizó con DIPE/acetronitrilo para obtener 2.7 g (78% de rendimiento) de espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona **2b**.

### Paso 3

- 25 A una solución de espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona **2b** (2.73 g, 11.42 mmol, 1 eq.) en THF (100 ml), se añadieron Boc<sub>2</sub>O (2.74 g, 12.57 mmol) y trietilamina (2.38 ml, 17.135 mmol) a temp. amb. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se trató con una mezcla de agua y DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para obtener 2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo **2c** (4.02 g, rendimiento cuantitativo) como una espuma blanca. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 1.56 - 1.73 (m, 4 H) 3.55 - 3.79 (m, 4 H) 6.86 (dd, J=7.70, 0.40 Hz, 1 H) 6.95 (td, J=7.59, 1.10 Hz, 1 H) 7.19 (td, J=7.70, 1.10 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=6.80, 0.70 Hz, 1 H) 10.41 (s a, 1 H); m/z = 303.05 (M+H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 3f: síntesis de 2'-oxoespiro[azetidín-3,3'-indolin]-1-carboxilato de *tert*-butilo





A una solución agitada de 2-bromoanilina (150 g, 872 mmol, 1 eq.) y DMAP (138.5 g, 1133 mmol, 1.3 eq.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2500 ml), se añadió ácido N-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico (número CAS: 142253-55-2, 176 g, 872 mmol, 1 eq.) en una porción y a continuación se añadió EDCI (217 g, 1133 mmol, 1.3 eq.) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se lavó sucesivamente con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, agua, una solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y salmuera, y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtrar, se eliminó el disolvente al vacío para obtener 3-((2-bromofenil)carbamoil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo **3b** (328 g, 85% de rendimiento).

#### Paso 2

Una mezcla de 3-((2-bromofenil)carbamoil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo **3b** (307 g, 864 mmol, 1 eq.), cloruro de 4-metoxibencilo (203 g, 1296 mmol, 1.5 eq.) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (358 g, 2593 mmol, 3 eq.) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3000 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. A continuación, la solución se filtró y el sólido se lavó con  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1000 ml). El filtrado se concentró al vacío y el producto crudo se lavó con éter de petróleo/acetato de etilo (30:1) para obtener 3-((2-bromofenil)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo **3c** (380 g, 90% de rendimiento).

#### Paso 3

Se añadieron  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2.25 g, 10 mmol, 0.025 eq.) y  $\text{PCy}_3$  (2.8 g, 10 mmol, 0.025 eq.) a una solución de 3-((2-bromofenil)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo **3c** (190 g, 400 mmol, 1 eq.) y *t*-BuONa (57.6 g, 600 mmol, 1.5 eq.) en dioxano (960 ml) con atmósfera de  $\text{N}_2$ . La reacción se agitó a 90 °C durante toda la noche con atmósfera de  $\text{N}_2$ . A continuación, la solución se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y salmuera, y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se eliminó el disolvente al vacío para obtener 158 g (rendimiento cuantitativo) de 1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidín-3,3'-indolín]-1-carboxilato de *tert*-butilo **3d**.

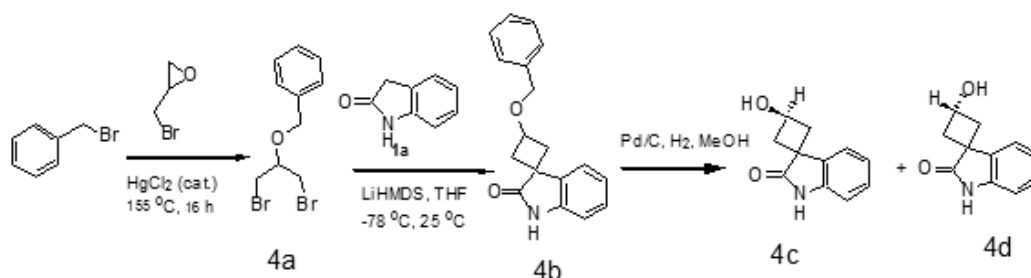
#### Paso 4

Se añadió  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  (119 ml, 1350 mmol, 3 eq.) a una mezcla de 1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidín-3,3'-indolín]-1-carboxilato de *tert*-butilo **3d** (178 g, 450 mmol, 1 eq. crudo) en TFA (750 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche a 25 °C. A continuación, se eliminó el disolvente al vacío y el residuo (78.4 g) se utilizó directamente en el siguiente paso.

#### Paso 5

Una solución de espiro[azetidín-3,3'-indolín]-2'-ona **3e** (78.4 g, 450 mmol, 1 eq. crudo) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1500 ml) se vertió sobre una mezcla de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (186.6 g, 1350 mmol, 3 eq.) en agua-hielo (1500 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3\*500 ml). La fase acuosa se diluyó en THF (1500 ml) y se añadió (Boc) $_2$ O (98.2 g, 450 mmol, 1 eq.). La solución se agitó durante toda la noche. A continuación, se añadieron gota a gota 500 ml de una solución de amoniaco en MeOH (7 M) a la solución anterior. El disolvente orgánico se evaporó al vacío. La solución acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (800 ml\*3), se lavó con salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se lavó con éter metil *t*-butílico para obtener el producto puro 2'-oxoespiro[azetidín-3,3'-indolín]-1-carboxilato de *tert*-butilo **3f** (44 g, 37% de rendimiento).

#### Intermedios 4c y 4d: síntesis de (3S) y (3R)-hidroxiespiro[ciclobutan-1,3'-indolín]-2'-ona

**Paso 1**

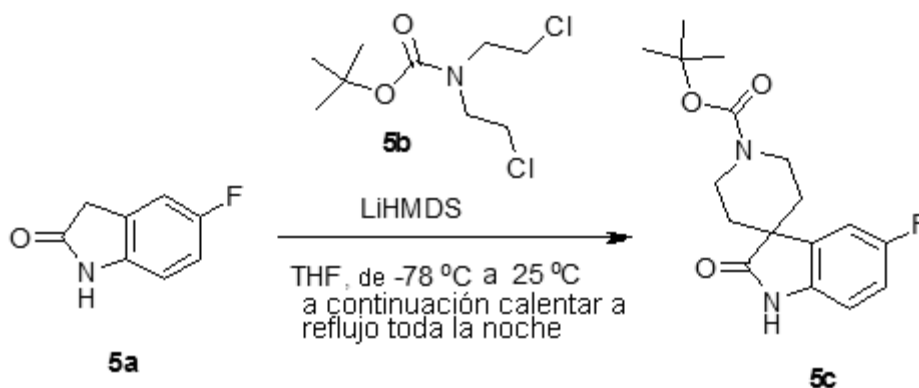
En un matraz dotado de un condensador, se calentó una mezcla constituida por bromuro de bencilo (62.43 g, 365.03 mmol, 1 eq.), 2-(bromometil)oxirano (50 g, 365.03 mmol, 1 eq.) y HgCl<sub>2</sub> (100 mg) con agitación a 155 °C durante 16 horas. El producto se aisló mediante destilación al vacío utilizando un condensador Vigreux de 30 cm (110-115, 0.5 mmHg) para proporcionar un líquido incoloro. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano) para obtener 65 g de (((1,3-dibromopropan-2-il)oxi)metil)benceno **4a**.

**Paso 2**

El oxindol **1a** (20 g, 150.210 mmol, 1 eq.) se disolvió en THF (400 ml) y HMPA (40 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C y a continuación se añadió *n*-BuLi (132.185 ml, 330.462 mmol, 2.2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió (((1,3-dibromopropan-2-il)oxi)metil)benceno **4a** (46.27 g, 150.210 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó sucesivamente a temperatura ambiente durante 14 horas, se desactivó con agua y se extrajo con diclorometano. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo 10:1). Se recolectaron las fracciones del producto y se evaporó el disolvente para obtener 15 g del producto deseado 3-(benciloxi)espiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona **4b**.

**Paso 3**

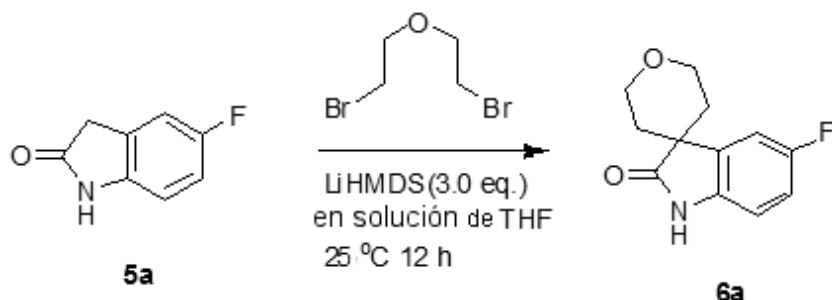
Una mezcla de 3-(benciloxi)espiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona **4b** (15 g, 53.699 mmol, 1 eq.) y Pd/C (1.5 g) en metanol (150 ml) se hidrogenó con una presión de 30 psi durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite, el cual se lavó varias veces con CH<sub>3</sub>OH. Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) para proporcionar la mezcla racémica de (3)-hidroxiespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona, cuyos enantiómeros **4c** y **4d** se separaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (condiciones de HPLC: columna: SYNERGI 250\*50 10 µm, tasa de flujo: 80 ml/min, fase móvil A: agua purificada (que contiene un 0.075% de TFA), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 5-30% (% de B)). Las fracciones deseadas se recolectaron, se evaporaron para eliminar el CH<sub>3</sub>CN al vacío y se volvieron alcalinas con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La solución acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se secaron, se filtraron y se evaporó el disolvente para obtener 4.59 g de (3S)-hidroxiespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona **4c** y 0.89 g de (3R)-hidroxiespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona **4d**.

**Intermedio 5c: síntesis de 5-fluoro-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo**

Se añadió 5-fluoroindolin-2-ona **5a** (35 g, 231.576 mmol, 1 eq.) a una solución de LiHMDS (700 ml, 700 mmol, 3 eq.) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a -78 °C y a continuación se añadió bis(2-cloroetil)carbamato de *tert*-butilo **5b** (56.075 g, 231.576 mmol, 1 eq.), manteniendo la temperatura interna < -50 °C. A continuación, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 2 horas y la reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se desactivó con H<sub>2</sub>O y se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La solución acuosa se extrajo con EtOAc y las fases

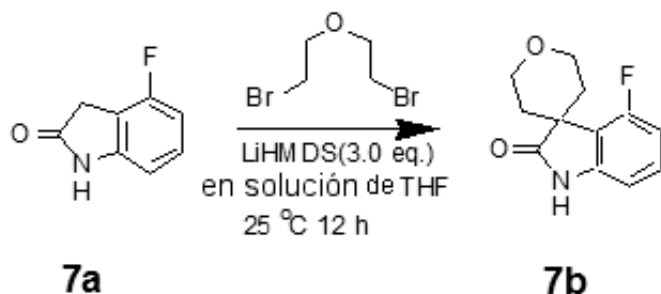
orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (condiciones de HPLC: columna: Synergi-10 μm, 250×50 mm de D.I., tasa de flujo: 80 ml/min, fase móvil A: agua purificada (que contiene un 0.1% de TFA), fase móvil B: acetonitrilo, gradiente: 35-65%(% de B)) para obtener 5.003 g (7% de rendimiento) de 5-fluoro-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo **5c**.

**Intermedio 6a: síntesis de 5-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona**



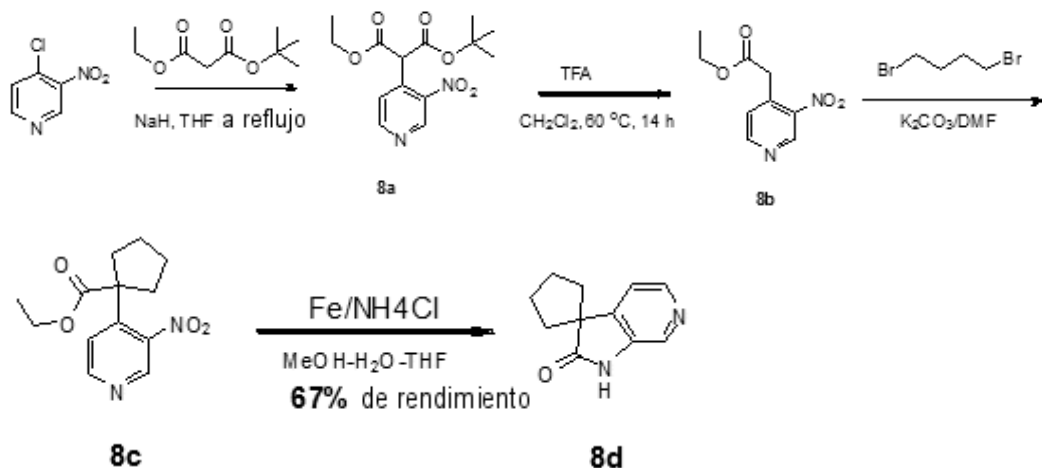
Se añadió 5-fluoroindolin-2-ona **5a** (30 g, 198.49 mmol, 1.0 eq.) a LiHMDS (1 M en THF, 595.48 ml, 595.48 mmol, 3.0 eq.) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos y se calentó hasta 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se añadió éter bis(2-bromometílico) (número CAS: 5414-19-7, 46.03 g, 198.49 mmol, 1.0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con agua para obtener 5-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona **6a** (12 g, 13% de rendimiento).

**Intermedio 7b: síntesis de 4-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona**



Se añadió 4-fluoroindolin-2-ona **7a** (9.5 g, 62.856 mmol, 1.0 eq.) a LiHMDS (1 M en THF, 188.568 ml, 188.568 mmol, 3.0 eq.) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos y se calentó hasta 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a continuación se añadió éter bis(2-bromometílico) (14.577 g, 62.856 mmol, 1.0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla de reacción. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con agua para obtener 4-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona **7b** (1.61 g, 12% de rendimiento).

**Intermedio 8d: síntesis de espiro[ciclopentan-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona**



**Paso 1**

5 A una solución de malonato de *tert*-butilo y etilo (160 g, 850 mmol) en THF (1600 ml), se añadió NaH (80 g, 2118 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 15 °C y a continuación se añadió 4-cloro-3-nitropiridina (112 g, 706 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 15 °C. La reacción se desactivó con agua y se añadió HCl 1 N hasta obtener un pH = 5. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron al vacío para obtener 2-(3-nitropiridin-4-il)malonato de 1-(*tert*-butilo) y 3-etilo **8a** (250 g), que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso.

**Paso 2**

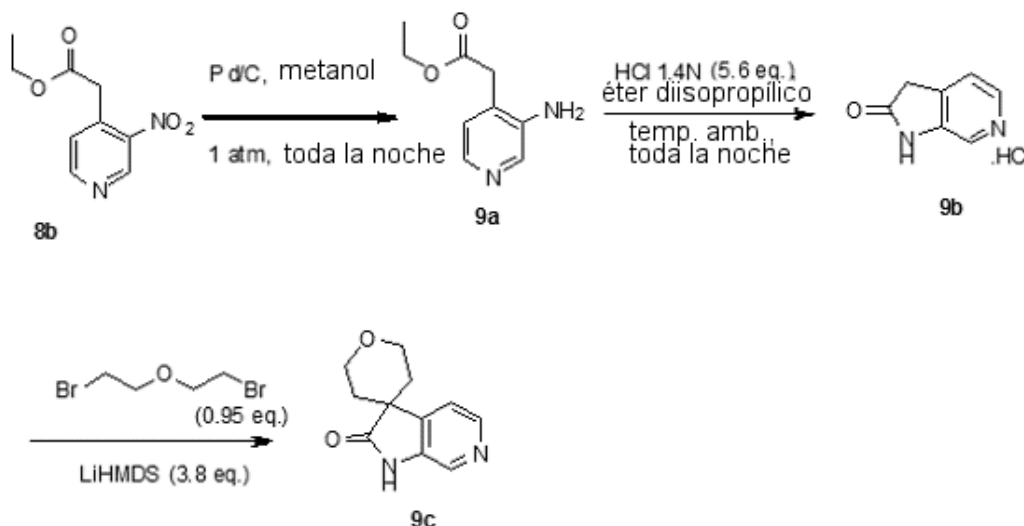
10 A una solución de 2-(3-nitropiridin-4-il)malonato de 1-(*tert*-butilo) y 3-etilo **8a** (crudo, 250 g, 706 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1500 ml), se añadió TFA (250 ml). Después de agitar durante 14 h a 60 °C, se evaporó la mezcla. A continuación, se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10% y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron al vacío para obtener 2-(3-nitropiridin-4-il)acetato de etilo **8b** (180 g), que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso.

**Paso 3**

15 El 2-(3-nitropiridin-4-il)acetato de etilo **8b** (50 g, 238 mmol), 1,4-dibromobutano (50 g, 238 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 g, 714 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (50 g) se agitaron en DMF (500 ml) durante 14 h a 80 °C. A continuación, se añadió HCl 1 N y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dos veces. Las fases orgánicas se lavaron con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10% y salmuera (2x), se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetato de etilo = 10/1) para obtener 8.4 g (15% de rendimiento en total para los tres pasos) de 1-(3-nitropiridin-4-il)ciclopentan-1-carboxilato de etilo **8c**.

**Paso 4**

25 El 1-(3-nitropiridin-4-il)ciclopentan-1-carboxilato de etilo **8c** (8.4 g, 31.8 mmol), Fe (7 g, 127 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (7g, 127 mmol) se agitaron en CH<sub>3</sub>OH (80 ml), THF (80 ml) y H<sub>2</sub>O (80 ml) y se calentaron a reflujo durante 3 h. A continuación, la mezcla se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. Se añadió una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10% y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo se lavó con CH<sub>3</sub>CN (2x) y el sólido se recolectó y se secó para obtener 4 g (67% de rendimiento) de espiro[ciclopentan-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'*H*)-ona **8d**.

**Intermedio 9c: síntesis de 2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'*H*)-ona****30 Paso 1: síntesis de 2-(3-aminopiridin-4-il)acetato de etilo (intermedio 9a)**

Una mezcla de 2-(3-nitropiridin-4-il)acetato de etilo **8b** (65 g, 309 mmol, 90% de pureza, 1 eq.) en metanol (1500 ml) se hidrogenó a 20 °C (presión atmosférica) con Pd/C al 10% (6.5 g) como catalizador durante 16 h. Tras la captación de H<sub>2</sub> (3 eq.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó al vacío para obtener 50 g (rendimiento: 90%) de 2-(3-aminopiridin-4-il)acetato de etilo **9a**, que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso.

**35 Paso 2: síntesis de 1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ona (intermedio 9b)**

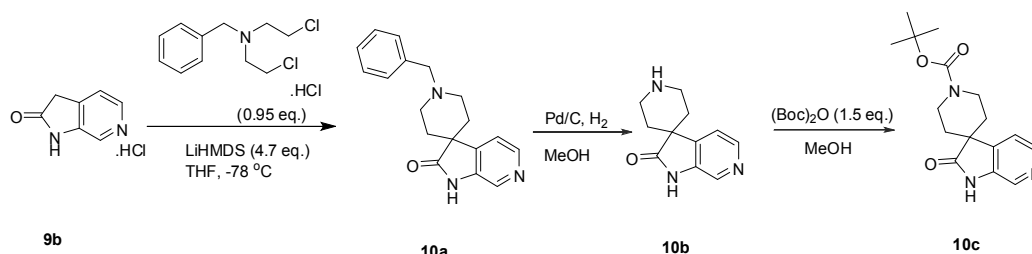
El 2-(3-aminopiridin-4-il)acetato de etilo **9a** (34 g, 189 mmol, 1 eq.) se disolvió en HCl 1.4 N (1000 ml) y éter diisopropílico (1000 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se separó la fase

orgánica separada y se lavó con H<sub>2</sub>O. Las fases acuosas combinadas se lavaron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se evaporaron casi hasta sequedad. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó (al vacío, 60 °C, 2 horas) para obtener 26 g (rendimiento: 94%) de 1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ona **9b** como la sal clorhídrica.

**Paso 3: síntesis de 2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridin]-2'(1'*H*)-ona (intermedio **9c**)**

5 Se añadió 1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ona **9b** (12 g, 70.34 mmol, 1.05 eq.) a una solución de LiHMDS 1 M en THF (281 ml, 281 mmol, 4 eq.) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min y se calentó hasta 0 °C de forma natural. Después de agitar a 0 °C durante 0.5 h, se añadió 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (15.54 g, 66.99 mmol, 1 eq.). La mezcla se calentó hasta 20 °C y se agitó a 20 °C durante 0.5 h, a continuación se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se desactivó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl al 10% (300 ml) y sucesivamente se extrajo con acetato de etilo (2\*300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol desde 1:0 hasta 20:1) para obtener 1.735 g (12% de rendimiento) de 2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridin]-2'(1'*H*)-ona **9c**.

15 **Intermedio 10c: síntesis de 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridin]-1-carboxilato de *tert*-butilo**



**Paso 1: síntesis de 1-bencilespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridin]-2'(1'*H*)-ona (intermedio **10a**)**

20 Se añadió la sal clorhídrica de 1,3-dihidro-2*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ona **9b** (160 g, 938 mmol, 1 eq.) a una solución de LiHMDS 1 M en THF (3751 ml, 3751 mmol, 4 eq.) a -78 °C. Después de calentar hasta 0 °C, se añadió el clorhidrato de *N*-bencil-2-cloro-*N*-(2-cloroetil)etan-1-amina (218 g, 938 mmol, 1 eq.). La mezcla se calentó hasta 20 °C y a continuación se calentó a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se desactivó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl al 10% (300 ml) y sucesivamente se extrajo con acetato de etilo (2\*300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol desde 1:0 hasta 10:1) para obtener 70 g (23% de rendimiento) de 1-bencilespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridin]-2'(1'*H*)-ona **10a**.

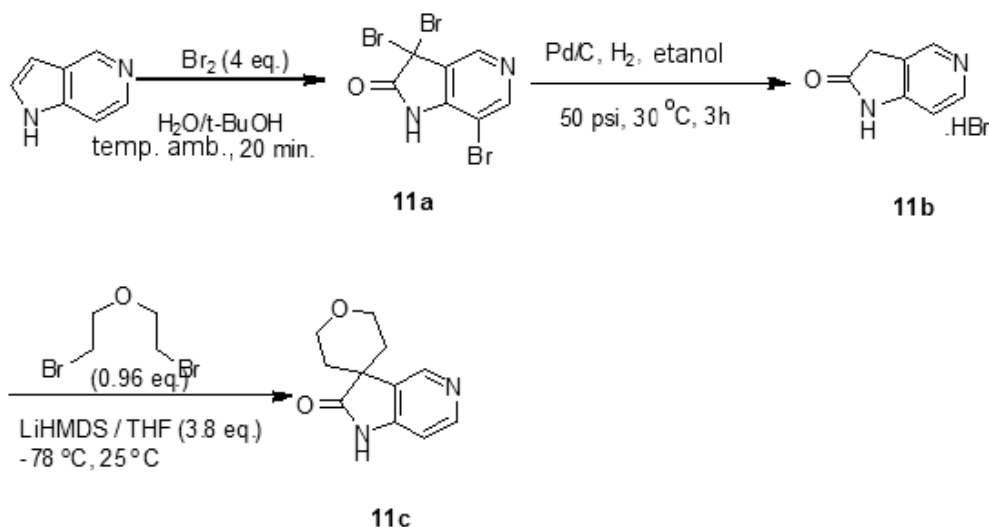
**Paso 2: síntesis de espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridin]-2'(1'*H*)-ona (intermedio **10b**)**

30 Una mezcla de 1-bencilespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridin]-2'(1'*H*)-ona **10a** (70 g, 238.61 mmol, 1 eq.) en metanol (1000 ml) se hidrogenó a 50 °C (50 psi) con Pd/C al 10% (50 g) como catalizador durante 15 h. El catalizador se separó por filtración y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetato de etilo desde 1/0 hasta 0/1) para obtener 50 g (93% de rendimiento) de espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridin]-2'(1'*H*)-ona **10b**.

35 **Paso 3: síntesis de 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridin]-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio **10c**)**

A una solución de espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridin]-2'(1'*H*)-ona **10b** (50 g, 246.05 mmol, 1 eq.) en MeOH (1000 ml), se añadió Boc<sub>2</sub>O (64.43 g, 295.22 mmol, 1.2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano: acetato de etilo desde 1:0 hasta 0:1) para obtener 43.32 g (58% de rendimiento) de 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridin]-1-carboxilato de *tert*-butilo **10c**.

**Intermedio 11c: síntesis de 2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-*c*]piridin]-2'(1'*H*)-ona**



**Paso 1: síntesis de 3,3,7-tribromo-1,3-dihidro-2H-pirrololo[3,2-c]piridin-2-ona (intermedio 11a)**

- 5 Se añadió Br<sub>2</sub> (26 ml, 507 mmol, 4 eq.) gota a gota a una solución de 1H-pirrololo[3,2-c]piridina (15 g, 127 mmol, 1 eq.) en H<sub>2</sub>O (500 ml) y t-BuOH (500 ml) a temperatura ambiente durante un periodo de 20 min. Tras la adición de Br<sub>2</sub>, el pH de la mezcla era de aproximadamente 1. Se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (800 ml) lenta y cuidadosamente durante 30 minutos y se ajustó el pH de la mezcla hasta 6.5-7. La mezcla se agitó durante 1 h y a continuación se filtró. El sólido resultante se lavó adicionalmente con agua y se evaporó conjuntamente con etanol para proporcionar 28.5 g (61% de rendimiento) de 3,3,7-tribromo-1,3-dihidro-2H-pirrololo[3,2-c]piridin-2-ona **11a**.

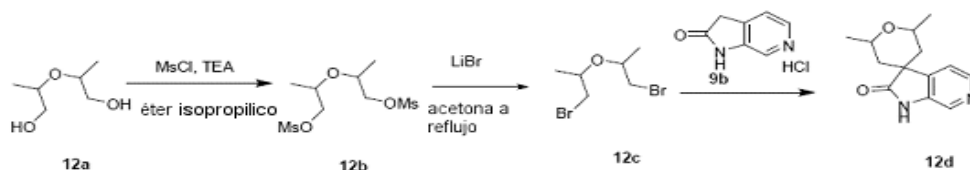
**Paso 2: síntesis del bromhidrato de 1,3-dihidro-2H-pirrololo[3,2-c]piridin-2-ona (intermedio 11b)**

- 10 La reacción se llevó a cabo en tres reactores en paralelo. Una mezcla de 3,3,7-tribromo-1,3-dihidro-2H-pirrololo[3,2-c]piridin-2-ona **11a** (28.5 g, 76.9 mmol, 1 eq.) en etanol (2850 ml) se hidrogenó a 30 °C (50 psi) con Pd/C (14 g) como catalizador durante 3 h. Después de la captación de H<sub>2</sub> (3 eq.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó al vacío para obtener 14 g (85% de rendimiento) del bromhidrato de 1,3-dihidro-2H-pirrololo[3,2-c]piridin-2-ona **11b**.

**Paso 3: síntesis de 2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrololo[3,2-c]piridin]-2'(1'H)-ona (intermedio 11c)**

- 15 Se añadió bromhidrato de 1,3-dihidro-2H-pirrololo[3,2-c]piridin-2-ona **11b** (11.7 g, 54.4 mmol, 1.04 eq.) a una solución de LiHMDS 1 M en THF (210 ml, 210 mmol, 4 eq.) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min y se calentó hasta 0 °C de forma natural. Después de agitar a 0 °C durante 0.5 h, se añadió 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (12.1 g, 52.2 mmol, 1 eq.). La mezcla se calentó hasta 20 °C y a continuación se calentó a reflujo durante toda la noche. Posteriormente, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (200 ml), se filtró sobre un lecho de celite y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (2\*200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol (5:1) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol desde 1:0 hasta 10:1) para obtener un residuo, el cual se lavó adicionalmente con CH<sub>3</sub>CN para obtener 812 mg (7% de rendimiento) de 2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrololo[3,2-c]piridin]-2'(1'H)-ona **11c**.

**Intermedio 12d: síntesis de 2,6-dimetil-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrololo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona**



**Paso 1: síntesis de dimetanosulfonato de oxibis(propan-2,1-diilo) (intermedio 12b)**

- 30 El 2,2'-oxibis(propan-1-ol) **12a** (obtenido de la reducción de 2,2'-oxidipropionato de dietilo con LiAlH<sub>4</sub>, según se describe en *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* (1972-1999), (3), 245-50; 1975) se mesiló utilizando cloruro de mesilo y trietilamina en éter isopropílico, para obtener el dimetanosulfonato de oxibis(propan-2,1-diilo) **12b**. El 2,2'-oxidipropionato de dietilo se obtuvo siguiendo el

procedimiento descrito en *Supramolecular Chemistry*, 22(11 y 12), 827-837; 2010, mezclando 2-hidroxiopropanoato de etilo y 2-bromopropanoato de etilo, los cuales se pueden adquirir de proveedores comerciales, en presencia de NaH en THF.

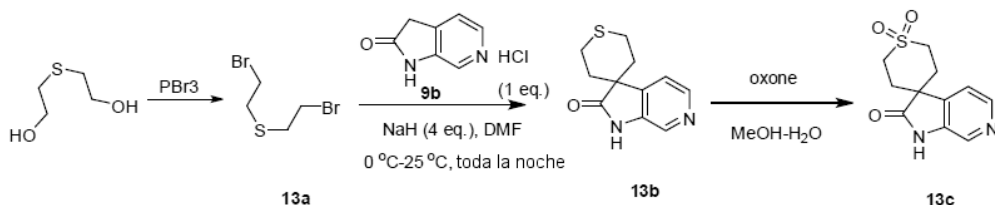
**Paso 2: síntesis de 1-bromo-2-((1-bromopropan-2-il)oxi)propano (intermedio 12c)**

5 A una solución de dimetanosulfonato de oxibis(propan-2,1-diilo) **12b** en acetona, se añadió LiBr y la mezcla de reacción se agitó a reflujo hasta que se completó, para obtener 1-bromo-2-((1-bromopropan-2-il)oxi)propano **12c**.

**Paso 3: síntesis de 2,6-dimetil-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1H)-ona (intermedio 12d)**

10 Se sintetizó 2,6-dimetil-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1H)-ona **12d** siguiendo el protocolo utilizado para la síntesis de 2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1H)-ona **9c**, utilizando 1-bromo-2-((1-bromopropan-2-il)oxi)propano **12c** en lugar de 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano, y NaH en DMF en lugar de LiHMDS.

**Intermedio 13c: síntesis de 1',1'-dióxido de 2',3',5',6'-tetrahidroespiro[pirrolo[2,3-c]piridin-3,4'-tiopiran]-2(1H)-ona**



15

**Paso 1: síntesis de bis(2-bromoetil)sulfano (intermedio 13a)**

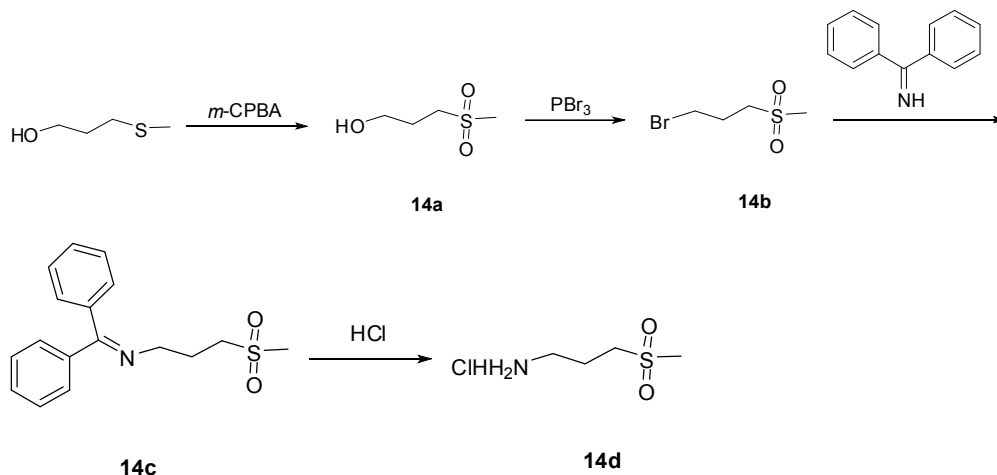
20 A una solución de 2,2'-tiodietanol (5 g, 40.9 mmol) en THF anhidro, se añadió tribromuro de fósforo (7.75 g, 0.7 eq.) a -15 °C con atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de agitar durante 30 minutos a -15 °C, se dejó que la mezcla de reacción se calentara y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, se diluyó con una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> a 0 °C. La fase orgánica se separó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1, v/v) para obtener 2.5 g (22% de rendimiento) de bis(2-bromoetil)sulfano **13a**.

**Paso 2: síntesis de 2',3',5',6'-tetrahidroespiro[pirrolo[2,3-c]piridin-3,4'-tiopiran]-2(1H)-ona (intermedio 13b)**

25 Se sintetizó 2',3',5',6'-tetrahidroespiro[pirrolo[2,3-c]piridin-3,4'-tiopiran]-2(1H)-ona **13b** siguiendo el protocolo utilizado para la síntesis de 2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1H)-ona **9c**, utilizando bis(2-bromoetil)sulfano **13a** en lugar de 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano, y NaH (4 eq.) en DMF a 0 °C en lugar de LiHMDS.

**Paso 3: síntesis de 2',3',5',6'-tetrahidroespiro[pirrolo[2,3-c]piridin-3,4'-tiopiran]-2(1H)-ona (intermedio 13c)**

Una solución de 2',3',5',6'-tetrahidroespiro[pirrolo[2,3-c]piridin-3,4'-tiopiran]-2(1H)-ona **13b** en MeOH/H<sub>2</sub>O se oxidó con oxone para obtener 2',3',5',6'-tetrahidroespiro[pirrolo[2,3-c]piridin-3,4'-tiopiran]-2(1H)-ona **13c**.

**Intermedio 14d: síntesis del clorhidrato de 3-(metilsulfonil)propan-1-amina****Paso 1: síntesis de 3-(metilsulfonil)propan-1-ol (intermedio 14a)**

5 Se disolvió 3-(metiltio)propan-1-ol (200 g, 1900 mmol, CAS 505-10-2) en  $CH_2Cl_2$  (2000 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y a continuación se añadió *m*-CPBA al 85% en agua (970 g, 5700 mmol, CAS 937-14-4) en porciones, manteniendo la temperatura entre 0 y 5 °C. Después de la adición, se dejó que la mezcla se calentara hasta 25 °C y se agitó durante 15 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se purificó mediante columna flash (eluyente: éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1 y a continuación acetato de etilo: metanol = 10:1) para obtener el intermedio **14a** (75 g, 29%).

**Paso 2: síntesis de 1-bromo-3-(metilsulfonil)propano (intermedio 14b)**

15 A una solución del intermedio **14a** (75 g, 543 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (750 ml), a 0 °C, se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (53.6 ml, 570 mmol), manteniendo la temperatura entre 0 y 5 °C. Después de la adición, se dejó que la mezcla se calentara hasta 25 °C y se agitó durante 15 h. La mezcla se vertió sobre agua-hielo, a continuación la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 500 ml), se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título **14b** (77 g, 71%).  $^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 2.25 – 2.40 (m, 2 H) 2.91 (s, 3 H) 3.1-3.2 (m, 2H) 3.5-3.6 (m, 2H).

**Paso 3: síntesis de *N*-(difenilmetileno)-3-(metilsulfonil)propanaminas (intermedio 14c)**

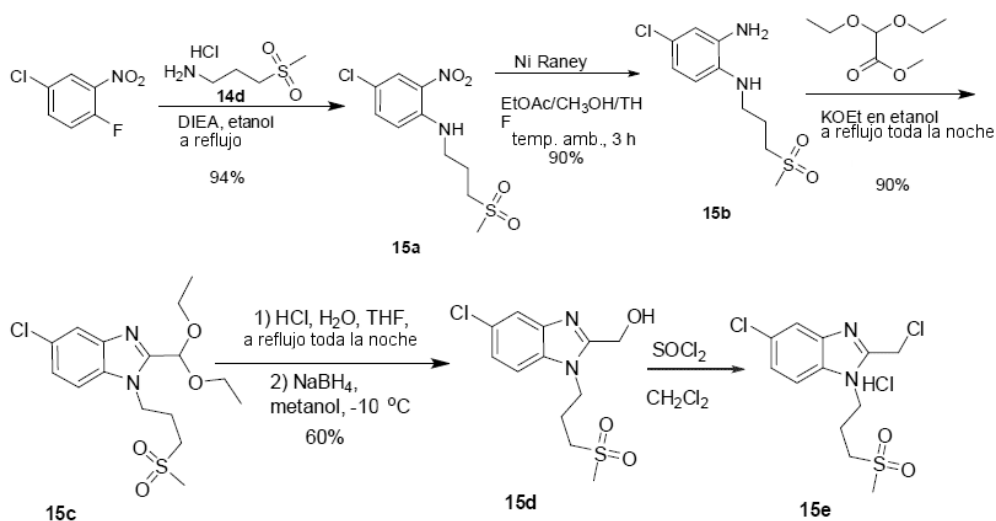
20 A una solución de intermedio **14b** (27 g, 134 mmol) en  $CH_3CN$  (60 ml), se añadieron difenilmetanimina (27 g, 148 mmol) y DIEA (19.6 g, 152 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se neutralizó con ácido acético acuoso al 50% a 25 °C. Se añadió agua (80 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 X 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se lavó con éter de petróleo (4 X 100 ml). La mezcla se trató con éter *tert*-butil metílico. Se recolectó el sólido y se lavó con éter de petróleo. El filtrado se secó al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente:  $CH_2Cl_2$ : acetato de etilo desde 1:0 hasta 10:1) para obtener el compuesto del título **14c** (34 g, 85%) como un sólido blanco.

**Paso 4: síntesis del clorhidrato de 3-(metilsulfonil)propan-1-amina (intermedio 14d)**

30 A una solución del intermedio **14c** (34 g, 113 mmol) en dioxano (600 ml), se añadió una solución de HCl 4 N/dioxano (120 ml, 480 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, se dejó que la mezcla se calentara hasta 25 °C y se agitó durante 15 h. Se filtró la mezcla. Se recolectó el sólido y se lavó con dioxano para obtener el producto del título **14d** (11.5 g, 50%) como un polvo amarillo.

**Intermedio 15e: síntesis de clorhidrato de 5-cloro-2-(clorometil)-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol**





### Paso 1: síntesis de 4-cloro-N-(3-(metilsulfonil)propil)-2-nitroanilina

Una solución de 1-cloro-4-cloro-3-nitrobenzene (7.6 g, 35 mmol), clorhidrato de 3-(metilsulfonil)propan-1-amina **14d** (6 g, 35 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA) (13.5 g, 105 mmol) en etanol (70 ml) se calentó a reflujo durante 14 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 20 °C y el precipitado resultante se filtró y se lavó con etanol. Se obtuvieron 11 g (94%) de intermedio **15a** como un polvo naranja.

### Paso 2: síntesis de 4-cloro-N-(3-(metilsulfonil)propil)benzene-1,2-diamina

Se hidrogenó el intermedio **15a** (10 g, 29.7 mmol) en metanol (200 ml), EtOAc (200 ml) y THF (200 ml) con Ni Raney (10 g) como catalizador a 20 °C (1 atm) durante 3 h. Después de la captación de H<sub>2</sub> (3 eq.), el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado. Se obtuvieron 10 g (90%) de intermedio **15b** como un sólido negro.

### Paso 3: síntesis de 5-cloro-2-(dietoximetil)-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol

El intermedio **15b** (10 g, 29.7 mmol) y dimetoxiacetato de metilo (9.2 g, 68.31 mmol) se agitaron en KOEt al 24% p en etanol (13.5 g, 38.5 mmol) y se calentaron a reflujo durante toda la noche. La mezcla se evaporó al vacío. Posteriormente, se añadió agua (200 ml) y a continuación ácido acético para neutralizar la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente al vacío para obtener 12.3 g (90%) de intermedio **15c** como un aceite oscuro.

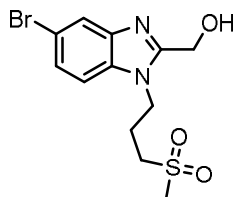
### Paso 4: síntesis de (5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol

Se agitó el intermedio **15c** (12.3 g, 29.3 mmol) en THF (100 ml) durante 0.5 h a 20 °C hasta que se disolvió completamente. A continuación, se añadieron HCl conc. (21 ml) y H<sub>2</sub>O (42 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h y a continuación se enfrió hasta -10 °C. Se añadió CH<sub>3</sub>OH (50 ml) y a continuación se añadió cuidadosamente NaBH<sub>4</sub> (24 g, 629 mmol). La mezcla se agitó durante 0.5 h a 10 °C y se concentró al vacío. Se añadió agua (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente al vacío. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo (2 x 5 ml) y se secó al vacío. Se obtuvieron 6.8 g (60%) de intermedio **15d** como un sólido blanquecino.

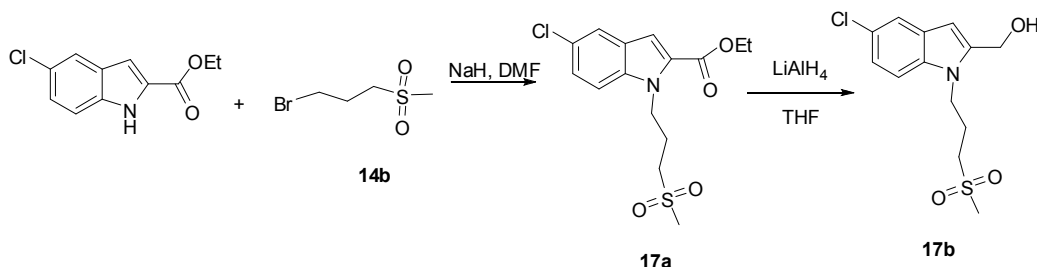
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2.20 (dc, *J*=7.8, 7.5 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 3.16 - 3.24 (m, 2 H), 4.42 (t, *J*=7.4 Hz, 2 H), 4.73 (d, *J*=6.0 Hz, 2 H), 5.73 (t, *J*=5.8 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J*=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.79 - 7.83 (m, 1 H).

### Paso 5

A una solución del alcohol **15d** (363 mg, 1.414 mmol) en 30 ml de diclorometano, se añadió gota a gota una solución de cloruro de tionilo (336 mg, 2 eq.) en 10 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 45 °C. A continuación, se concentró al vacío para obtener el intermedio deseado **15e** (440 mg, 99%) como la sal clorhídrica, que se utilizó como tal en el siguiente paso.

**Intermedio 16a: síntesis de (5-bromo-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol**

Se sintetizó (5-bromo-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol **16a** siguiendo la ruta química utilizada para la síntesis de (5-cloro-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol **15d**, utilizando 1-bromo-4-fluoro-3-nitrobenceno (7.6 g, 35 mmol) en lugar de 1-cloro-4-fluoro-3-nitrobenceno en el primer paso. Se obtuvieron 6.8 g del producto deseado **16a** como un sólido blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.20 (dc,  $J=7.8, 7.5$  Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 3.16 - 3.24 (m, 2 H), 4.42 (t,  $J=7.4$  Hz, 2 H), 4.73 (d,  $J=6.0$  Hz, 2 H), 5.73 (t,  $J=5.8$  Hz, 1 H), 7.42 (dd,  $J=8.7, 1.9$  Hz, 1 H), 7.63 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 7.79 - 7.83 (m, 1 H);  $m/z = 347$  y  $349$  (M+H) $^+$  + patrón de Br.

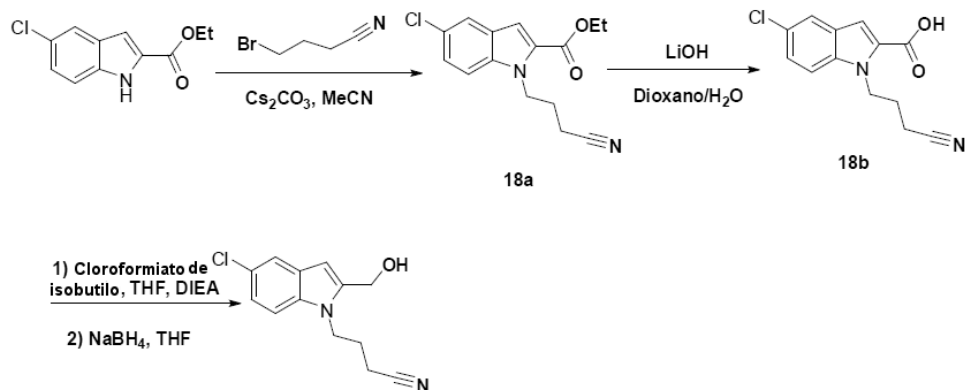
**10 Intermedio 17b: síntesis de (5-cloro-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-indol-2-il)metanol****Paso 1: síntesis de 5-cloro-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 17a)**

Se disolvió 5-bromo-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2.3 g, 8.6 mmol) en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y a continuación se añadió una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0.52 g, 12.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se añadió 1-bromo-3-(metilsulfonyl)propano **14b** (2.6 g, 12.8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió sobre una solución de agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para proporcionar un aceite crudo de color marrón. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando diclorometano/metanol para obtener el compuesto del título 5-cloro-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo **17a** (3.2 g, 96% ) como un sólido blanco.  $m/z = 344$  (M+H) $^+$ .

**Paso 2: síntesis de (5-cloro-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-indol-2-il)metanol (intermedio 17b)**

A una solución de intermedio **17a** (3.2 g, 8.24 mmol) en THF (100 ml), se añadió a temperatura ambiente hidruro de aluminio y litio (solución 2 M en THF, 5.2 ml, 10.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de acetato de etilo y etanol. La mezcla resultante se vertió sobre una solución de agua/hielo y a continuación se filtró sobre celite. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando diclorometano/metanol como eluyente para obtener el producto deseado (5-cloro-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-indol-2-il)metanol **17b** (2.5 g, 88%) como un sólido blanco.  $m/z = 302$  (M+H) $^+$ .

**Intermedio 18c: síntesis de 4-(5-cloro-2-(hidroximetil)-1H-indol-1-il)butanonitrilo**



### Paso 1: síntesis de 5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (intermedio 18a)

Se disolvió 5-cloroindol-2-carboxilato de etilo (33.55 g, 150 mmol) en acetonitrilo (600 ml) y se agitó a temperatura ambiente. A continuación, se añadió carbonato de cesio (73.31 g, 225 mmol) y se continuó agitando durante 30 minutos. Se añadió 4-bromobutyronitrilo (18.83 ml, 180 mmol) en porciones pequeñas durante un periodo de una hora y se continuó agitando durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó para obtener 43.5 g (99% de rendimiento) de 5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo **18a**, que se utilizó como tal en el siguiente paso.  $m/z = 290$  (M+H)<sup>+</sup>.

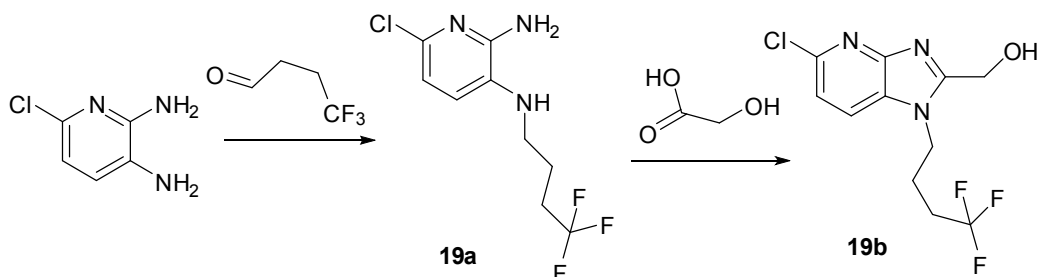
### Paso 2: síntesis del ácido 5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-indol-2-carboxílico (intermedio 18b)

Se disolvió 5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-carboxilato de etilo **18a** (43.61 g, 149.97 mmol) en 1,4-dioxano (850 ml) y se agitó a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de hidróxido de litio (10.78 g, 450 mmol) en agua destilada (150 ml). Después de agitar durante toda la noche a temp. amb., la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 500 ml de agua y se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N (450 ml). El precipitado blanco se separó por filtración y se secó al vacío para obtener 39.8 g (rendimiento cuantitativo) del ácido 5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-indol-2-carboxílico **18b**.  $m/z = 262$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Paso 3: síntesis de 4-(5-cloro-2-(hidroximetil)-1H-indol-1-il)butanonitrilo (intermedio 18c)

El ácido 5-cloro-1-(3-cianopropil)indol-2-carboxílico **18b** (39.4 g, 149.98 mmol) y la base de Hunig (51.69 ml, 300 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (550 ml) y se agitaron a -10 °C en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió una solución de cloroformiato de isobutilo en tetrahidrofurano (50 ml) gota a gota y se continuó agitando durante una hora a -10 °C y durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, se añadió borohidruro de sodio (17.02 g, 450 mmol) en porciones a -10 °C y se agitó durante una hora, posteriormente se añadió agua destilada (200 ml) cuidadosamente a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante otra hora a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se neutralizó con ácido cítrico al 10% en agua y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en gel de sílice utilizando heptano/diclorometano/metanol 50/50/0->0/100/0->0/99/1 como gradiente. Se evaporaron las fracciones correspondientes para obtener 23.9 g (64% de rendimiento) de 4-(5-cloro-2-(hidroximetil)-1H-indol-1-il)butanonitrilo **18c** como un polvo blanco.  $m/z = 248$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Intermedio 19b: síntesis de (5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanol



### Paso 1: 6-cloro-N<sup>3</sup>-(4,4,4-trifluorobutil)-piridin-2,3-diamina (intermedio 19a)

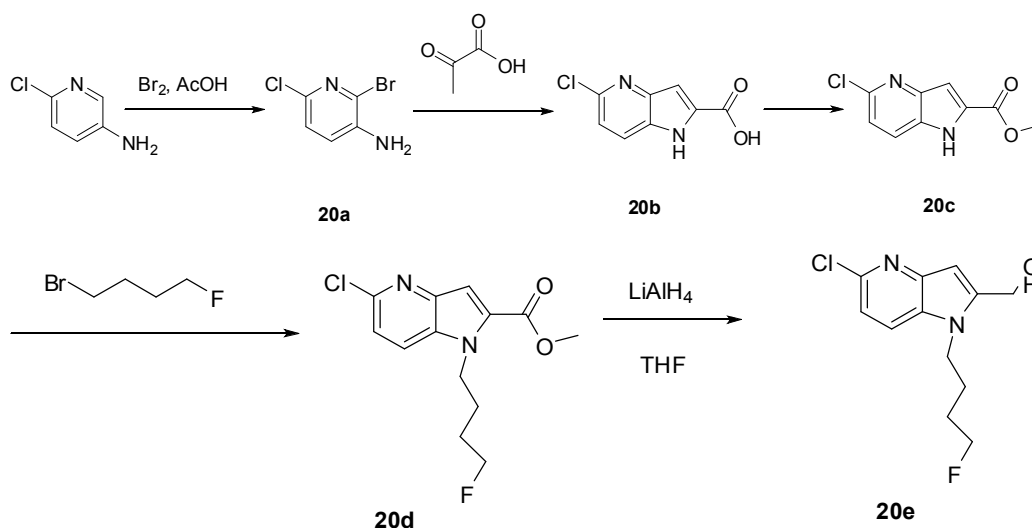
Se disolvió 6-cloropiridin-2,3-diamina (5 g, 34.82 mmol) en diclorometano (200 ml) y se añadieron ácido acético (20 gotas) y 4,4,4-trifluorobutanal (4.38 g, 34.8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y a continuación

se añadió triacetoxihidrobórato de sodio (22.14 g, 104.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se añadió una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 50% gota a gota hasta que se dejó de observar formación de gas. La fase orgánica se separó, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando heptano/EtOAc 7/3 hasta EtOAc puro. Se recolectó el intermedio 6-cloro-N<sup>3</sup>-(4,4,4-trifluorobutil)piridin-2,3-diamina **19a** como un sólido blanco y se secó al vacío durante toda la noche (6.16 g, 70%). *m/z* = 254 (M+H)<sup>+</sup>.

**Paso 2: síntesis de (5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanol (intermedio 19b)**

Una mezcla del intermedio **19a** (5.68 g, 22.46 mmol) y ácido 2-hidroxiacético (4.27 g, 56.2 mmol) se agitó a 150 °C durante 4 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y se trató cuidadosamente con ácido clorhídrico 3 N. La mezcla resultante se basificó con amoníaco acuoso y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml). La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando desde CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta EtOAc para obtener 4.27 g (65%) de (5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metanol **19b** como un sólido de color marrón. *m/z* = 294 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.00 (s, 2 H), 1.12 - 1.23 (m, 2 H), 1.83 - 1.99 (m, 2 H), 2.12 - 2.31 (m, 2 H), 2.91 (sept., *J*=3.50 Hz, 1 H), 4.38 - 4.54 (m, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.13 (dd, *J*=5.27, 0.50 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H), 8.36 (d, *J*=5.27 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H).

**Intermedio 20e: síntesis de (5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metanol**



**Paso 1: síntesis de 2-bromo-6-cloropiridin-3-amina (intermedio 20a)**

Se añadió bromo (24.86 g, 155.57 mmol) a una solución de 6-cloropiridin-3-amina (20.00 g, 155.57 mmol) y acetato de sodio (25.52 g, 311.14 mmol) en ácido acético (383 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se evaporó el ácido acético. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó, para obtener 32.20 g del producto deseado **20a** (99.8%). *m/z* = 206.96 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl+Br.

**Paso 2: síntesis del ácido 5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxílico (intermedio 20b)**

Se añadieron ácido 2-oxopropanoico (36.22 g, 411.31 mmol), acetato de paladio (II) (7.74 g, 34.15 mmol) y Et<sub>3</sub>N (69.11 g, 682.94 mmol) a una solución de 2-bromo-6-cloropiridin-3-amina **20a** (32.20 g, 155.21 mmol) y TPP (35.83 g, 136.59 mmol) en DMF anhidra (300 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante toda la noche. A continuación, se evaporó el disolvente, se añadió agua y la fase acuosa se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl conc. El precipitado se separó por filtración y se secó, para obtener 25.21 g del producto deseado **20b** (82.6%). *m/z* = 197.1 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl.

**Paso 3: síntesis de 5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (intermedio 20c)**

Se añadió ácido 5-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxílico **20b** (25.20 g, 128.18 mmol) a una mezcla en reflujo de ácido sulfúrico (20 ml) y metanol (400 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. A continuación, la mezcla se evaporó y se añadió una solución fría de NaHCO<sub>3</sub> hasta obtener un pH básico. El precipitado se separó por filtración y se secó, para obtener 16.15 g del producto deseado **20c** (59.8%). *m/z* = 211.17 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl.

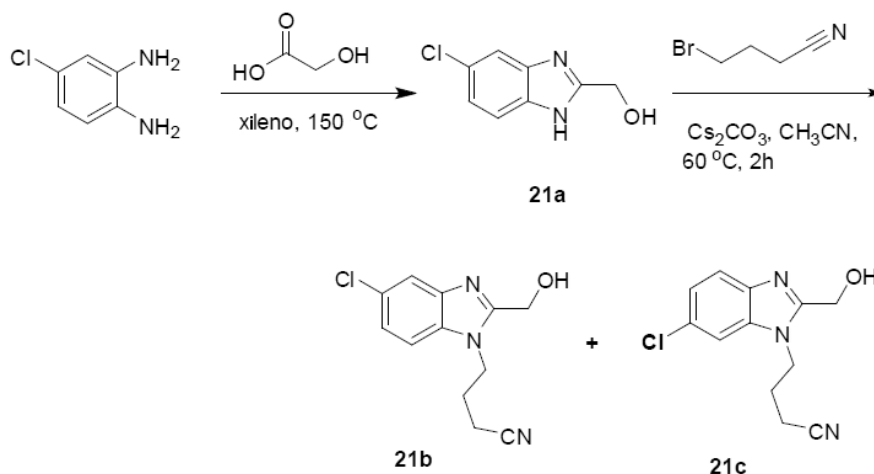
**Paso 4: síntesis de 5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxilato de metilo (intermedio 20d)**

5 A una solución de 5-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo **20c** (2.9 g, 12.2 mmol) en DMF (50 ml), se añadieron sucesivamente carbonato de cesio (4 g, 12.2 mmol) y 1-bromo-4-fluorobutano (1.3 ml, 12.2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante toda la noche. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente, a continuación se vertió sobre agua-hielo y el producto se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para obtener el producto objetivo **20d** como un sólido amarillento. El producto se utilizó como tal en el siguiente paso. *m/z* = 313 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl.

**Paso 5: síntesis de (5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metanol (intermedio 20e)**

10 A una solución de 5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxilato de metilo **20d** (3.82 g, 10.8 mmol) en THF anhidro (100 ml), se añadió una solución 1 M de hidruro de aluminio y litio (11.96 ml, 11.96 mmol) a -75 °C. A continuación, se retiró el baño de refrigeración y la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió EtOAc y a continuación una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla se agitó durante 30 min. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para obtener un aceite amarillo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el producto objetivo (5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-il)metanol **20e** (2.8 g, 98%). *m/z* = 257 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl.

15 **Intermedios 21b y 21c: síntesis de 4-(5-cloro-2-(hidroximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)butanonitrilo (intermedio 21b) y 4-(6-cloro-2-(hidroximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)butanonitrilo (intermedio 21c)**

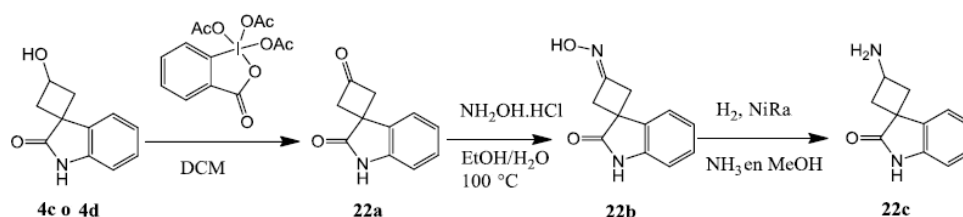


**Paso 1: síntesis de (5-cloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol (intermedio 21a)**

20 Una mezcla de 4-clorobenceno-1,2-diamina (105 g, 736 mmol, 1 eq.) y ácido hidroxiaacético (112 g, 2 eq.) en xileno (1500 ml) se agitó a 150 °C durante 4 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 60 °C y se trató con HCl 3 N (480 ml), posteriormente se basificó hasta un pH = 7-8 mediante la adición de amoníaco acuoso. La mezcla se filtró y el sólido se recolectó y se lavó con H<sub>2</sub>O y éter *tert*-butil metílico para obtener 123 g (82% de rendimiento) de (5-cloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol **21a**.

25 **Paso 2: síntesis de 4-(5-cloro-2-(hidroximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)butanonitrilo (intermedio 21b) y 4-(6-cloro-2-(hidroximetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)butanonitrilo (intermedio 21c)**

30 Una mezcla de (5-cloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol **21a** (500 mg, 2.738 mmol, 1 eq.), 4-bromobutyronitrilo (466 mg, 1.15 eq.), carbonato de cesio (1.338 g, 1.5 eq.) y yoduro de potasio (45 mg, 0.1 eq.) en acetonitrilo (5 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. A continuación, la mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se trató con acetato de etilo (30 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica separada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: metanol desde 1:0 hasta 15:1) para obtener 732 mg (54%) de una mezcla que contenía los dos regioisómeros **21b** y **21c** con una proporción de 1/1. Esta mezcla se separó adicionalmente mediante SFC para proporcionar el regioisómero puro **21b**.

**Intermedio 22c: síntesis de 3-aminoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona****Paso 1**

- 5 Al alcohol **4c** o **4d** (5 g, 26.425 mmol) en DCM, se añadió el peryodinano de Dess-martin (16.8 g, 1.5 eq.) a 0 °C. Después de 16 h a temp. amb., la mezcla de reacción se filtró y se añadieron una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y una solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la fase orgánica se separó, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar la espiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2',3-diona deseada **22a** como una mezcla racémica, que se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso.

**Paso 2**

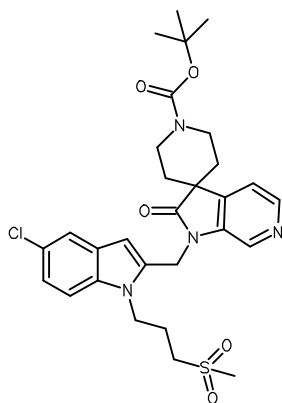
- 10 Una mezcla de la cetona **22a** (2 g, 10.68 mmol), carbonato de sodio (3.397 g, 3 eq.) y clorhidrato de hidroxilamina (1.485 g, 2 eq.) en EtOH/H<sub>2</sub>O (1/1, 100 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío para obtener 3-(hidroxiimino)espiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona **22b** (1.5 g, 69% de rendimiento).

**Paso 3**

- 15 La oxima **22b** se hidrogenó con Ni Ra (435 mg, 1 eq.) en NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH (50 ml) durante toda la noche. A continuación, la solución se filtró sobre decalite y se concentró al vacío. Posteriormente, el crudo se lavó con Et<sub>2</sub>O y el sólido resultante se separó por filtración y se secó en un horno para obtener aminoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-2'-ona **22c** (1.3 g, 85% de rendimiento) como una mezcla de dos isómeros.

**Síntesis de los compuestos finales**

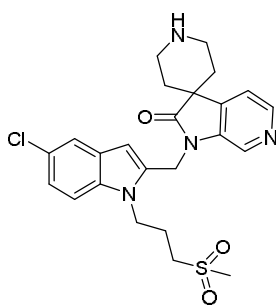
- 20 **Compuesto 1:** síntesis de 1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-indol-2-il}metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de *tert*-butilo



Compuesto 1

- 25 A una suspensión de {5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-indol-2-il}metanol **17b** (4000 mg, 13.25 mmol), 2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de *tert*-butilo **10c** (4423 mg, 14.58 mmol) y TPP (4172 mg, 15.91 mmol) en THF anhidro (92 ml), se añadió DIAD (3.869 ml, 19.88 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se evaporó el THF y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna. Después de evaporar las fracciones relevantes, el residuo se recristalizó en agua. Los cristales formados se separaron por filtración y se lavaron con un poco de agua y heptano para obtener el producto del título **1** como un polvo beis (1231 mg, R = 15.8%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.80 (t, J=5.50 Hz, 4 H) 2.03 - 2.16 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.14 - 3.25 (m, 2 H) 3.60 - 3.83 (m, 4 H) 4.37 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); m/z = 587.23 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl.

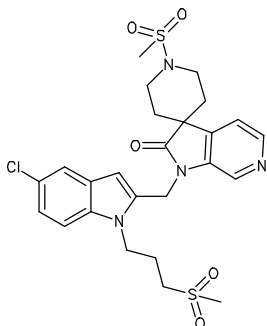
**Compuesto 2: síntesis de 1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-indol-2-il}metil)espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1H)-ona**



Compuesto 2

5 A una solución de 1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1H-indol-2-il}metil)2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de *tert*-butilo **1** (3.39 g, 3.75 mmol) en DCM (20 ml), se añadió TFA (2.872 ml, 37.53 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua y la mezcla de reacción se basificó con una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se evaporó el DCM y la suspensión acuosa remanente se agitó durante 3 horas. El sólido se separó por filtración, se lavó con agua y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna para obtener un aceite vítreo de color rosa. El producto se lavó con éter dietílico para obtener el producto deseado **2** como un polvo de color rosa, que se secó en un horno de vacío (466 mg, 23.7%); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.62 - 1.88 (m, 4 H) 2.02 - 2.18 (m, 2 H) 2.93 - 3.07 (m, 5 H) 3.11 - 3.24 (m, 4 H) 4.38 (t, *J*=7.48 Hz, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 7.16 (dd, *J*=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.50 - 7.58 (m, 2 H) 7.64 (d, *J*=4.84 Hz, 1 H) 8.29 - 8.42 (m, 2 H); *m/z* = 487.27 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl.

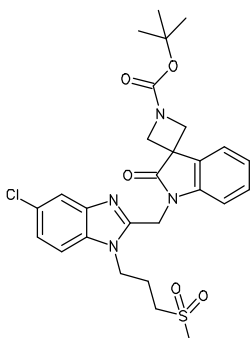
**Compuesto 3: síntesis de 1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1H-indol-2-il}metil)-1-(metilsulfonyl)espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona**



Compuesto 3

15 Se disolvió 1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1H-indol-2-il}metil)espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona **2** (500 mg, 0.72 mmol) en DCM (5 ml) y a continuación se añadieron cloruro de metanosulfonilo (0.11 ml, 1.44 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.30 ml, 2.16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua y la mezcla de reacción se basificó con una solución de NaHCO<sub>3</sub>. El producto se extrajo con DCM (2 veces). Las fases orgánicas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna preparativa para obtener el producto deseado **3** (172 mg, R = 42.4%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.88 - 2.16 (m, 6 H) 3.00 (s, 3 H) 3.01 (s, 3 H) 3.17 - 3.26 (m, 2 H) 3.41 - 3.51 (m, 2 H) 3.52 - 3.64 (m, 2 H) 4.38 (t, *J*=7.48 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.38 (s, 1 H) 7.16 (dd, *J*=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=1.98 Hz, 1 H) 7.56 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H) 7.70 (d, *J*=4.84 Hz, 1 H) 8.36 (d, *J*=4.84 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H); *m/z* = 565.03 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl.

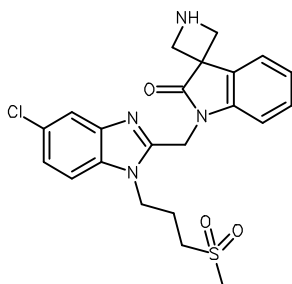
25 **Compuesto 4: síntesis de 1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1H-bencimidazol-2-il}metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[azetidín-3,3'-indol]-1-carboxilato de *tert*-butilo**



Compuesto 4

Se disolvió 2'-oxo-1',2'-dihidro-1*H*-espiro[azetidín-3,3'-indol]-1-carboxilato de *tert*-butilo **3f** (1000 mg, 3.65 mmol) en DMF anhidra (23 ml) y a continuación se añadieron el clorhidrato de 5-cloro-2-(clorometil)-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol **15e** (1304 mg, 3.64 mmol) y carbonato de cesio (3563 mg, 3.56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua-hielo y la mezcla se agitó durante toda la noche. El sólido formado se separó por filtración y se lavó con agua y un poco de éter. Después de secarlo en un horno de vacío, se obtuvo el producto deseado **4** como un sólido de color rosa (1695 mg, R = 81.5%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 - 3.25 (m, 2 H) 4.03 - 4.19 (m, 4 H) 4.47 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.13 (td, J=7.48, 0.88 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 7.65 - 7.69 (m, 3 H); m/z = 559.21 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl.

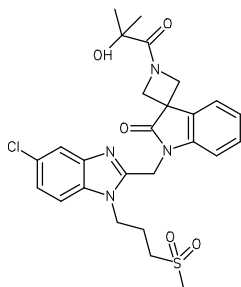
10 **Compuesto 5:** síntesis de 1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



Compuesto 5

A una solución de 1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1*H*-espiro[azetidín-3,3'-indol]-1-carboxilato de *tert*-butilo **4** (1.5 g, 2.63 mmol) en DCM (20 ml), se añadió TFA (1 ml, 5 eq.) a temp. amb. Después de 12 h, se añadió más TFA (2 ml) y la mezcla se agitó durante 24 h. A continuación, la reacción se neutralizó con una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se evaporó el DCM y el sólido formado se separó por filtración y se lavó con agua y éter para obtener la sal trifluoroacética del producto deseado **5** como un polvo de color gris (1.303 g, R = 86.5%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.11 - 2.26 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 4.16 - 4.35 (m, 4 H) 4.48 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.18 - 7.28 (m, 2 H) 7.32 (dd, J=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.36 (td, J=7.90, 0.88 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 9.27 (s a, 2 H); m/z = 459.18 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl.

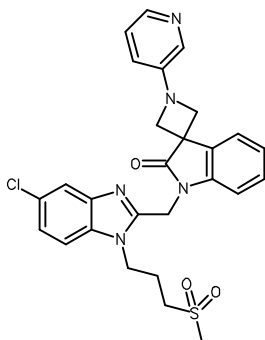
20 **Compuesto 6:** síntesis de 1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona



Compuesto 6

25 Se agitaron enérgicamente 1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona **5** (300 mg, 0.50 mmol), ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (117 mg, 1.12 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.482 ml, 2.80 mmol) a temperatura ambiente en DMF anhidra (4 ml), a la vez que se añadía DECP (0.188 ml, 1.12 mmol) gota a gota. Se continuó agitando durante 1 hora a temperatura ambiente en un recipiente cerrado. Se añadió un poco de hielo y a continuación se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio. La suspensión resultante se agitó durante 2 horas y el sólido se separó por filtración y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de DCM y MeOH. Se evaporaron todas las fracciones puras para obtener una espuma amarillenta, que se lavó adicionalmente con éter y se separó por filtración para obtener el producto del título **6** (121 mg, R = 42.0%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.31 (s, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 2.11 - 2.24 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.18 - 3.27 (m, 2 H) 4.02 - 4.20 (m, 2 H) 4.47 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 4.55 - 4.75 (m, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 5.25 (s, 1 H) 7.11 - 7.23 (m, 2 H) 7.27 - 7.35 (m, 2 H) 7.60 - 7.65 (m, 1 H) 7.65 - 7.71 (m, 2 H); m/z = 545.41 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl.



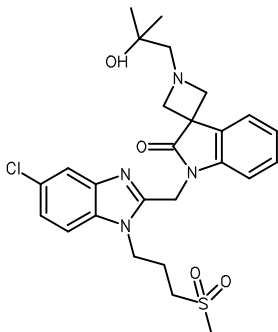
**Compuesto 7: síntesis de 1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona**

Compuesto 7

5 Una mezcla de 1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona **5** (259 mg, 0.43 mmol) y 3-bromopiridina (0.084 ml, 0.87 mmol) en tolueno (1.5 ml) se desgasificó con nitrógeno gaseoso durante 5 minutos. A continuación, se añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10 mg, 0.01 mmol), NaOtBu (52 mg, 0.54 mmol) y BINAP (20 mg, 0.03 mmol). Se volvió a desgasificar la mezcla y a continuación se calentó en un horno de microondas durante 2 horas a 125 °C. La mezcla de reacción se evaporó, se arrastró con agua y se extrajo con DCM.

10 Algunos productos insolubles se separaron por filtración. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna preparativa para obtener el producto del título **7** (35 mg, R = 15.0%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.09 - 2.21 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 4.13 - 4.27 (m, 4 H) 4.47 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 6.99 (ddd, J=8.25, 2.75, 1.32 Hz, 1 H) 7.12 - 7.17 (m, 1 H) 7.20 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.25 (dd, J=8.14, 4.62 Hz, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 2 H) 7.64 - 7.71 (m, 3 H) 7.98 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 8.02 (dd, J=4.62, 1.32 Hz, 1 H); m/z = 536.07 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl.

15 **Compuesto 8: síntesis de 1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona**

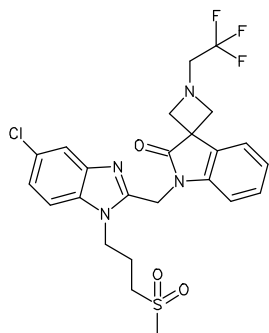


Compuesto 8

20 A una solución de 1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il}metil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona **5** (150 mg, 0.33 mmol) en EtOH (20 ml) y DMF (5 ml), se añadió Et<sub>3</sub>N (0.227 ml, 1.63 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (0.087 ml, 0.98 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 40 horas. Se dejó de calentar y se añadió agua-hielo. Se evaporó el EtOH. El sólido formado se filtró y se lavó con agua y éter para obtener un polvo de color gris. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el producto del título **8** como un sólido blanco después de secarlo en un horno de vacío (74 mg, R = 39.2%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.12 (s, 6 H) 2.06 - 2.17 (m, 2 H) 2.46 (s, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.17 - 3.25 (m, 2 H) 3.54 (c, J=7.04 Hz, 4 H) 4.12 (s, 1 H) 4.45 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 7.10 - 7.17 (m, 2 H) 7.23 - 7.28 (m, 1 H) 7.30 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.64 - 7.68 (m, 2 H) 7.73 - 7.77 (m, 1 H); m/z = 531.09 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl.

25

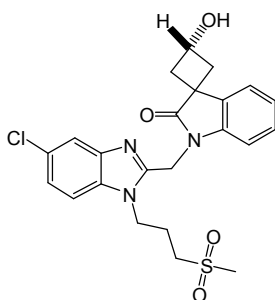
**Compuesto 9: síntesis de 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonylpropil)bencimidazol-2-il]metil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[azetidín-3,3'-indolín]-2'-ona**



Compuesto 9

Una solución de 1'-[[5-cloro-1-(3-metilsulfonilpropil)bencimidazol-2-il]metil]espiro[azetidín-3,3'-indolín]-2'-ona **5** (573 mg, 1 mmol), 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (382 mg, 1 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0.52 ml, 3 mmol) se agitó en dioxano (10 ml) a 50 °C durante todo el fin de semana. A continuación, se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se cristalizó en etanol/acetonitrilo 100/1. Los cristales blanquecinos se recolectaron por filtración y se secaron al vacío para obtener el producto del título **9** (420 mg, 77%). <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2.13 (m, *J*=8.1 Hz, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.22 (m, *J*=15.4 Hz, 2 H), 3.42 (c, *J*=10.0 Hz, 2 H), 3.64 (d, *J*=7.0 Hz, 2 H), 3.75 (d, *J*=7.0 Hz, 2 H), 4.46 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 7.07 - 7.22 (m, 2 H), 7.31 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.62 - 7.79 (m, 3 H); *m/z* = 540.99 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl; punto de fusión: 200.68 °C.

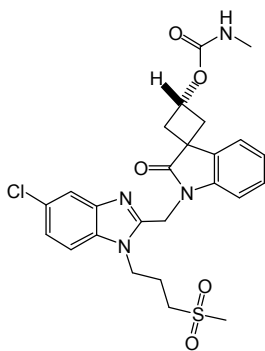
**Compuesto 12:** síntesis de (1*R*,3*R*)-1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-3-hidroxiespiro[ciclobutan-1,3'-indolín]-2'-ona



Compuesto 12

Se sintetizó (3*R*)-1'-((5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1*H*-benzimidazol-2-il)metil)-3-hidroxiespiro[ciclobutan-1,3'-indolín]-2'(1'*H*)-ona **12** siguiendo las condiciones de reacción utilizadas para la síntesis del compuesto **4**, utilizando (3*R*)-hidroxiespiro[ciclobutan-1,3'-indolín]-2'-ona **4d** en lugar de 2'-oxo-1',2'-dihidro-1*H*-espiro[azetidín-3,3'-indolín]-1-carboxilato de *tert*-butilo **3f** y se obtuvo como un sólido ligeramente rosado, con un rendimiento de un 82%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 2.08 - 2.21 (m, 2 H) 2.27 - 2.38 (m, 2 H) 2.60 - 2.72 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 4.46 (t, *J*=7.48 Hz, 2 H) 4.50 - 4.62 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.45 (d, *J*=6.82 Hz, 1 H) 7.05 - 7.14 (m, 2 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 7.30 (dd, *J*=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.45 - 7.55 (m, 1 H) 7.63 - 7.71 (m, 2 H); *m/z* = 474.05 (M+H)<sup>+</sup>; p.f. = 209.84 °C.

**Compuesto 104:** síntesis de (1*R*,3*R*)-1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolín]-3-ilcarbamato de metilo

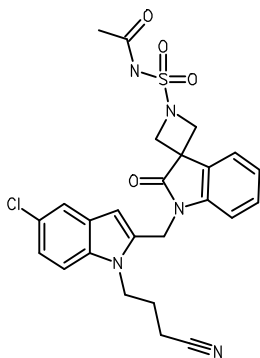


Compuesto 104

Una solución de (3*R*)-1'-((5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1*H*-benzimidazol-2-il)metil)-3-hidroxiespiro[ciclobutan-1,3'-indolín]-2'(1'*H*)-ona **12** (100 mg, 0.205 mmol), trietilamina (0.142 ml, 1.023 mmol) y carbonato de *N,N*-disuccinimidilo

(210 mg, 0.82 mmol) en DCM (1.5 ml) se agitó a temp. amb. durante 2 h. A continuación, se añadió una solución 2 M de metilamina (1.54 ml, 3.07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 30 minutos. A continuación, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de MeOH (de un 0 a un 5%) en DCM para obtener 110 mg (99% de rendimiento) de 1'-([5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1*H*-bencimidazol-2-il]metil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[ciclobutan-1,3'-indol]-3-ilcarbamato de metilo **104** como un sólido ligeramente rosado. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.16 (quint., J=7.59 Hz, 2 H) 2.45 - 2.52 (m, 2 H) 2.59 (d, J=4.62 Hz, 3 H) 2.73 - 2.82 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 4.47 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 5.25 - 5.35 (m, 1 H) 7.07 - 7.16 (m, 3 H) 7.22 - 7.28 (m, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 1 H) 7.64 - 7.70 (m, 2 H); m/z = 531.15 (M+H)+.

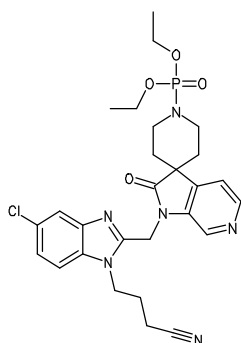
- 10 **Compuesto 117:** síntesis de *N*-[(1'-[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1*H*-indol-2-il]metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1*H*-espiro[azetidin-3,3'-indol]-1-il)sulfonyl]acetamida



Compuesto 117

- Una mezcla de 4-{5-cloro-2-[(2'-oxoespiro[azetidin-3,3'-indol]-1'(2'*H*)-il]metil)-1*H*-indol-1-il}butanonitrilo **59** (588 mg, 1.133 mmol) y sulfamida (326 mg, 3.4 mmol) en dioxano (20 ml) se calentó en un horno de microondas a 160 °C durante 40 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción, esta se concentró al vacío y el residuo se recrystalizó en metanol. A continuación, este material crudo (212 mg, 0.438 mmol) se volvió a disolver en DCM (30 ml) y se añadieron anhídrido acético (82 µl, 0.876 mmol), *N*-metilmorfolina (96 µl, 0.876 mmol) y DMAP (3.7 mg, 0.03 mmol). Después de 3 h a temp. amb., se añadieron dos equivalentes más de anhídrido acético y *N*-metilmorfolina y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. A continuación, se desactivó con MeOH (1 ml) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de MeOH (de un 0 a un 5%) en DCM para obtener 140 mg (58% de rendimiento) de *N*-[(1'-[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1*H*-indol-2-il]metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1*H*-espiro[azetidin-3,3'-indol]-1-il)sulfonyl]acetamida **117** como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.93 - 2.04 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.58 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 4.25 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 4.27 - 4.35 (m, 2 H), 4.40 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 7.08 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.11 - 7.21 (m, 2 H), 7.26 - 7.35 (m, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 7.58 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 10.84 - 10.85 (m, 0 H), 11.75 (s a, 2 H); m/z = 524 (M-H)<sup>-</sup>; p.f. = 182.85 °C.

**Compuesto 115:** síntesis de (1'-[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1*H*-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridin]-1-il)fosfonato de dietilo

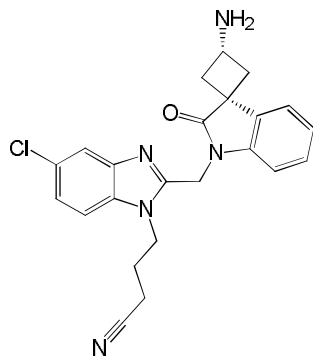


Compuesto 115

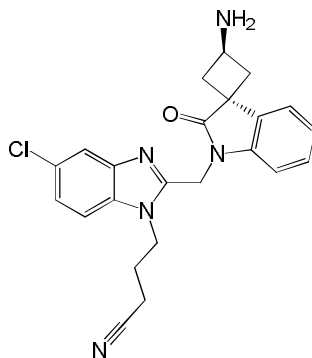
- Una mezcla de clorhidrato de 4-(5-cloro-2-[(2'-oxoespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-*c*]piridin]-1'(2'*H*)-il]metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)butanonitrilo **84** (500 mg, 0.985 mmol), dietoxicianofosfonato (0.448 ml, 3 eq.) y trietilamina (0.411 ml, 3 eq.) en DMF (10 ml) se agitó a temp. amb. durante 2 horas. A continuación, la mezcla se extrajo con DCM y se lavó con agua. A continuación, los componentes orgánicos se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de MeOH (de un 0 a un 10%) en DCM, seguida de una purificación mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm), fase móvil: solución al 0.25% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua, CH<sub>3</sub>CN), para obtener 320 mg (56% de rendimiento) de (1'-[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1*H*-bencimidazol-2-il]metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1*H*-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-

c]piridin]-1-il)fosfonato de dietilo **115**.  $m/z = 571 (M+H)^+$ .

**Compuestos 148 y 149:** síntesis de 4-(2-(((1*R*,3*R*)-3-amino-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-1'-il)metil)-5-cloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)butanonitrilo y 4-(2-(((1*S*,3*S*)-3-amino-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-1'-il)metil)-5-cloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)butanonitrilo



148

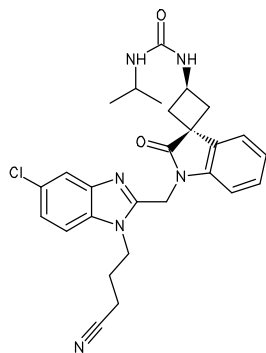


149

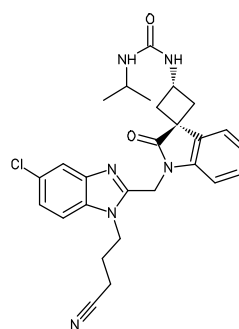
5  
10  
A una solución de la amina **22c** (194 mg, 1.035 mmol) en DMF anhidra (10 ml), se añadió hidruro de sodio (79 mg, 2 eq.) a temp. amb. Después de 30 min, se añadió el clorhidrato de 4-(5-cloro-2-(clorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)butanonitrilo (332 mg, 1 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temp. amb. durante 2 h. A continuación, el crudo se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El crudo resultante se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm, fase móvil: CO<sub>2</sub>, iPrOH con un 0.2% de iPrNH<sub>2</sub>), para obtener los isómeros puros **148** (85 mg, 19% de rendimiento) y **149** (158 mg, 35% de rendimiento).

15  
Para **148**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.91 - 2.10 (m, 2 H) 2.13 - 2.27 (m, 2 H) 2.55 - 2.71 (m, 4 H) 3.78 (quint., *J*=8.03 Hz, 1 H) 4.38 (t, *J*=7.59 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 7.08 (td, *J*=8.10, 1.54 Hz, 2 H) 7.20 (td, *J*=7.70, 1.32 Hz, 1 H) 7.29 (dd, *J*=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.53 - 7.70 (m, 3 H);  $m/z = 420 [M+H]^+$ . Para **149**: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.80 - 2.20 (m, 4 H) 2.20 - 2.34 (m, 2 H) 2.36 - 2.47 (m, 2 H) 2.59 (t, *J*=7.48 Hz, 2 H) 3.77 - 3.95 (m, 1 H) 4.36 (t, *J*=7.50 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 7.00 - 7.14 (m, 2 H) 7.16 - 7.25 (m, 1 H) 7.29 (dd, *J*=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=6.82 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=8.80 Hz, 1 H) 7.66 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H).

20  
**Compuestos 143 y 144:** síntesis de 1-((1*S*,3*S*)-1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-3-il)-3-isopropilurea y 1-((1*R*,3*R*)-1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-3-il)-3-isopropilurea.



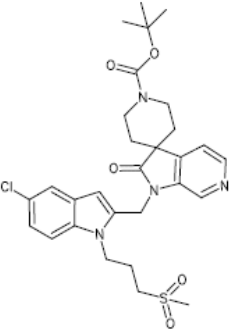
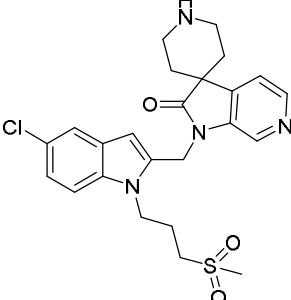
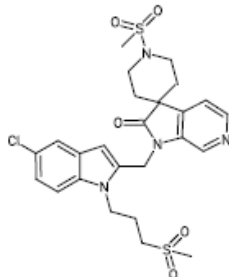
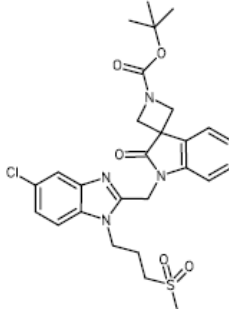
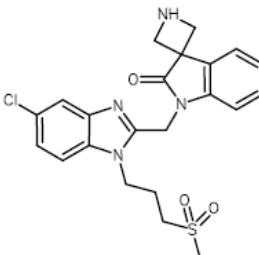
143

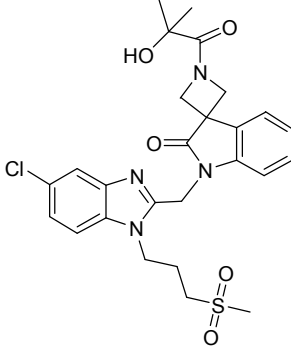
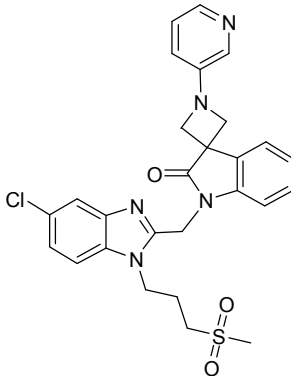
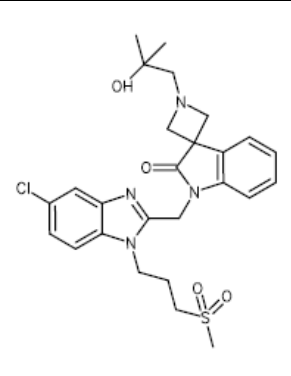
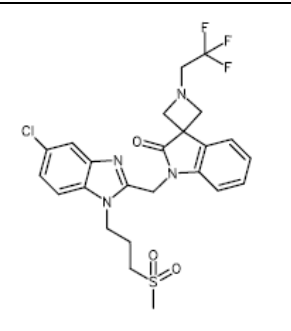
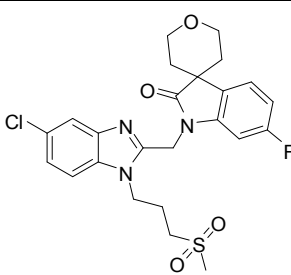


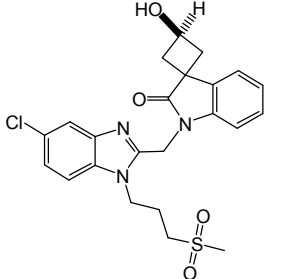
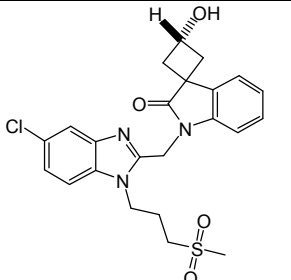
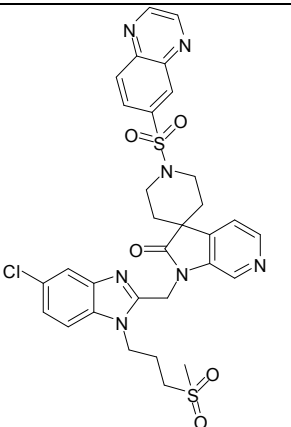
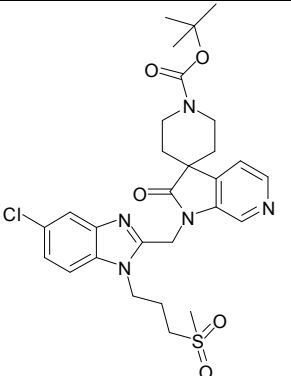
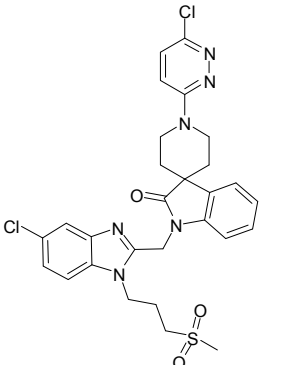
144

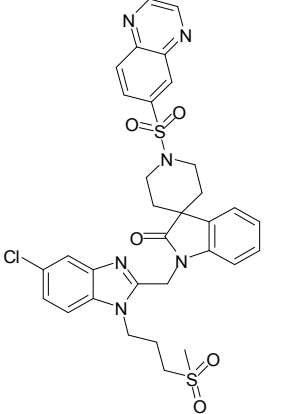
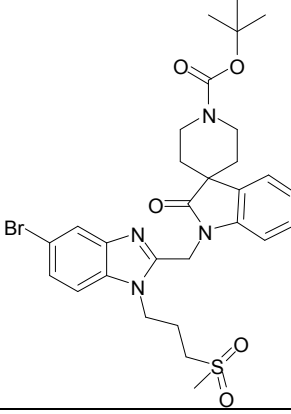
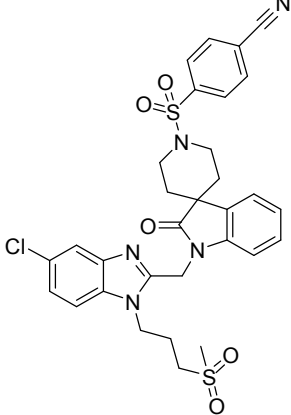
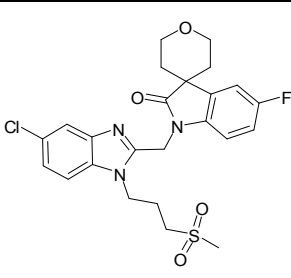
25  
30  
Una mezcla de 4-(2-(3-amino-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-1'-il)metil)-5-cloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)butanonitrilo (mezcla racémica, 500 mg, 1.191 mmol), 2-isocianatopropano (0.14 ml, 1.2 eq.) y DIPEA (3.175 ml, 2 eq.) se agitó a temp. amb. durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18 - 10 μm, 200 g, 5 cm), fase móvil: solución al 0.25% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua, CH<sub>3</sub>CN) para obtener la mezcla pura de enantiómeros, los cuales se separaron posteriormente mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm), fase móvil: CO<sub>2</sub>, MeOH con un 0.2% de iPrNH<sub>2</sub>), para obtener 240 mg (40% de rendimiento) de **143** y 122 mg (20% de rendimiento) de **144**.

Los compuestos de la siguiente tabla se sintetizaron de acuerdo con los protocolos descritos anteriormente y con los métodos conocidos en la técnica por los químicos expertos.

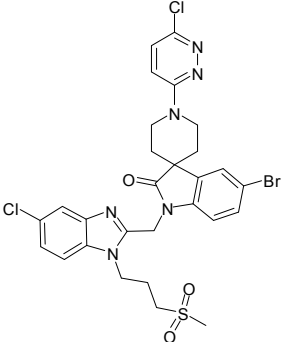
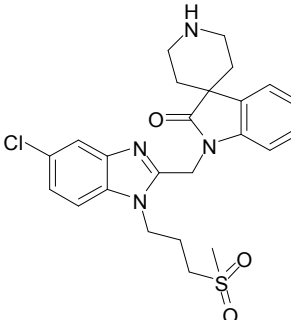
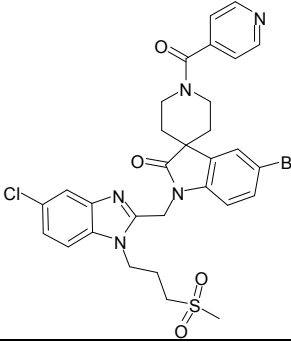
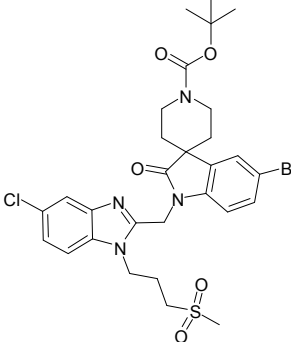
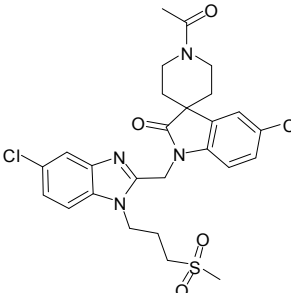
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
1		<p>1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-indol-2-il}metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.80 (t, J=5.50 Hz, 4 H) 2.03 - 2.16 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.14 - 3.25 (m, 2 H) 3.60 - 3.83 (m, 4 H) 4.37 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); m/z = 587.23 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl</p>
2		<p>1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-indol-2-il}metil)espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.62 - 1.88 (m, 4 H) 2.02 - 2.18 (m, 2 H) 2.93 - 3.07 (m, 5 H) 3.11 - 3.24 (m, 4 H) 4.38 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.50 - 7.58 (m, 2 H) 7.64 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.29 - 8.42 (m, 2 H); m/z = 487.27 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl</p>
3		<p>1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-indol-2-il}metil)espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.88 - 2.16 (m, 6 H) 3.00 (s, 3 H) 3.01 (s, 3 H) 3.17 - 3.26 (m, 2 H) 3.41 - 3.51 (m, 2 H) 3.52 - 3.64 (m, 2 H) 4.38 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.38 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H); m/z = 565.03 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl</p>
4		<p>1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol-2-il}metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[azetidín-3,3'-indol]-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 - 3.25 (m, 2 H) 4.03 - 4.19 (m, 4 H) 4.47 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.13 (td, J=7.48, 0.88 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 7.65 - 7.69 (m, 3 H); m/z = 559.21 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl</p>
5		<p>1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol-2-il}metil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.11 - 2.26 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 4.16 - 4.35 (m, 4 H) 4.48 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.18 - 7.28 (m, 2 H) 7.32 (dd, J=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.36 (td, J=7.90, 0.88 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 9.27 (s a, 2 H); m/z = 459.18 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl</p>

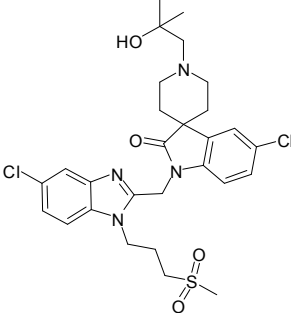
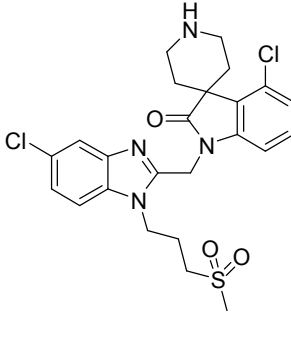
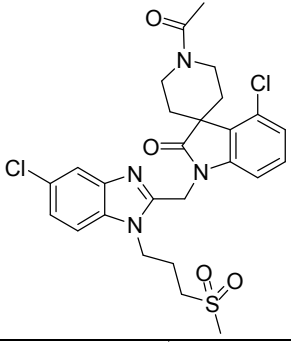
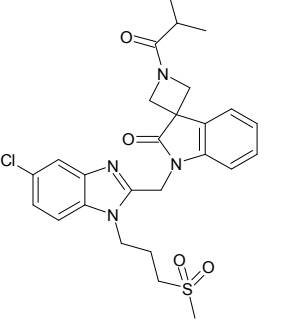
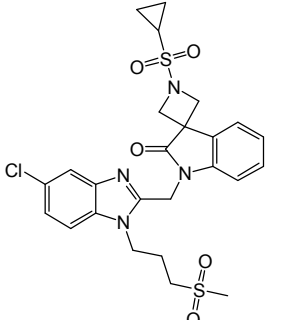
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
6		<p>1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol-2-il}metil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.31 (s, 3 H) 1.33 (s, 3 H) 2.11 - 2.24 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.18 - 3.27 (m, 2 H) 4.02 - 4.20 (m, 2 H) 4.47 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 4.55 - 4.75 (m, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 5.25 (s, 1 H) 7.11 - 7.23 (m, 2 H) 7.27 - 7.35 (m, 2 H) 7.60 - 7.65 (m, 1 H) 7.65 - 7.71 (m, 2 H); m/z = 545.41 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl</p>
7		<p>1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol-2-il}metil)-1-(piridin-3-il)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.09 - 2.21 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 4.13 - 4.27 (m, 4 H) 4.47 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 6.99 (ddd, J=8.25, 2.75, 1.32 Hz, 1 H) 7.12 - 7.17 (m, 1 H) 7.20 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.25 (dd, J=8.14, 4.62 Hz, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 2 H) 7.64 - 7.71 (m, 3 H) 7.98 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 8.02 (dd, J=4.62, 1.32 Hz, 1 H); m/z = 536.07 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl</p>
8		<p>1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol-2-il}metil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.12 (s, 6 H) 2.06 - 2.17 (m, 2 H) 2.46 (s, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.17 - 3.25 (m, 2 H) 3.54 (c, J=7.04 Hz, 4 H) 4.12 (s, 1 H) 4.45 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 7.10 - 7.17 (m, 2 H) 7.23 - 7.28 (m, 1 H) 7.30 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.64 - 7.68 (m, 2 H) 7.73 - 7.77 (m, 1 H); m/z = 531.09 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl</p>
9		<p>1'-[[5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)benzimidazol-2-il]metil]-1-(2,2,2-trifluoroetil)espiro[azetidín-3,3'-indolín]-2'-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.13 (m, J=8.1 Hz, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.22 (m, J=15.4 Hz, 2 H), 3.42 (c, J=10.0 Hz, 2 H), 3.64 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 3.75 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 4.46 (t, J=7.1 Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 7.07 - 7.22 (m, 2 H), 7.31 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.62 - 7.79 (m, 3 H); m/z = 540.99 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl; punto de fusión: 200.68 °C</p>
10		<p>1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolín-3,4'-piran]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.63 - 1.92 (m, 4 H) 2.12 - 2.26 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 3.76 - 3.90 (m, 2 H) 3.98 - 4.13 (m, 2 H) 4.46 (t, J=6.93 Hz, 2 H) 5.24 (s, 2 H) 6.82 - 6.91 (m, 1 H) 7.14 (dd, J= 9.57, 1.65 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J=8.36, 1.32 Hz, 1 H) 7.60 (dd, J=7.92, 5.72 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.80 Hz, 1 H); m/z = 506.13 (M+H)<sup>+</sup> + patrón de Cl; p.f. = 207.14 °C</p>

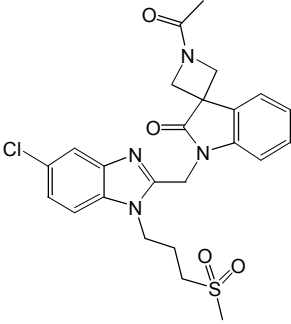
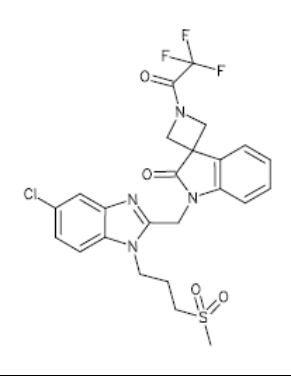
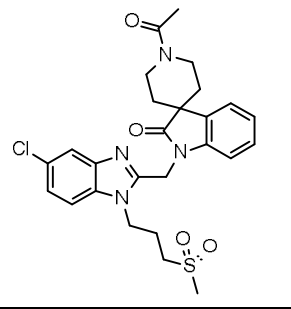
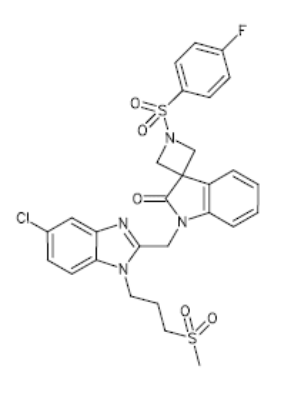
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
11		<p>(3<i>S</i>)-1'-((5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il)metil)-3-hidroxiestero[ciclobutan-1,3'-indol]-2'(1'<i>H</i>)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 2.00 - 2.17 (m, 2 H) 2.38 - 2.48 (m, 4 H) 2.99 (s, 3 H) 3.15 - 3.25 (m, 2 H) 4.45 (t, <i>J</i>=7.26 Hz, 2 H) 4.63 - 4.79 (m, 1 H) 5.23 (s, 2 H) 5.57 (s a, 1 H) 7.00 - 7.16 (m, 2 H) 7.17 - 7.26 (m, 1 H) 7.30 (dd, <i>J</i>=8.69, 1.87 Hz, 1 H) 7.50 (d, <i>J</i>=7.26 Hz, 1 H) 7.62 - 7.71 (m, 2 H)</p> <p><i>m/z</i> = 474.05 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 232.91 °C</p>
12		<p>(3<i>R</i>)-1'-((5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il)metil)-3-hidroxiestero[ciclobutan-1,3'-indol]-2'(1'<i>H</i>)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 2.08 - 2.21 (m, 2 H) 2.27 - 2.38 (m, 2 H) 2.60 - 2.72 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 4.46 (t, <i>J</i>=7.48 Hz, 2 H) 4.50 - 4.62 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.45 (d, <i>J</i>=6.82 Hz, 1 H) 7.05 - 7.14 (m, 2 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 7.30 (dd, <i>J</i>=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.45 - 7.55 (m, 1 H) 7.63 - 7.71 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 474.05 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 209.84 °C</p>
13		<p>1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)-1-(quinoxalin-6-ilsulfonil)estero[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'<i>H</i>)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1.91 - 2.02 (m, 2 H), 2.04 - 2.16 (m, 2 H), 2.21 - 2.35 (m, 2 H), 2.89 (s, 3 H), 3.00 (t, <i>J</i>=7.2 Hz, 2 H), 3.44 - 3.56 (m, 2 H), 3.70 - 3.81 (m, 2 H), 4.36 - 4.47 (m, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 7.10 (d, <i>J</i>=4.4 Hz, 1 H), 7.24 (m, <i>J</i>=1.8 Hz, 2 H), 7.69 (d, <i>J</i>=1.1 Hz, 1 H), 8.15 (dd, <i>J</i>=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1 H), 8.40 (d, <i>J</i>=4.8 Hz, 1 H), 8.66 (d, <i>J</i>=1.8 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.99 - 9.07 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 681 (M+H) + patrón de Cl</p>
14		<p>1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)-2'-oxo-1',2'-dihidroestero[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.44 (s, 9 H), 1.79 (m, <i>J</i>=5.6, 5.6 Hz, 4 H), 2.18 (m, <i>J</i>=7.6, 7.6 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.20 - 3.29 (m, 2 H), 3.61 - 3.81 (m, 4 H), 4.47 (t, <i>J</i>=7.4 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 7.31 (dd, <i>J</i>=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.62 - 7.72 (m, 3 H), 8.33 (d, <i>J</i>=4.8 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 589 (M+H) + patrón de Cl</p>
15		<p>1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)-1'-(6-cloropiridazin-3-il)estero[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.83 - 1.98 (m, 4 H), 2.13 - 2.25 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.20 - 3.29 (m, 2 H), 3.92 - 4.13 (m, 4 H), 4.48 (t, <i>J</i>=7.4 Hz, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 7.05 (t, <i>J</i>=7.4 Hz, 1 H), 7.17 - 7.23 (m, 1 H), 7.23 - 7.35 (m, 2 H), 7.43 - 7.51 (m, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 2 H), 7.63 - 7.72 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 600 (M+H) + patrón de Cl</p>

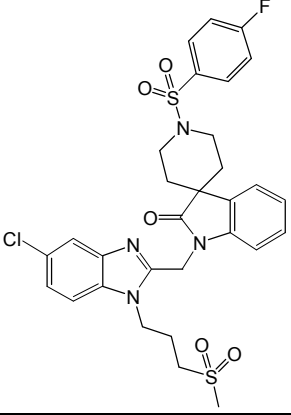
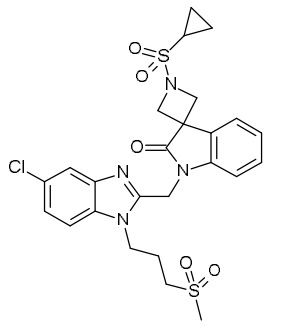
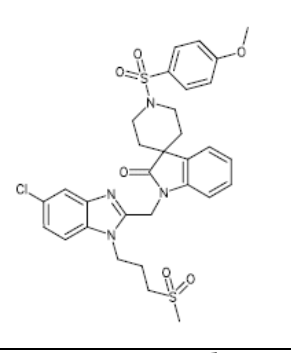
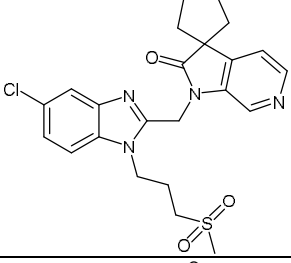
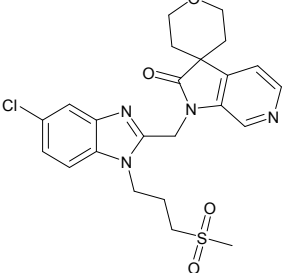
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
16		<p>1-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1'-(quinoxalin-6-ilsulfonil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.85 (m, <i>J</i>=14.1 Hz, 2 H), 2.03 - 2.15 (m, 4 H), 2.93 (s, 3 H), 3.11 - 3.19 (m, 2 H), 3.28 (td, <i>J</i>=11.6, 2.9 Hz, 2 H), 3.62 - 3.74 (m, 2 H), 4.36 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 5.75 (s, 1 H), 7.02 (td, <i>J</i>=7.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.12 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.27 (dd, <i>J</i>=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, <i>J</i>=7.3 Hz, 1 H), 7.59 (d, <i>J</i>=1.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 1 H), 8.20 (dd, <i>J</i>=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 8.39 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1 H), 8.51 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1 H), 9.10 - 9.19 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 680 (M+H) + patrón de Cl</p>
17		<p>1-((5-bromo-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1.51 (s, 9 H), 1.73 - 1.91 (m, 4 H), 2.23 - 2.35 (m, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.11 (t, <i>J</i>=7.2 Hz, 2 H), 3.72 - 3.91 (m, 4 H), 4.49 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 7.05 - 7.11 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.29 (m, <i>J</i>=8.5 Hz, 2 H), 7.28 - 7.28 (m, 1 H), 7.41 (dd, <i>J</i>=8.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.49 (d, <i>J</i>=7.8 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i>=1.5 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 632 (M+H) + patrón de Br</p>
18		<p>4-(1-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-ilsulfonil)benzonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.83 (d, <i>J</i>=14.1 Hz, 2 H), 1.98 - 2.22 (m, 4 H), 2.97 (s, 3 H), 3.13 - 3.28 (m, 4 H), 3.53 - 3.63 (m, 2 H), 4.40 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 6.99 - 7.08 (m, 1 H), 7.13 (d, <i>J</i>=7.8 Hz, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 7.28 (dd, <i>J</i>=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.36 (d, <i>J</i>=7.3 Hz, 1 H), 7.60 (d, <i>J</i>=1.5 Hz, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.99 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i>=8.3 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 653 (M+H) + patrón de Cl</p>
19		<p>1-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-fluoro-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.72 - 1.82 (m, 2 H), 1.89 (m, <i>J</i>=18.2, 4.2, 4.2 Hz, 1 H), 2.17 (m, <i>J</i>=7.6, 7.6, 7.6, 7.6 Hz, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 3.20 - 3.28 (m, 2 H), 3.78 - 3.90 (m, 2 H), 4.07 (ddd, <i>J</i>=11.7, 8.9, 3.2 Hz, 2 H), 4.46 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 7.06 - 7.14 (m, 1 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.31 (dd, <i>J</i>=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.53 (dd, <i>J</i>=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 506 (M+H) + patrón de Cl</p>

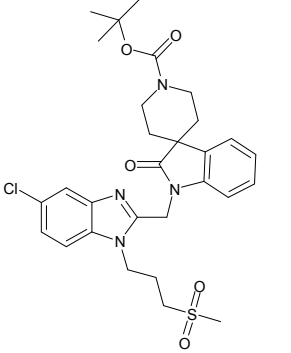
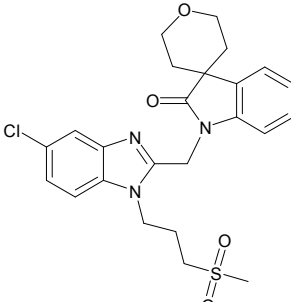
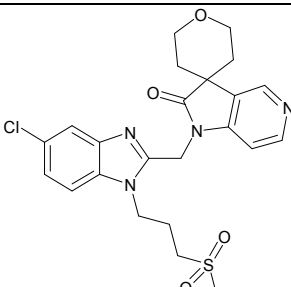
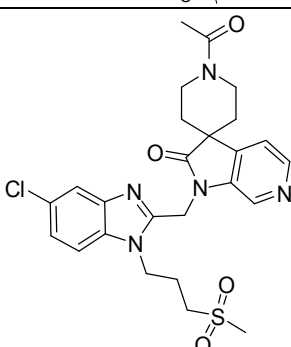
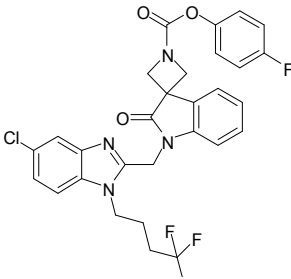


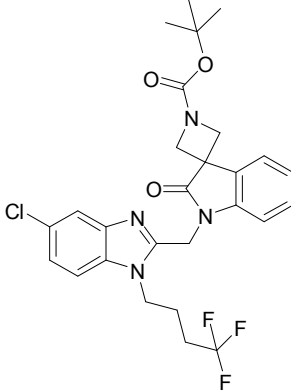
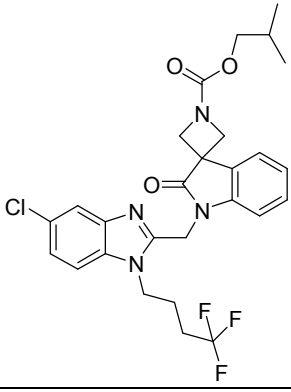
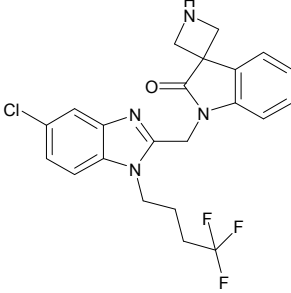
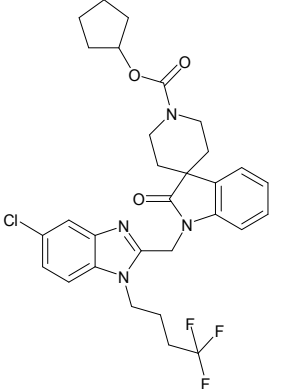
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
20		<p>5-bromo-1-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)-1'-(6-cloropiridazin-3-il)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.81 - 1.90 (m, 2 H), 1.94 - 2.04 (m, 2 H), 2.18 (m, <i>J</i>=7.3, 7.3 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.21 - 3.28 (m, 2 H), 3.87 - 3.99 (m, 2 H), 4.06 - 4.17 (m, 2 H), 4.47 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 7.16 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 1 H), 7.31 (dd, <i>J</i>=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 2 H), 7.52 - 7.57 (m, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 679 (M+H) + patrón de Cl/Br</p>
21		<p>1-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.91 - 2.10 (m, 4 H), 2.21 - 2.32 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 3.17 (s a, 2 H), 3.20 - 3.28 (m, 2 H), 3.41 (s a, 2 H), 4.49 (t, <i>J</i>=7.3 Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 7.04 - 7.13 (m, 1 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 2 H), 7.44 (d, <i>J</i>=6.9 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 488 (M+H) + patrón de Cl/Br</p>
22		<p>5-bromo-1-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)-1'-isonicotinolespiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.72 (d, <i>J</i>=13.2 Hz, 1 H), 1.86 (d, <i>J</i>=13.9 Hz, 1 H), 2.02 (m, <i>J</i>=13.9 Hz, 2 H), 2.12 - 2.24 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.20 - 3.28 (m, 2 H), 3.45 (d, <i>J</i>=13.6 Hz, 1 H), 3.74 (m, <i>J</i>=10.3 Hz, 1 H), 4.28 (d, <i>J</i>=13.4 Hz, 1 H), 4.46 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 7.15 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 1 H), 7.30 (dd, <i>J</i>=8.7, 2.1 Hz, 1 H), 7.46 (dd, <i>J</i>=8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 7.62 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1 H), 8.66 - 8.73 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 672 (M+H) + patrón de Cl</p>
23		<p>5-bromo-1-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.45 (s, 9 H), 1.69 - 1.79 (m, 2 H), 1.80 - 1.90 (m, 2 H), 2.17 (t, <i>J</i>=7.4 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.21 - 3.28 (m, 2 H), 3.63 (s a, 2 H), 3.70 - 3.79 (m, 2 H), 4.45 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 7.15 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 1 H), 7.31 (dd, <i>J</i>=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.45 (dd, <i>J</i>=8.4, 2.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i>=1.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 1 H), 7.75 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 667 (M+H) + patrón de Cl</p>
24		<p>1'-acetil-5-cloro-1-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.68 - 1.87 (m, 3 H), 1.91 - 2.02 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.18 (quint., <i>J</i>=7.6 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.21 - 3.29 (m, 2 H), 3.53 - 3.64 (m, 1 H), 3.69 - 3.77 (m, 1 H), 3.80 (dd, <i>J</i>=9.7, 3.3 Hz, 1 H), 3.99 - 4.08 (m, 1 H), 4.46 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 5.25 (s, 2 H), 7.19 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 1 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H), 7.64 (dd, <i>J</i>=4.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 564 (M+H) + patrón de Cl</p>

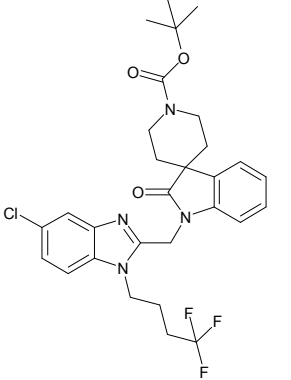
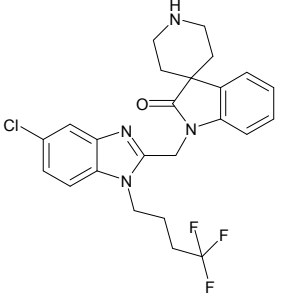
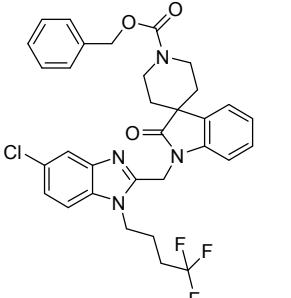
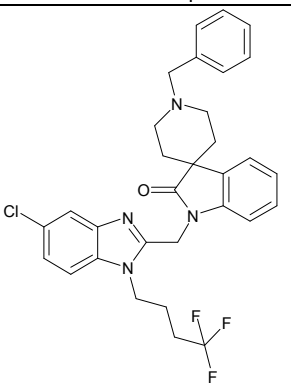
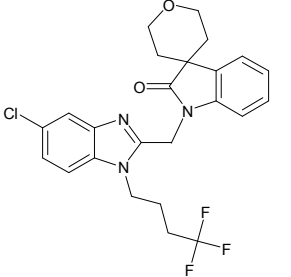
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
25		<p>5-cloro-1-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)-1'-(2-hidroxi-2-metilpropil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.13 (s, 6 H), 1.74 - 1.90 (m, 4 H), 2.16 (m, <i>J</i>=7.3, 7.3 Hz, 2 H), 2.35 (s, 2 H), 2.69 - 2.78 (m, 2 H), 2.94 - 3.00 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.20 - 3.28 (m, 2 H), 4.08 (s, 1 H), 4.45 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 7.18 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 1 H), 7.31 (ddd, <i>J</i>=8.5, 6.5, 2.1 Hz, 1 H), 7.59 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i>=1.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 594 (M+H) + patrón de Cl</p>
26		<p>4-cloro-1-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il)metil)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1<i>H</i>)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.51 (s a, 2 H) 2.11 - 2.26 (m, 2 H) 2.42 - 2.54 (m, 2 H) 2.73 - 2.86 (m, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 3.28 - 3.39 (m, 2 H) 4.47 (t, <i>J</i>=7.37 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 7.04 (d, <i>J</i>=8.14 Hz, 1 H) 7.12 (d, <i>J</i>=7.48 Hz, 1 H) 7.25 (t, <i>J</i>=7.92 Hz, 1 H) 7.30 (dd, <i>J</i>=8.69, 1.87 Hz, 1 H) 7.63 (d, <i>J</i>=1.98 Hz, 1 H) 7.67 (d, <i>J</i>=8.80 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 521.01 (M+H) + patrón de 2°C</p>
27		<p>1'-acetil-4-cloro-1-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il)metil)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1<i>H</i>)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.61 - 1.79 (m, 2 H) 2.07 (s, 3 H) 2.14 - 2.26 (m, 2 H) 2.37 - 2.64 (m, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.21 - 3.29 (m, 2 H) 3.31 - 3.39 (m, 1 H) 3.77 - 3.88 (m, 2 H) 4.35 - 4.43 (m, 1 H) 4.47 (t, <i>J</i>=7.37 Hz, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 7.07 (d, <i>J</i>=8.14 Hz, 1 H) 7.18 (d, <i>J</i>=7.70 Hz, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 2 H) 7.64 (d, <i>J</i>=1.76 Hz, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i>=8.80 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 563.05 (M+H) + patrón de 2°C</p>
28		<p>1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il)metil)-1-(2-metilpropanoil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1<i>H</i>)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.00 - 1.10 (m, 6 H) 2.08 - 2.22 (m, 2 H) 2.52 - 2.60 (m, 1 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 - 3.26 (m, 2 H) 4.01 - 4.20 (m, 2 H) 4.37 - 4.55 (m, 4 H) 5.17 - 5.31 (m, 2 H) 7.10 - 7.24 (m, 2 H) 7.27 - 7.36 (m, 2 H) 7.62 - 7.74 (m, 3 H); <i>m/z</i> = 529.11 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 133.12 °C y 226.64 °C</p>
29		<p>1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il)metil)-1-(ciclopropilsulfonil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1<i>H</i>)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.00 - 1.19 (m, 4 H) 2.09 - 2.21 (m, 2 H) 2.93 - 3.03 (m, 4 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 4.12 - 4.34 (m, 4 H) 4.47 (t, <i>J</i>=7.37 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 7.14 - 7.25 (m, 2 H) 7.28 - 7.37 (m, 2 H) 7.63 - 7.71 (m, 3 H); <i>m/z</i> = 563.05 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 191.15 °C</p>

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
30		<p>1-acetil-1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol-2-il}metil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.87 (s, 3 H) 2.10 - 2.22 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 4.02 - 4.17 (m, 2 H) 4.36 - 4.44 (m, 2 H) 4.47 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.16 - 5.31 (m, 2 H) 7.10 - 7.17 (m, 1 H) 7.18 - 7.23 (m, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 2 H) 7.64 - 7.73 (m, 3 H); m/z = 501.11 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 221.24 °C</p>
31		<p>1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol-2-il}metil)-1-(trifluoroacetil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.10 - 2.22 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 4.29 - 4.36 (m, 1 H) 4.36 - 4.41 (m, 1 H) 4.48 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 4.61 - 4.68 (m, 1 H) 4.70 - 4.77 (m, 1 H) 5.23 (s, 2 H) 7.11 - 7.19 (m, 1 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 2 H) 7.64 - 7.72 (m, 2 H) 7.82 - 7.88 (m, 1 H); m/z = 554.99 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 249.58 °C</p>
32		<p>1'-acetil-1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol-2-il}metil)espiro[indol-3,4'-piperidín]-2(1'H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.67 - 1.94 (m, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 2.12 - 2.24 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.62 - 4.04 (m, 4 H) 4.47 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.24 (s, 2 H) 7.06 (t, J=7.50 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.26 (t, J=7.50 Hz, 1 H) 7.31 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.26 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=8.80 Hz, 1 H); m/z = 529.11 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 247.98 °C</p>
33		<p>1'-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol-2-il}metil)-1-[(4-fluorofenil)sulfonil]espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.02 - 2.17 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.12 - 3.24 (m, 2 H) 3.91 - 4.12 (m, 4 H) 4.40 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.98 (d, J=7.26 Hz, 1 H) 7.06 (t, J=7.30 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.23 - 7.35 (m, 2 H) 7.56 - 7.72 (m, 4 H) 7.97 - 8.07 (m, 2 H); m/z = 617.40 (M+H) + patrón de Cl</p>

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
34		<p>1-((5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il)metil)-1'-[(4-fluorofenil)sulfonyl]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1<i>H</i>)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.77 - 1.90 (m, 2 H) 1.99 - 2.18 (m, 4 H) 2.97 (s, 3 H) 3.08 - 3.23 (m, 4 H) 3.46 - 3.59 (m, 2 H) 4.40 (t, <i>J</i>=7.37 Hz, 2 H) 5.15 (s, 2 H) 6.99 - 7.08 (m, 1 H) 7.14 (d, <i>J</i>=7.70 Hz, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.29 (dd, <i>J</i>=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.35 (d, <i>J</i>=7.26 Hz, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 2 H) 7.61 (d, <i>J</i>=1.76 Hz, 1 H) 7.65 (d, <i>J</i>=8.80 Hz, 1 H) 7.83 - 7.94 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 645.47 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 183.97 °C</p>
35		<p>1-((5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il)metil)-1'-(ciclopropilsulfonyl)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1<i>H</i>)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 0.93 - 1.10 (m, 4 H) 1.84 - 2.04 (m, 4 H) 2.10 - 2.24 (m, 2 H) 2.68 - 2.81 (m, 1 H) 3.01 (s, 3 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 3.49 - 3.73 (m, 4 H) 4.47 (t, <i>J</i>=7.04 Hz, 2 H) 5.24 (s, 2 H) 7.03 - 7.12 (m, 1 H) 7.17 - 7.35 (m, 3 H) 7.50 (d, <i>J</i>=7.48 Hz, 1 H) 7.60 - 7.73 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 591.04 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 194.85 °C</p>
36		<p>1-((5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il)metil)-1'-[(4-metoxifenil)sulfonyl]espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1<i>H</i>)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.74 - 1.87 (m, 2 H) 1.98 - 2.18 (m, 4 H) 2.96 (s, 3 H) 3.06 - 3.23 (m, 4 H) 3.43 - 3.55 (m, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 4.40 (t, <i>J</i>=7.48 Hz, 2 H) 5.15 (s, 2 H) 7.03 (t, <i>J</i>=7.37 Hz, 1 H) 7.13 (d, <i>J</i>=7.92 Hz, 1 H) 7.15 - 7.20 (m, 2 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.29 (dd, <i>J</i>=8.58, 1.76 Hz, 1 H) 7.33 (d, <i>J</i>=7.48 Hz, 1 H) 7.61 (d, <i>J</i>=1.98 Hz, 1 H) 7.65 (d, <i>J</i>=8.80 Hz, 1 H) 7.70 - 7.77 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 657.05 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 237.33 °C</p>
37		<p>1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopentan-1,3'-pirrolo[2,3-<i>c</i>]piridin]-2'(1'<i>H</i>)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1.79 - 2.30 (m, 10 H) 2.91 (s, 3 H) 3.10 (t, <i>J</i>=7.15 Hz, 2 H) 4.38 - 4.51 (m, 2 H) 5.18 (s, 2 H) 7.10 (dd, <i>J</i>=4.77, 0.75 Hz, 1 H) 7.17 - 7.23 (m, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i>=1.76 Hz, 1 H) 8.32 (d, <i>J</i>=4.77 Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 473 (M+H)<sup>+</sup></p>
38		<p>1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)-2,3,5,6-tetrahydroespiro[piran-4,3'-pirrolo[2,3-<i>c</i>]piridin]-2'(1'<i>H</i>)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.83 (t, <i>J</i>=5.39 Hz, 4 H) 2.19 (quint., <i>J</i>=7.65 Hz, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.21 - 3.29 (m, 2 H) 3.78 - 3.91 (m, 2 H) 4.04 (dt, <i>J</i>=11.72, 5.69 Hz, 2 H) 4.48 (t, <i>J</i>=7.48 Hz, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 7.31 (dd, <i>J</i>=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.65 (d, <i>J</i>=1.76 Hz, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i>=8.58 Hz, 1 H) 7.70 (d, <i>J</i>=4.84 Hz, 1 H) 8.35 (d, <i>J</i>=4.84 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 489 (M+H)<sup>+</sup></p>

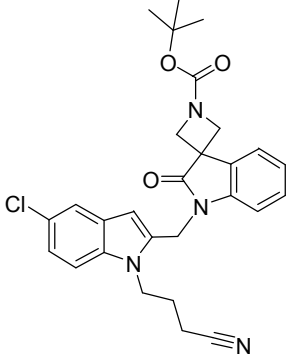
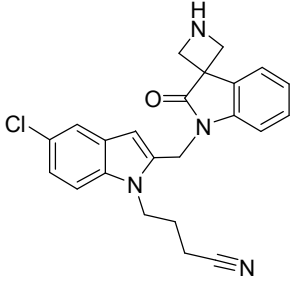
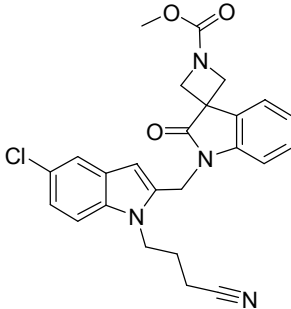
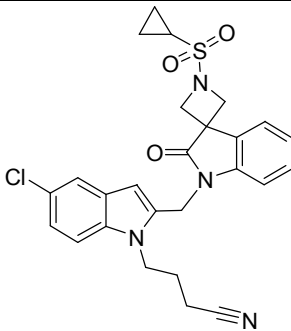
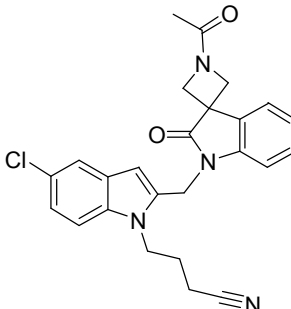
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
39		<p>1-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1.51 (s, 9 H), 1.73 - 1.91 (m, 4 H), 2.22 - 2.36 (m, 2 H), 2.96 (d, <i>J</i>=0.75 Hz, 3 H), 3.11 (t, <i>J</i>=7.15 Hz, 2 H), 3.72 - 3.92 (m, 4 H), 4.49 (t, <i>J</i>=7.78 Hz, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 7.05 - 7.11 (m, 1 H), 7.30 (s, 4 H), 7.49 (d, <i>J</i>=7.78 Hz, 1 H), 7.75 (d, <i>J</i>=2.01 Hz, 1 H) m/z = 587 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl</p>
40		<p>1-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)-2,3,5,6-tetrahydroespiro[indolin-3,4'-píran]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1.80 - 1.96 (m, 4 H), 2.29 (quint., <i>J</i>=7.47 Hz, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 3.12 (t, <i>J</i>=7.28 Hz, 2 H), 3.88 - 4.02 (m, 2 H), 4.23 (ddd, <i>J</i>=11.80, 7.28, 4.52 Hz, 2 H), 4.44 - 4.56 (m, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 7.27 - 7.36 (m, 3 H), 7.39 (d, <i>J</i>=7.28 Hz, 1 H), 7.50 (d, <i>J</i>=7.78 Hz, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i>=1.76 Hz, 1 H); m/z = 488 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl</p>
41		<p>1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)-2,3,5,6-tetrahydroespiro[píran-4,3'-pirrolo[3,2-c]piridin]-2'(1'<i>H</i>)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1.76 - 1.89 (m, 2 H), 2.01 (ddd, <i>J</i>=13.64, 7.37, 3.63 Hz, 2 H), 2.27 - 2.39 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 3.14 (d, <i>J</i>=14.30 Hz, 2 H), 3.94 (ddd, <i>J</i>=11.72, 7.54, 3.63 Hz, 2 H), 4.19 (ddd, <i>J</i>=11.66, 7.37, 3.85 Hz, 2 H), 4.45 - 4.57 (m, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 7.27 - 7.31 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 7.46 (d, <i>J</i>=5.28 Hz, 1 H), 7.73 (d, <i>J</i>=1.76 Hz, 1 H), 8.51 (d, <i>J</i>=5.28 Hz, 1 H), 8.63 (s, 1 H); m/z = 489 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl</p>
42		<p>1-acetil-1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'<i>H</i>)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.72 - 1.82 (m, 2 H), 1.83 - 1.92 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.19 (m, <i>J</i>=7.4, 7.4 Hz, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 3.22 - 3.29 (m, 2 H), 3.66 - 3.79 (m, 2 H), 3.80 - 3.93 (m, 2 H), 4.48 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 7.31 (dd, <i>J</i>=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 2 H), 7.68 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 1 H), 8.34 (d, <i>J</i>=4.8 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H)</p>
43		<p>1'-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidín-3,3'-indolin]-1-carboxilato de 4-fluorofenilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.89 - 2.04 (m, 2 H), 2.33 - 2.48 (m, 2 H), 4.27 (s a, 2 H), 4.44 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 3 H), 5.25 (s, 2 H), 7.17 (td, <i>J</i>=7.5, 0.8 Hz, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 5 H), 7.28 - 7.38 (m, 2 H), 7.65 - 7.73 (m, 2 H), 7.80 - 7.86 (m, 1 H); m/z = 587 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl</p>

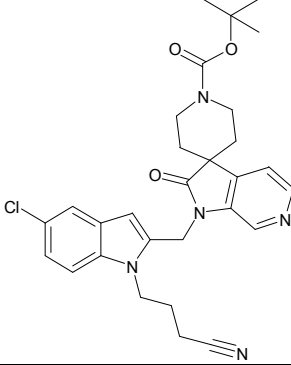
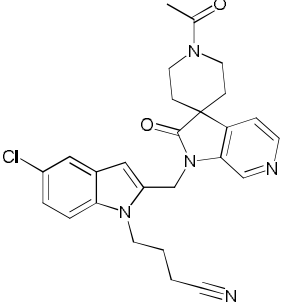
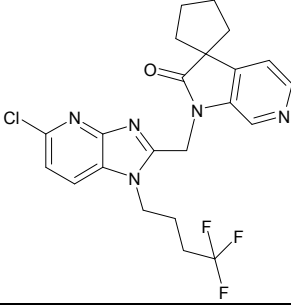
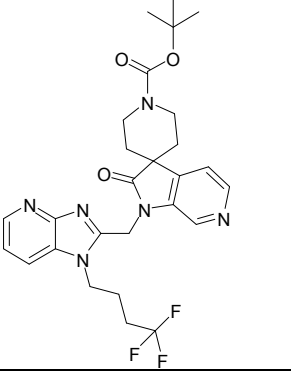
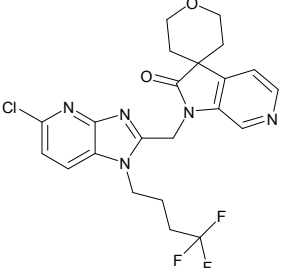
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
44		<p>1'-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidin-3,3'-indolin]-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <hr/> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1.47 - 1.53 (m, 9 H), 1.95 (m, <i>J</i> =7.8, 7.8 Hz, 2 H), 2.14 - 2.29 (m, 2 H), 4.08 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2 H), 4.33 - 4.41 (m, 4 H), 5.19 (s, 2 H), 7.13 - 7.19 (m, 1 H), 7.20 - 7.29 (m, 2 H), 7.29 - 7.35 (m, 1 H), 7.51 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 7.76 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 587 (M+H) <sup>+</sup> , patrón de Cl
45		<p>1'-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidin-3,3'-indolin]-1-carboxilato de isobutilo</p> <hr/> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 0.95 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 6 H), 1.88 - 2.03 (m, 3 H), 2.14 - 2.29 (m, 2 H), 3.92 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 2 H), 4.14 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2 H), 4.37 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 2 H), 4.42 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 7.12 - 7.20 (m, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 2 H), 7.33 (td, <i>J</i> =7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.53 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2 H), 7.76 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 549 (M+H) <sup>+</sup> , patrón de Cl
46		<p>1'-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidin-3,3'-indolin]-2'-ona</p> <hr/> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.92 - 2.05 (m, 2 H), 2.35 - 2.46 (m, 2 H), 4.19 - 4.26 (m, 2 H), 4.26 - 4.33 (m, 2 H), 4.43 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 7.20 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 1 H), 7.26 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1 H), 7.31 (dd, <i>J</i> =8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 7.70 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1 H), 7.85 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 9.39 (s a, 1 H); <i>m/z</i> = 449 (M+H) <sup>+</sup> , patrón de Cl
47		<p>1-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de ciclopentilo</p> <hr/> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i> ) δ ppm 1.54 - 1.67 (m, 2 H), 1.68 - 2.06 (m, 12 H), 2.22 (m, <i>J</i> =10.2, 8.1, 8.1 Hz, 2 H), 3.75 - 3.96 (m, 4 H), 4.32 - 4.41 (m, 2 H), 5.14 - 5.23 (m, 3 H), 7.05 - 7.11 (m, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 2 H), 7.52 - 7.61 (m, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H) <i>m/z</i> = 590 (M+H) <sup>+</sup> , patrón de Cl

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
48		<p>1-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1.51 (s, 10 H), 1.73 - 1.89 (m, 4 H), 1.91 - 2.02 (m, 2 H), 2.15 - 2.30 (m, 2 H), 3.74 - 3.91 (m, 4 H), 4.32 - 4.40 (m, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 7.05 - 7.11 (m, 1 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 2 H), 7.55 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i>=1.8 Hz, 1 H)  <i>m/z</i> = 577 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl</p>
49		<p>1-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.89 - 2.03 (m, 4 H), 2.04 - 2.17 (m, 2 H), 2.34 - 2.47 (m, 2 H), 3.35 - 3.41 (m, 2 H), 3.52 (s a, 2 H), 4.42 (t, <i>J</i>=7.7 Hz, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 7.13 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 1 H), 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 7.41 (d, <i>J</i>=7.3 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1 H), 8.76 (s a, 1 H); <i>m/z</i> = 477 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl</p>
50		<p>1-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2-oxoespiro[indolin-3,4'-piperidin]-1'-carboxilato de bencilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1.75 - 1.91 (m, 4 H), 1.91 - 2.03 (m, 2 H), 2.21 (m, <i>J</i>=10.4, 8.0, 8.0 Hz, 2 H), 3.84 - 4.01 (m, 4 H), 4.31 - 4.42 (m, 2 H), 5.15 - 5.25 (m, 4 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 4 H), 7.30 - 7.37 (m, 2 H), 7.37 - 7.43 (m, 3 H), 7.55 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i>=1.8 Hz, 1 H)  <i>m/z</i> = 612 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl</p>
51		<p>1'-bencil-1-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[indolin-3,4'-piperidin]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.71 - 1.80 (m, 2 H), 1.81 - 1.89 (m, 2 H), 1.93 (t, <i>J</i>=7.7 Hz, 2 H), 2.31 - 2.47 (m, 3 H), 2.58 - 2.69 (m, 2 H), 2.83 (m, <i>J</i>=7.7, 7.7, 3.8, 3.8 Hz, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 4.40 (t, <i>J</i>=7.7 Hz, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 7.01 - 7.08 (m, 1 H), 7.17 - 7.41 (m, 8 H), 7.53 (d, <i>J</i>=7.5 Hz, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 568 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl</p>
52		<p>1-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1<i>H</i>-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2',3',5',6'-tetrahydroespiro[indolin-3,4'-piran]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1.87 (t, <i>J</i>=5.52 Hz, 4 H), 1.91 - 2.02 (m, 2 H), 2.14 - 2.33 (m, 2 H), 3.95 (dt, <i>J</i>=11.73, 4.93 Hz, 2 H), 4.24 (dt, <i>J</i>=11.86, 5.99 Hz, 2 H), 4.32 - 4.43 (m, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 7.04 - 7.14 (m, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 2 H), 7.37 (d, <i>J</i>=7.28 Hz, 1 H), 7.55 (d, <i>J</i>=7.78 Hz, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i>=1.76 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 478 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl</p>

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
53		<p>1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.44 (s, 9 H), 1.79 (m, <i>J</i>=5.7, 5.7 Hz, 4 H), 2.02 - 2.16 (m, 2 H), 2.63 (t, <i>J</i>=7.4 Hz, 2 H), 3.61 - 3.78 (m, 2 H), 4.39 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 7.30 (dd, <i>J</i>=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i>=5.5 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 8.32 (d, <i>J</i>=4.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H)</p>
54		<p>1'-((5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1H-indol-2-il)metil)espiro[ciclopentan-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.81 - 2.16 (m, 10 H) 3.00 (s, 3 H) 3.14 - 3.24 (m, 2 H) 4.37 (t, <i>J</i>=7.40 Hz, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.16 (dd, <i>J</i>=8.78, 2.01 Hz, 1 H) 7.43 (d, <i>J</i>=4.77 Hz, 1 H) 7.55 (m, <i>J</i>=5.40, 3.40 Hz, 2 H) 8.31 (d, <i>J</i>=4.77 Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 472.44 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl</p>
55		<p>1'-((5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1H-indol-2-il)metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.73 - 1.92 (m, 4 H) 2.03 - 2.15 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.16 - 3.24 (m, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.70 - 3.85 (m, 4 H) 4.38 (t, <i>J</i>=7.59 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.16 (dd, <i>J</i>=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, <i>J</i>=2.20 Hz, 1 H) 7.55 (d, <i>J</i>=8.80 Hz, 1 H) 7.68 - 7.71 (m, 1 H) 8.34 (d, <i>J</i>=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 545.04 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl; p.f. = 234.28 °C</p>
56		<p>1-acetil-1'-((5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1H-indol-2-il)metil)espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.75 - 1.82 (m, 2 H) 1.84 - 1.96 (m, 2 H) 2.04 - 2.17 (m, 5 H) 3.01 (s, 3 H) 3.17 - 3.24 (m, 2 H) 3.64 - 3.95 (m, 4 H) 4.38 (t, <i>J</i>=7.59 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 6.38 (s, 1 H) 7.16 (dd, <i>J</i>=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, <i>J</i>=1.98 Hz, 1 H) 7.56 (d, <i>J</i>=8.80 Hz, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i>=4.62 Hz, 1 H) 8.34 (d, <i>J</i>=4.62 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 529.07 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl; p.f. = 258.32 °C</p>
57		<p>1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-indol-2-il)metil)-2,3,5,6-tetrahydroespiro[piran-4,3'-pirrolo[3,2-c]piridin]-2'(1'H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1.85 (ddd, <i>J</i>=13.64, 7.15, 3.63 Hz, 2 H), 2.01 (ddd, <i>J</i>=13.59, 7.10, 3.74 Hz, 2 H), 2.31 (quint., <i>J</i>=7.26 Hz, 2 H), 2.96 (s, 3 H), 3.07 (t, <i>J</i>=7.15 Hz, 2 H), 3.95 (ddd, <i>J</i>=11.72, 7.43, 3.74 Hz, 2 H), 4.16 - 4.26 (m, 2 H), 4.40 (t, <i>J</i>=7.37 Hz, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 6.99 (d, <i>J</i>=5.28 Hz, 1 H), 7.14 - 7.21 (m, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 7.50 (d, <i>J</i>=1.76 Hz, 1 H), 8.47 (d, <i>J</i>=5.28 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 488 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl</p>

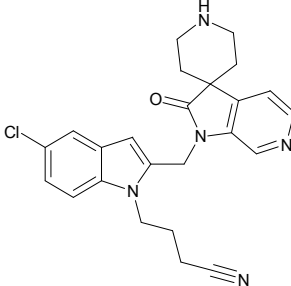
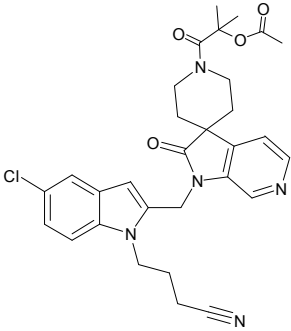
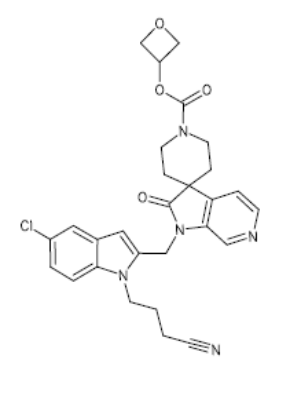
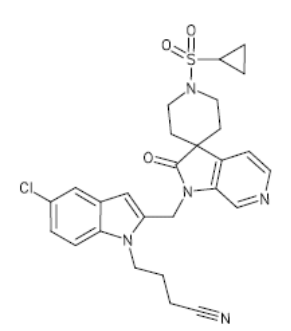
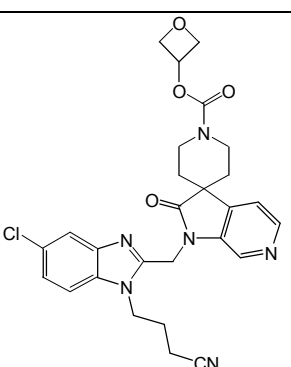


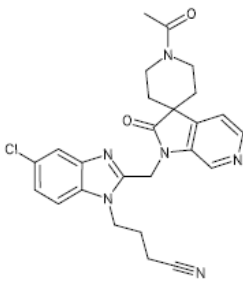
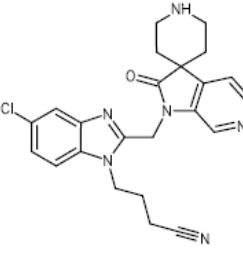
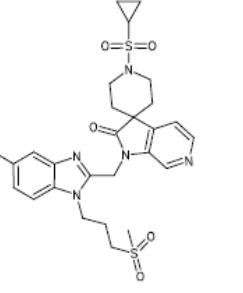
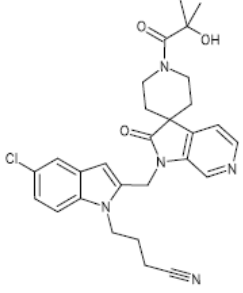
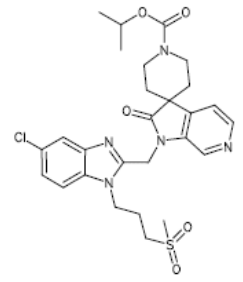
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
58		<p>1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-indol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[azetidín-3,3'-indol]-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <hr/> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.87 - 2.03 (m, 2 H) 2.57 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 4.03 - 4.21 (m, 4 H) 4.30 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.08 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 2 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.68 (d, J=6.82 Hz, 1 H); m/z = 505.42 (M+H) <sup>+</sup> , patrón de Cl
59		<p>4-{5-cloro-2-[(2'-oxoespiro[azetidín-3,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]-1H-indol-1-il}butanonitrilo</p> <hr/> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.83 - 2.00 (m, 2 H) 2.53 - 2.65 (m, 2 H) 3.45 (s, 1 H) 3.51 - 3.85 (m, 4 H) 4.21 - 4.39 (m, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.25 - 6.45 (m, 1 H) 6.99 - 7.20 (m, 3 H) 7.21 - 7.32 (m, 1 H) 7.44 - 7.61 (m, 2 H) 7.78 (d, J=6.82 Hz, 1 H); m/z = 405.03 (M+H) <sup>+</sup> , patrón de Cl
60		<p>1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-indol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[azetidín-3,3'-indol]-1-carboxilato</p> <hr/> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.97 (quint., J=7.48 Hz, 2 H) 2.57 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.65 (s, 3 H) 4.11 - 4.36 (m, 6 H) 5.13 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.08 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 2 H) 7.29 (td, J=7.81, 1.10 Hz, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 2 H) 7.70 - 7.76 (m, 1 H); m/z = 463.09 (M+H) <sup>+</sup> , patrón de Cl
61		<p>4-{5-cloro-2-[[1-(ciclopropilsulfonil)-2'-oxoespiro[azetidín-3,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]-1H-indol-1-il}butanonitrilo</p> <hr/> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.99 - 1.08 (m, 2 H) 1.12 - 1.20 (m, 2 H) 1.90 - 2.02 (m, 2 H) 2.58 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 2.93 - 3.04 (m, 1 H) 4.13 - 4.37 (m, 6 H) 5.13 (s, 2 H) 6.38 (s, 1 H) 7.07 - 7.21 (m, 3 H) 7.27 - 7.35 (m, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 2 H) 7.67 (d, J=7.04 Hz, 1 H); m/z = 509.07 (M+H) <sup>+</sup> , patrón de Cl
62		<p>4-{2-[(1-acetil-2'-oxoespiro[azetidín-3,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]-5-cloro-1H-indol-1-il}butanonitrilo</p> <hr/> <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.88 (s, 3 H) 1.91 - 2.03 (m, 2 H) 2.58 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 4.03 - 4.19 (m, 2 H) 4.31 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 4.37 - 4.47 (m, 2 H) 5.14 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.05 - 7.19 (m, 3 H) 7.29 (td, J=7.70, 1.10 Hz, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 2 H) 7.71 (dd, J=6.82, 0.70 Hz, 1 H); m/z = 447.42 (M+H) <sup>+</sup> , patrón de Cl; p.f. = 195.25 °C

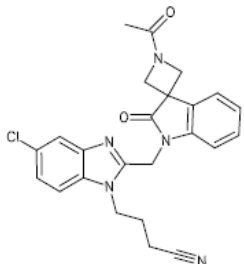
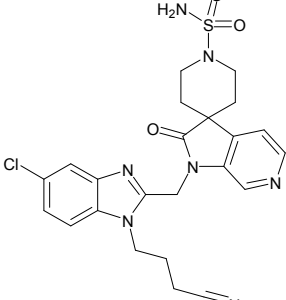
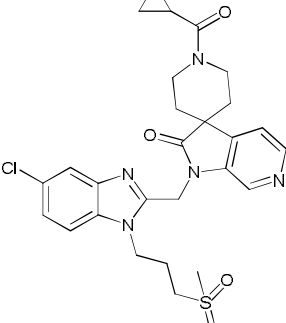
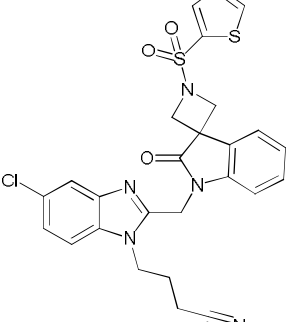
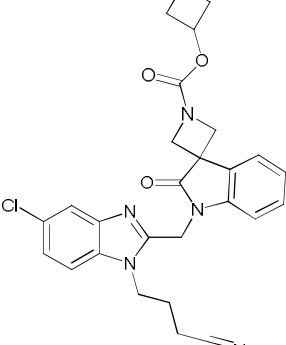
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
63		<p>1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-indol-2-il)metil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.80 (t, <i>J</i>=5.61 Hz, 4 H) 1.92 - 2.04 (m, 2 H) 2.58 (t, <i>J</i>=7.26 Hz, 2 H) 3.58 - 3.82 (m, 4 H) 4.29 (t, <i>J</i>=7.59 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.10 - 7.18 (m, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 2 H) 7.69 (d, <i>J</i>=4.62 Hz, 1 H) 8.33 (d, <i>J</i>=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 534 (M+H)<sup>+</sup></p>
64		<p>4-(2-((1-acetil-2'-oxoespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1'(2'H)-il)metil)-5-cloro-1H-indol-1-il)butanonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.71 - 1.82 (m, 2 H) 1.83 - 1.93 (m, 2 H) 1.99 (t, <i>J</i>=7.48 Hz, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.59 (t, <i>J</i>=7.37 Hz, 2 H) 3.60 - 3.96 (m, 4 H) 4.20 - 4.37 (m, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.09 - 7.19 (m, 1 H) 7.46 - 7.57 (m, 2 H) 7.68 (d, <i>J</i>=4.62 Hz, 1 H) 8.34 (d, <i>J</i>=4.62 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) <i>m/z</i> = 476 (M+H)<sup>+</sup></p>
65		<p>1'-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)espiro[ciclopentan-1,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1.81 - 1.92 (m, 2 H), 1.94 - 2.06 (m, 4 H), 2.07 - 2.32 (m, 7 H), 4.39 - 4.47 (m, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 7.12 (dd, <i>J</i>=4.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i>=8.3 Hz, 1 H), 8.40 (d, <i>J</i>=4.8 Hz, 1 H), 8.83 (d, <i>J</i>=0.5 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 464 (M+H)<sup>+</sup></p>
66		<p>2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 1.79 (t, <i>J</i>=5.61 Hz, 4 H) 1.94 - 2.11 (m, 2 H) 2.34 - 2.46 (m, 2 H) 3.51 - 3.83 (m, 4 H) 4.45 (t, <i>J</i>=7.59 Hz, 2 H) 5.35 (s, 2 H) 7.28 (dd, <i>J</i>=8.03, 4.73 Hz, 1 H) 7.69 (d, <i>J</i>=4.84 Hz, 1 H) 8.11 (dd, <i>J</i>=8.14, 1.32 Hz, 1 H) 8.34 (d, <i>J</i>=4.84 Hz, 1 H) 8.37 (dd, <i>J</i>=4.62, 1.32 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 476 (M+H)<sup>+</sup></p>
67		<p>1'-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.69 - 1.89 (m, 4 H) 1.92 - 2.08 (m, 2 H) 2.28 - 2.45 (m, 2 H) 3.75 - 3.91 (m, 2 H) 3.96 - 4.09 (m, 2 H) 4.45 (t, <i>J</i>=7.59 Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 7.36 (d, <i>J</i>=8.36 Hz, 1 H) 7.70 (dd, <i>J</i>=4.73, 0.55 Hz, 1 H) 8.19 (d, <i>J</i>=8.36 Hz, 1 H) 8.35 (d, <i>J</i>=4.84 Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 480 (M+H)<sup>+</sup></p>

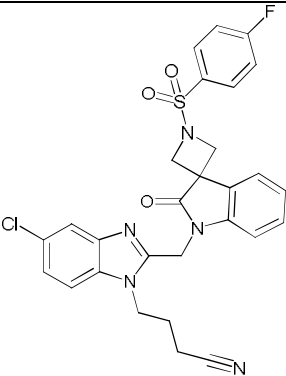
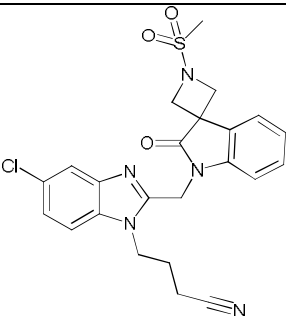
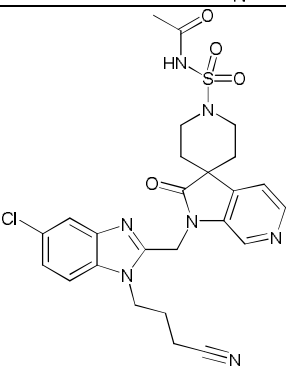
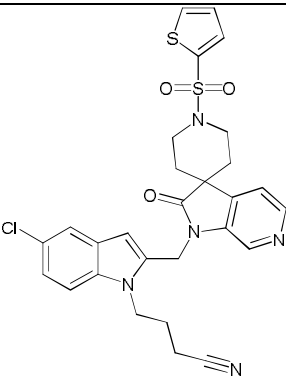
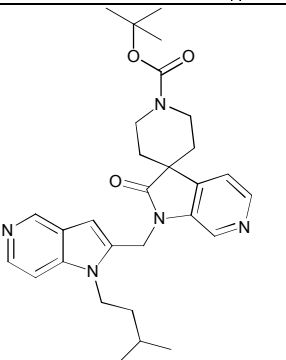
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
68		<p>1'-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il)metil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1.51 (s, 9 H), 1.72 - 1.82 (m, 2 H), 1.82 - 1.92 (m, 2 H), 1.97 - 2.10 (m, 2 H), 2.19 - 2.36 (m, 2 H), 3.67 - 3.80 (m, 2 H), 3.80 - 3.91 (m, 2 H), 4.44 (t, <i>J</i>=7.90 Hz, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 7.24 (dd, <i>J</i>=4.84, 0.66 Hz, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i>=8.36 Hz, 1 H), 7.63 (d, <i>J</i>=8.58 Hz, 1 H), 8.42 (d, <i>J</i>=4.84 Hz, 1 H), 8.84 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 480 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl</p>
69		<p>1'-((5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il)metil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1.51 (s, 9 H), 1.68 - 1.95 (m, 8 H), 3.69 - 3.82 (m, 2 H), 3.83 - 3.93 (m, 2 H), 4.20 - 4.29 (m, 2 H), 4.43 (t, <i>J</i>=5.61 Hz, 1 H), 4.55 (t, <i>J</i>=5.50 Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 7.12 (d, <i>J</i>=8.58 Hz, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i>=0.66 Hz, 1 H), 7.55 (dd, <i>J</i>=8.58, 0.66 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.40 (d, <i>J</i>=4.84 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 542 (M+H)<sup>+</sup>, patrón de Cl</p>
70		<p>1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidín-3,3'-indolín]-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.44 (s, 9 H) 2.06 (quint., <i>J</i>=7.48 Hz, 2 H) 2.62 (t, <i>J</i>=7.37 Hz, 2 H) 3.97 - 4.23 (m, 4 H) 4.39 (t, <i>J</i>=7.48 Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 7.08 - 7.22 (m, 2 H) 7.26 - 7.36 (m, 2 H) 7.60 - 7.73 (m, 3 H)</p> <p><i>m/z</i> = 506.14 (M+H) + patrón de Cl; p.f.: 144.10 °C</p>
71		<p>1'-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6-fluoro-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[indolín-3,4'-pirán]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.68 - 1.89 (m, 4 H) 1.90 - 2.04 (m, 2 H) 2.34 - 2.47 (m, 2 H) 3.78 - 3.87 (m, 2 H) 3.99 - 4.13 (m, 2 H) 4.41 (t, <i>J</i>=7.48 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 6.80 - 6.91 (m, 1 H) 7.16 (dd, <i>J</i>=9.46, 2.20 Hz, 1 H) 7.30 (dd, <i>J</i>=8.58, 1.76 Hz, 1 H) 7.59 (dd, <i>J</i>=8.14, 5.50 Hz, 1 H) 7.66 (d, <i>J</i>=1.76 Hz, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i>=8.58 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 496.11 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 172.70 °C</p>
72		<p>1-acetil-1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidín-3,3'-indolín]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.87 (s, 3 H) 2.08 - 2.23 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 4.03 - 4.18 (m, 2 H) 4.36 - 4.44 (m, 2 H) 4.47 (t, <i>J</i>=7.48 Hz, 2 H) 5.13 - 5.35 (m, 2 H) 7.09 - 7.17 (m, 1 H) 7.20 (d, <i>J</i>=7.48 Hz, 1 H) 7.25 - 7.36 (m, 2 H) 7.64 - 7.74 (m, 3 H); <i>m/z</i> = 501.03 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 226.51 °C</p>

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
73		4-(5-cloro-2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-2'-oxoespiro [azetidín-3,3'-indolín]-1'-il)metil)-1H-indol-1-il)butanonitrilo  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.32 (s, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 1.98 (quint., J=7.21 Hz, 2 H) 2.57 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 4.07 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 4.18 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 4.31 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 4.60 (d, J=9.68 Hz, 1 H), 4.73 (d, J=9.68 Hz, 1 H) 5.14 (s, 2 H) 5.27 (s, 1 H) 6.34 (s, 1 H) 7.08 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.11 - 7.20 (m, 2 H) 7.24 - 7.34 (m, 1 H) 7.46 - 7.56 (m, 2 H) 7.64 (d, J=7.26 Hz, 1 H); m/z = 491.13 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 89.86 °C
74		1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-indol-2-il)metil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)espiro[piperidín-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridín]-2'(1'H)-ona  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.38 (s, 6 H) 1.72 - 1.97 (m, 4 H) 2.03 - 2.16 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.15 - 3.25 (m, 2 H) 3.69 - 4.04 (m, 2 H) 4.07 - 4.33 (m, 2 H) 4.38 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 5.49 (s, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.56 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H); m/z = 573.08 (M+H) + patrón de Cl
75		1'-((5-cloro-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-imidazo[4,5-b]piridín-2-il)metil)-2,3,5,6-tetrahidroespiro[piran-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridín]-2'(1'H)-ona  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.69 - 1.89 (m, 4 H) 1.92 - 2.08 (m, 2 H) 2.28 - 2.45 (m, 2 H) 3.75 - 3.91 (m, 2 H) 3.96 - 4.09 (m, 2 H) 4.45 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 7.36 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.70 (dd, J=4.73, 0.55 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H); m/z = 480 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 188.67 °C
76		1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-indol-2-il)metil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidín-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridín]-1-carboxilato de metilo  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.71 - 1.90 (m, 4 H) 1.98 (dt, J=14.96, 7.48 Hz, 2 H) 2.58 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.69 - 3.84 (m, 4 H) 4.21 - 4.34 (m, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.08 - 7.18 (m, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 2 H) 7.70 (d, J=4.18 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); m/z = 492 (M+H) + patrón de Cl
77		1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-indol-2-il)metil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidín-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridín]-1-carboxilato de isopropilo  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.23 (d, J=6.38 Hz, 6 H) 1.69 - 1.90 (m, 4 H) 1.92 - 2.05 (m, 2 H) 2.58 (t, J=7.90 Hz, 2 H) 3.57 - 3.90 (m, 4 H) 4.15 - 4.40 (m, 2 H) 4.72 - 4.91 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.09 - 7.20 (m, 1 H) 7.49 - 7.57 (m, 2 H) 7.71 (d, J=5.06 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); m/z = 520 (M+H) + patrón de Cl

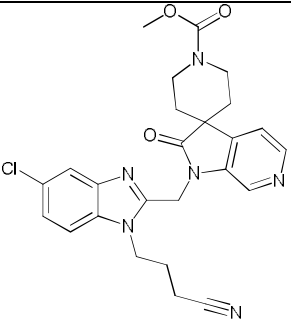
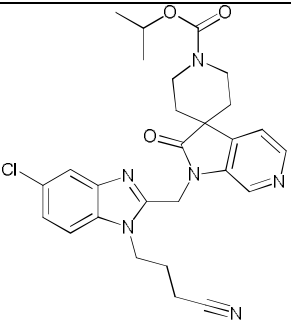
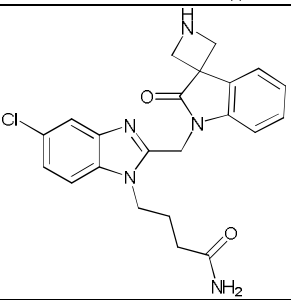
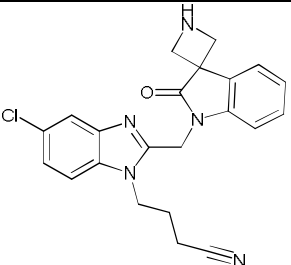
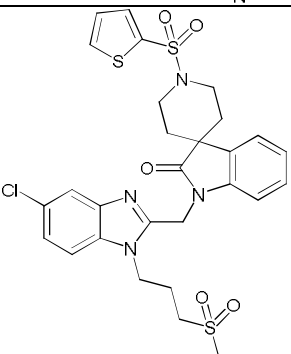
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
78		<p>clorhidrato de 4-(5-cloro-2-((2'-oxoespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1'(2'H)-il)metil)-1H-indol-1-il)butanonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.97 - 2.12 (m, 4 H) 2.16 - 2.30 (m, 2 H) 2.52 - 2.58 (m, 2 H) 3.27 - 3.42 (m, 2 H) 3.47 - 3.64 (m, 2 H) 4.29 (t, <i>J</i>=7.70 Hz, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.17 - 6.51 (m, 1 H) 7.13 (dd, <i>J</i>=8.58, 2.20 Hz, 1 H) 7.38 - 7.63 (m, 3 H) 8.38 (s, 1 H) 8.42 (d, <i>J</i>=5.06 Hz, 1 H) 9.08 (s a, 2 H); <i>m/z</i> = 434 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 82.02 °C</p>
79		<p>acetato de 1-(1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-indol-2-il)metil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-il)-2-metil-1-oxopropan-2-ilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (360 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.55 (s, 6 H), 1.80 (s a, 4 H), 1.91 - 2.04 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.59 (t, <i>J</i>=7.3 Hz, 2 H), 3.93 (s a, 4 H), 4.29 (t, <i>J</i>=7.7 Hz, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 7.16 (dd, <i>J</i>=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.47 - 7.60 (m, 2 H), 7.65 (d, <i>J</i>=4.8 Hz, 1 H), 8.23 - 8.50 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 562 (M+H) + patrón de Cl</p>
80		<p>1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-indol-2-il)metil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de oxetan-3-ilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.84 (s a, 4 H) 1.99 (quint., <i>J</i>=7.54 Hz, 2 H) 2.59 (t, <i>J</i>=7.37 Hz, 2 H) 3.60 - 3.97 (m, 4 H) 4.21 - 4.35 (m, 2 H) 4.48 - 4.60 (m, 2 H) 4.80 (t, <i>J</i>=7.04 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 5.31 - 5.40 (m, 1 H) 6.37 (s, 1 H) 7.15 (dd, <i>J</i>=8.80, 2.42 Hz, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 2 H) 7.71 (d, <i>J</i>=4.84 Hz, 1 H) 8.34 (d, <i>J</i>=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 534 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 208.24 °C</p>
81		<p>4-(5-cloro-2-((1-(ciclopropilsulfonil)-2'-oxoespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1'(2'H)-il)metil)-1H-indol-1-il)butanonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (360 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 0.94 - 1.11 (m, 4 H), 1.86 - 2.11 (m, 6 H), 2.59 (t, <i>J</i>=7.3 Hz, 2 H), 2.69 - 2.82 (m, 1 H), 3.46 - 3.60 (m, 2 H), 3.61 - 3.76 (m, 2 H), 4.20 - 4.39 (m, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 6.37 (s, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 1 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H), 7.66 (d, <i>J</i>=4.4 Hz, 1 H), 8.31 - 8.44 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 538 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 93.04 °C</p>
82		<p>1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de oxetan-3-ilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.84 (d, <i>J</i>=13.4 Hz, 4 H), 2.02 - 2.19 (m, 2 H), 2.63 (t, <i>J</i>=7.4 Hz, 2 H), 3.65 - 3.93 (m, 4 H), 4.39 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 4.48 - 4.60 (m, 2 H), 4.79 (t, <i>J</i>=7.0 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 5.32 - 5.40 (m, 1 H), 7.30 (dd, <i>J</i>=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.59 - 7.73 (m, 3 H), 8.34 (d, <i>J</i>=4.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 535 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 203.41 °C</p>

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
83		<p>4-(2-((1-acetil-2'-oxoespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1'(2'H)-il)metil)-5-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butanonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.71 - 1.82 (m, 2 H), 1.82 - 1.95 (m, 2 H), 2.08 (s, 3 H), 2.09 - 2.15 (m, 2 H), 2.63 (t, <i>J</i>=7.4 Hz, 2 H), 3.67 - 3.79 (m, 2 H), 3.80 - 3.94 (m, 2 H), 4.39 (t, <i>J</i>=7.6 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 7.30 (dd, <i>J</i>=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.62 - 7.69 (m, 3 H), 8.33 (d, <i>J</i>=4.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 477 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 223.53 °C</p>
84		<p>clorhidrato de 4-(5-cloro-2-((2'-oxoespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1'(2'H)-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butanonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 2.15 - 2.35 (m, 4 H), 2.41 - 2.48 (m, 2 H), 2.74 (t, <i>J</i>=7.3 Hz, 2 H), 3.41 (s a, 4 H), 4.53 (t, <i>J</i>=7.0 Hz, 2 H), 5.22 (s a, 10 H), 5.62 (s a, 3 H), 7.49 (dd, <i>J</i>=8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.71 (d, <i>J</i>=1.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 1 H), 8.14 (d, <i>J</i>=5.3 Hz, 1 H), 8.77 (d, <i>J</i>=5.3 Hz, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 9.67 (s a, 2 H); <i>m/z</i> = 435 (M+H) + patrón de Cl</p>
85		<p>1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1-(ciclopropilsulfonil)espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 0.93 - 1.01 (m, 2 H) 1.01 - 1.08 (m, 2 H) 1.86 - 1.95 (m, 2 H) 1.97 - 2.07 (m, 2 H) 2.13 - 2.26 (m, 2 H) 2.67 - 2.78 (m, 1 H) 3.02 (s, 3 H) 3.22 - 3.29 (m, 2 H) 3.47 - 3.58 (m, 2 H) 3.60 - 3.70 (m, 2 H) 4.48 (t, <i>J</i>=7.48 Hz, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 7.31 (dd, <i>J</i>=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.64 (d, <i>J</i>=4.84 Hz, 1 H) 7.65 (d, <i>J</i>=1.76 Hz, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i>=8.58 Hz, 1 H) 8.36 (d, <i>J</i>=4.84 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 592 (M+H) + patrón de Cl; p.f. = 150.42 °C</p>
86		<p>4-(5-cloro-2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-2'-oxoespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1'(2'H)-il)metil)-1H-indol-1-il)butanonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (360 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.37 (s, 6 H), 1.71 - 1.90 (m, 4 H), 1.90 - 2.08 (m, 2 H), 2.59 (t, <i>J</i>=7.3 Hz, 2 H), 4.09 - 4.43 (m, 4 H), 5.21 (s, 2 H), 5.51 (s, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 7.15 (m, <i>J</i>=10.6 Hz, 1 H), 7.48 - 7.59 (m, 2 H), 7.69 (d, <i>J</i>=4.8 Hz, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i>=4.8 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 520 (M+H) + patrón de Cl</p>
87		<p>1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de isopropilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.23 (d, <i>J</i>=6.16 Hz, 6 H) 1.65 - 1.90 (m, 4 H) 2.19 (quint., <i>J</i>=7.59 Hz, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.18 - 3.30 (m, 2 H) 3.62 - 3.83 (m, 4 H) 4.48 (t, <i>J</i>=7.48 Hz, 2 H) 4.84 (quint., <i>J</i>=6.22 Hz, 1 H) 5.31 (s, 2 H) 7.31 (dd, <i>J</i>=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.64 - 7.68 (m, 2 H) 7.69 (d, <i>J</i>=2.42 Hz, 1 H) 8.33 (d, <i>J</i>=4.84 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 574 (M+H) + patrón de Cl</p>

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
88		<p>4-(2-((1-acetil-2'-oxo-espiro[azetidino-3,3'-indolin]-1'-il)metil)-5-cloro-1H-benzod[imidazol-1-il]butanonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.87 (s, 3 H) 2.07 (quint., J=7.59 Hz, 2 H) 2.63 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.98 - 4.18 (m, 2 H) 4.34 - 4.47 (m, 4 H) 5.16 - 5.31 (m, 2 H) 7.14 (td, J=7.48, 0.88 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 7.64 - 7.68 (m, 2 H) 7.68 - 7.72 (m, 1 H); m/z = 448.04 (M+H) + patrón de Cl</p>
89		<p>1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-benzod[imidazol-2-il]metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-sulfonamida</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.80 - 2.04 (m, 4 H), 2.10 (quint., J=7.43 Hz, 2 H), 2.63 (t, J=7.37 Hz, 2 H), 3.26 - 3.30 (m, 2 H), 3.38 - 3.50 (m, 2 H), 4.40 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.88 (s a, 2 H), 7.30 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=4.84 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.58 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=4.84 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H); m/z = 514 (M+H) + patrón de Cl</p>
90		<p>1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-benzimidazol-2-il)metil)-1-(ciclopropilcarbonil)espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.60 - 0.88 (m, 4 H) 1.67 - 1.96 (m, 4 H) 1.98 - 2.11 (m, 1 H) 2.14 - 2.25 (m, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.22 - 3.28 (m, 2 H) 3.71 - 4.12 (m, 4 H) 4.48 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 7.31 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.61 - 7.73 (m, 3 H) 8.34 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H); m/z = 556 (M+H)+; p.f. = 208.64 °C</p>
91		<p>4-(5-cloro-2-[[2'-oxo-1-(tiofen-2-ilsulfonil)espiro[azetidino-3,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]-1H-benzimidazol-1-il)butanonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.03 (quint., J=7.48 Hz, 2 H) 2.59 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.91 - 4.20 (m, 4 H) 4.35 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.15 (s, 2 H) 6.78 - 6.84 (m, 1 H) 7.03 (td, J=7.54, 0.77 Hz, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 1 H) 7.23 - 7.32 (m, 2 H) 7.48 (dd, J=4.95, 3.85 Hz, 1 H) 7.59 - 7.67 (m, 2 H) 7.92 (dd, J=3.74, 1.10 Hz, 1 H) 8.27 (dd, J=5.06, 1.32 Hz, 1 H); m/z = 552.04 (M+H)+</p>
92		<p>1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-benzimidazol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[azetidino-3,3'-indol]-1-carboxilato de oxetan-3-ilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.08 (quint., J=7.48 Hz, 2 H) 2.62 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 4.09 - 4.35 (m, 4 H) 4.36 - 4.43 (m, 2 H) 4.50 - 4.57 (m, 2 H) 4.76 - 4.84 (m, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 5.34 - 5.42 (m, 1 H) 7.11 - 7.23 (m, 2 H) 7.27 - 7.35 (m, 2 H) 7.63 - 7.69 (m, 2 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H); m/z = 506.09 (M+H)+</p>

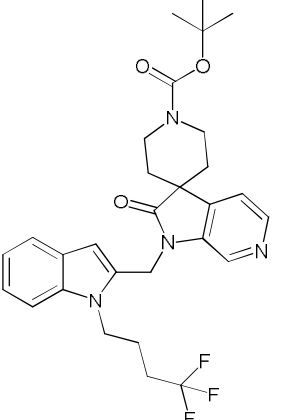
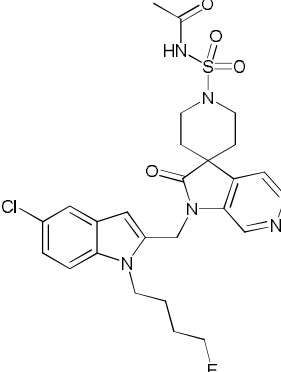
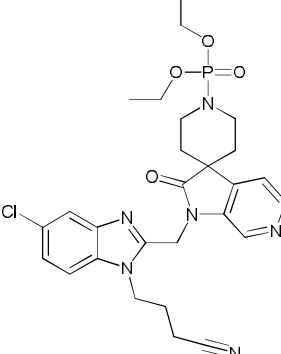
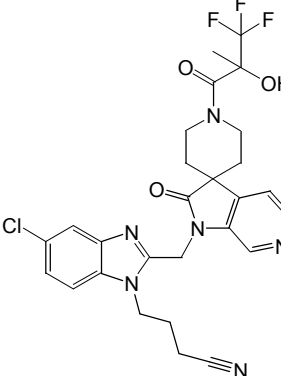
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
93		<p>4-[5-cloro-2-((1-[(4-fluorofenil)sulfonyl]-2'-oxoespiro[azetidino-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil)-1H-bencimidazol-1-il]butanonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.02 (quint., J=7.48 Hz, 2 H) 2.57 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.92 - 4.09 (m, 4 H) 4.32 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.95 - 7.01 (m, 1 H) 7.02 - 7.09 (m, 1 H) 7.11 - 7.16 (m, 1 H) 7.23 - 7.33 (m, 2 H) 7.58 - 7.67 (m, 4 H) 7.99 - 8.07 (m, 2 H); m/z = 564.06 (M+H)<sup>+</sup></p>
94		<p>4-(5-cloro-2-((1-(metilsulfonyl)-2'-oxoespiro[azetidino-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil)-1H-bencimidazol-1-il)butanonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.01 - 2.14 (m, 2 H) 2.63 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.21 (s, 3 H) 4.12 - 4.27 (m, 4 H) 4.40 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 7.12 - 7.23 (m, 2 H) 7.27 - 7.37 (m, 2 H) 7.62 - 7.71 (m, 3 H); m/z = 484.04 (M+H)<sup>+</sup>; p.f. = 214.11 °C</p>
95		<p>N-((1-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-bencimidazol-2-il)metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-il)sulfonyl)acetamida</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.92 - 2.01 (m, 4 H), 2.09 - 2.17 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.38 (s, 6 H), 2.49 (s, 2 H), 2.55 (s a, 8 H), 3.66 - 3.75 (m, 2 H), 3.75 - 3.81 (m, 8 H), 3.81 - 3.90 (m, 2 H), 4.38 - 4.47 (m, 2 H), 4.61 - 4.80 (m, 1 H), 5.21 (s, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H), 7.72 (d, J=1.32 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=4.84 Hz, 1 H), 8.81 (s, 1 H); m/z = 556 (M+H)<sup>+</sup></p>
96		<p>4-(5-cloro-2-((2'-oxo-1-(tiofen-2-il)sulfonyl)espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1'(2'H)-il)metil)-1H-indol-1-il)butanonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.86 - 2.00 (m, 4 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 2.52 - 2.57 (m, 2 H) 3.20 - 3.29 (m, 2 H) 3.47 - 3.58 (m, 2 H) 4.13 - 4.31 (m, 2 H) 5.11 (s, 2 H) 6.28 (s, 1 H) 7.14 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=5.06, 3.74 Hz, 1 H) 7.44 - 7.55 (m, 3 H) 7.71 (dd, J=3.74, 1.32 Hz, 1 H) 8.09 (dd, J=5.06, 1.32 Hz, 1 H) 8.31 - 8.36 (m, 2 H); m/z = 580 (M+H)<sup>+</sup></p>
97		<p>1'-((1-(3-metilbutil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidino-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de tert-butilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.05 (d, J=6.38 Hz, 6 H), 1.51 (s, 9 H), 1.63 - 1.84 (m, 3 H), 1.93 (t, J=5.39 Hz, 4 H), 3.72 - 3.86 (m, 2 H), 3.86 - 3.99 (m, 2 H), 4.27 - 4.42 (m, 2 H), 5.20 - 5.38 (m, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 7.63 (d, J=6.60 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=4.84 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=6.60 Hz, 1 H), 8.54 (s a, 1 H), 8.67 (s a, 1 H), 9.01 (s a, 1 H); m/z = 504 (M+H)<sup>+</sup></p>



N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
98		<p>1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de metilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.66 - 1.93 (m, 4 H), 2.09 (quint., J=7.5 Hz, 2 H), 2.63 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.71 - 3.84 (m, 4 H), 4.39 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 7.30 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.56 - 7.75 (m, 2 H), 8.33 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H); m/z = 493 (M+H)<sup>+</sup></p>
99		<p>1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de 1-metiletilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.18 - 1.27 (m, 6 H), 1.72 - 1.89 (m, 4 H), 2.09 (quint., J=7.4 Hz, 2 H), 2.63 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.65 - 3.83 (m, 4 H), 4.39 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 4.84 (dt, J=12.5, 6.2 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 7.30 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.62 - 7.72 (m, 3 H), 8.33 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H); m/z = 521 (M+H)<sup>+</sup></p>
100		<p>4-{5-cloro-2-[(2'-oxoespiro[azetidín-3,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il}butanamida</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.86 - 2.00 (m, 2 H) 2.34 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 4.15 - 4.32 (m, 4 H) 4.32 - 4.44 (m, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 7.16 - 7.25 (m, 2 H) 7.27 - 7.32 (m, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 7.61 - 7.69 (m, 2 H) 7.81 - 7.88 (m, 1 H); m/z = 425.02 (M+H)<sup>+</sup></p>
101		<p>4-{5-cloro-2-[(2'-oxoespiro[azetidín-3,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il}butanonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.00 (quint., J=7.54 Hz, 2 H) 2.57 - 2.67 (m, 2 H) 3.56 (d, J=7.26 Hz, 2 H) 4.00 (d, J=7.48 Hz, 2 H) 4.38 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 7.08 - 7.18 (m, 2 H) 7.21 - 7.32 (m, 2 H) 7.62 - 7.68 (m, 2 H) 7.73 - 7.82 (m, 1 H); m/z = 405.96 (M+H)<sup>+</sup></p>
102		<p>1-({5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-bencimidazol-2-il]metil)-1'-(tiofen-2-ilsulfonil)espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.79 - 1.94 (m, 2 H) 2.00 - 2.26 (m, 4 H) 2.98 (s, 3 H) 3.07 - 3.25 (m, 4 H) 3.42 - 3.78 (m, 2 H) 4.41 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 5.17 (s, 2 H) 6.98 - 7.09 (m, 1 H) 7.14 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.20 - 7.42 (m, 4 H) 7.54 - 7.78 (m, 3 H) 8.03 - 8.15 (m, 1 H); m/z = 632.94 (M+H)<sup>+</sup>; p.f. = 233.06 °C</p>

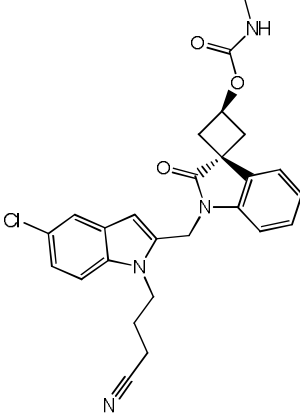
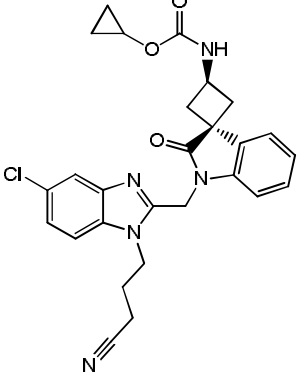
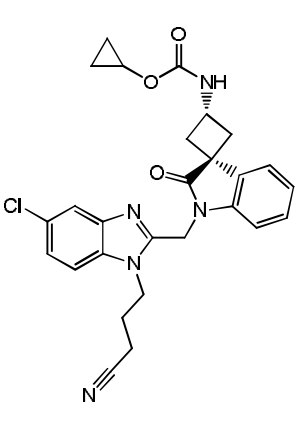
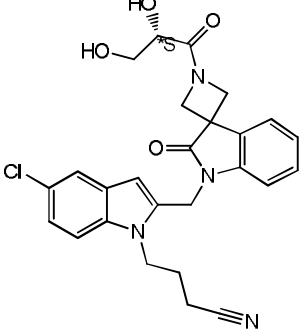
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
103		1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-indol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de ciclobutilo  $^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1.50 - 1.65 (m, 1 H) 1.66 - 1.90 (m, 5 H) 1.91 - 2.09 (m, 4 H) 2.20 - 2.36 (m, 2 H) 2.58 (t, $J=7.37$ Hz, 2 H) 3.56 - 3.90 (m, 4 H) 4.16 - 4.38 (m, 2 H) 4.79 - 4.96 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.15 (dd, $J=8.80, 1.98$ Hz, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 2 H) 7.70 (d, $J=4.84$ Hz, 1 H) 8.33 (d, $J=4.84$ Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); $m/z = 532$ (M+H) <sup>+</sup>
104		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-3-ilcarbamato de metilo  $^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 2.16 (quint., $J=7.59$ Hz, 2 H) 2.45 - 2.52 (m, 2 H) 2.59 (d, $J=4.62$ Hz, 3 H) 2.73 - 2.82 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.20 - 3.27 (m, 2 H) 4.47 (t, $J=7.37$ Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 5.25 - 5.35 (m, 1 H) 7.07 - 7.16 (m, 3 H) 7.22 - 7.28 (m, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 1 H) 7.64 - 7.70 (m, 2 H); $m/z = 531.15$ (M+H) <sup>+</sup> ; p.f. = 204.17 °C
105		4-(5-cloro-2-[[1-(metilsulfonil)-2'-oxoespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1'(2' <i>H</i> )-il]metil]-1H-indol-1-il)butanonitrilo  $^1\text{H}$ RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1.85 - 2.12 (m, 6 H), 2.60 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.40 - 3.51 (m, 2 H), 3.51 - 3.64 (m, 2 H), 4.30 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 7.09 - 7.21 (m, 1 H), 7.47 - 7.59 (m, 2 H), 7.71 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H); $m/z = 512$ (M+H) <sup>+</sup> ; p.f. = 145.30 °C
106		1'-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-indol-2-il]metil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1' <i>H</i> )-ona  $^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1.40 (s, 6 H) 1.58 - 1.98 (m, 8 H) 3.99 - 4.16 (m, 4 H) 4.20 - 4.31 (m, 2 H) 4.33 - 4.42 (m, 1 H) 4.46 - 4.54 (m, 1 H) 5.07 (s, 1 H) 5.16 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.02 - 7.15 (m, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H) 7.47 - 7.50 (m, 1 H) 7.53 - 7.57 (m, 1 H) 8.29 - 8.35 (m, 2 H); $m/z = 527$ (M+H) <sup>+</sup>
107		4-(5-cloro-2-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-2'-oxoespiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1'(2' <i>H</i> )-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)butanonitrilo  $^1\text{H}$ RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 1.37 (s, 6 H), 1.83 (s a, 4 H), 2.04 - 2.15 (m, 2 H), 2.64 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 3.69 - 4.01 (m, 2 H), 4.12 - 4.34 (m, 2 H), 4.39 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 7.30 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1 H), 7.63 - 7.69 (m, 3 H), 8.34 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H); $m/z = 521$ (M+H) <sup>+</sup>

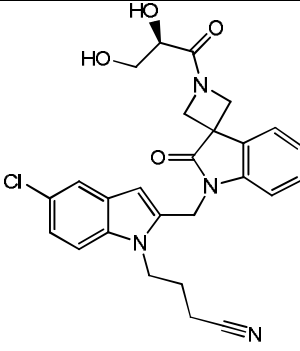
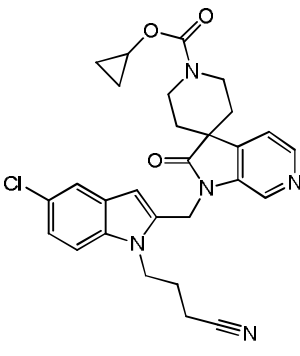
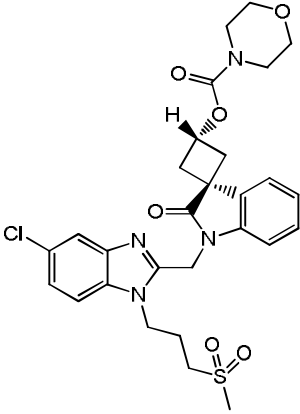
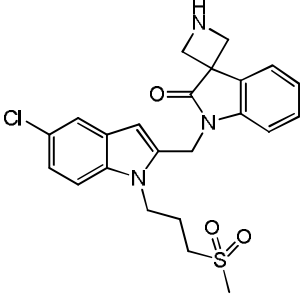
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
108		4-{5-cloro-2-[(1',1'-dióxido-2-oxo-2',3',5',6'-tetrahidroespiro[pirrolo[2,3-c]piridin-3,4'-tiopiran]-1(2H)-il)metil]-1H-bencimidazol-1-il}butanonitrilo  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 2.12 (quint., J=7.26 Hz, 2 H) 2.25 (m, J=15.19 Hz, 2 H) 2.41 - 2.48 (m, 2 H) 2.65 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.16 - 3.28 (m, 2 H) 3.56 - 3.76 (m, 2 H) 4.40 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 5.32 (s, 2 H) 7.30 (dd, J=8.69, 1.65 Hz, 1 H) 7.56 - 7.72 (m, 3 H) 8.37 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H); m/z = 484.07 (M+H) <sup>+</sup>
109		4-{5-cloro-2-[(3-hidroxi-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil]-1H-bencimidazol-1-il}butanonitrilo  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.96 (quint., J=7.65 Hz, 2 H) 2.38 - 2.48 (m, 4 H) 2.59 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 4.30 - 4.43 (m, 2 H) 4.65 - 4.79 (m, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 5.58 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 7.07 (td, J=7.48, 0.88 Hz, 1 H) 7.10 - 7.14 (m, 1 H) 7.22 (td, J=7.70, 1.10 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.48 - 7.53 (m, 1 H) 7.65 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=1.98 Hz, 1 H); m/z = 421 (M+H) <sup>+</sup>
110		4-(5-cloro-2-(((1S,3S)-1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-3-iloxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butanonitrilo  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.97 (quint., J=7.54 Hz, 2 H) 2.15 (quint., J=7.37 Hz, 2 H) 2.44 - 2.56 (m, 4 H) 2.59 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 2.66 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 4.29 - 4.46 (m, 4 H) 4.75 - 4.87 (m, 3 H) 5.22 (s, 2 H) 7.06 - 7.15 (m, 2 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.48 - 7.53 (m, 1 H) 7.62 - 7.66 (m, 2 H) 7.69 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=1.76 Hz, 1 H); m/z = 652 (M+H) <sup>+</sup>
111		1'-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-indol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirolo[2,3-c]piridin]-1-sulfonamida  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.60 - 1.81 (m, 4 H), 1.84 - 2.09 (m, 4 H), 3.31 (s, 2 H), 3.41 - 3.53 (m, 2 H), 4.27 (t, J=7.04 Hz, 2 H), 4.40 (t, J=5.83 Hz, 1 H), 4.47 - 4.57 (m, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 6.38 - 6.47 (m, 1 H), 6.89 (s, 2 H), 7.13 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=5.28 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=4.62 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H); m/z = 520 (M+H) <sup>+</sup>
112		4-(5-cloro-2-[[1-(ciclopropilsulfonil)-2'-oxoespiro[piperidin-4,3'-pirolo[2,3-c]piridin]-1'(2'H)-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)butanonitrilo  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.94 - 1.11 (m, 4 H), 1.86 - 1.97 (m, 2 H), 1.98 - 2.15 (m, 4 H), 2.64 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 2.68 - 2.78 (m, 1 H), 3.49 - 3.59 (m, 2 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 4.40 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 7.30 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.61 - 7.71 (m, 3 H), 8.37 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H); m/z = 539 (M+H) <sup>+</sup>

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
113		<p>2'-oxo-1'-[1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-indol-2-il]metil]-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-<i>d</i>) δ ppm 1.51 (s, 9 H), 1.71 - 1.82 (m, 2 H), 1.83 - 1.92 (m, 2 H), 1.93 - 2.04 (m, 2 H), 2.11 - 2.27 (m, 2 H), 3.70 - 3.81 (m, 2 H), 3.84 - 3.96 (m, 2 H), 4.23 - 4.32 (m, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 7.12 (ddd, <i>J</i>=7.81, 6.60, 1.43 Hz, 1 H), 7.19 - 7.30 (m, 3 H), 7.58 (d, <i>J</i>=7.92 Hz, 1 H), 8.38 (d, <i>J</i>=4.62 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 543 (M+H)<sup>+</sup></p>
114		<p><i>N</i>-[(1'-[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-indol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-il]sulfonil]acetamida</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <i>d</i> ppm 1.60 - 1.78 (m, 4 H), 1.85 - 2.02 (m, 4 H), 2.04 (s, 3 H), 3.50 - 3.61 (m, 2 H), 3.68 (ddd, <i>J</i>=12.71, 8.97, 3.63 Hz, 2 H), 4.27 (t, <i>J</i>=7.04 Hz, 2 H), 4.40 (t, <i>J</i>=5.72 Hz, 1 H), 4.52 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 7.13 (dd, <i>J</i>=8.69, 2.09 Hz, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 7.56 (d, <i>J</i>=4.84 Hz, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i>=4.84 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 11.54 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 562 (M+H)<sup>+</sup>; p.f. = 236.92 °C</p>
115		<p>(1'-[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-il]fosfonato de dietilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.28 (t, <i>J</i>=7.70 Hz, 6 H) 1.66 - 1.89 (m, 4 H) 1.99 - 2.16 (m, 2 H) 2.63 (t, <i>J</i>=7.30 Hz, 2 H) 3.26 - 3.38 (m, 2 H) 3.41 - 3.58 (m, 2 H) 3.89 - 4.07 (m, 4 H) 4.37 (t, <i>J</i>=7.50 Hz, 2 H) 5.27 (s, 2 H) 7.30 (dd, <i>J</i>=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.54 - 7.71 (m, 3 H) 8.34 (d, <i>J</i>=6.16 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 571 (M+H)<sup>+</sup></p>
116		<p>4-(5-cloro-2-[2'-oxo-1-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metilpropanoil)espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1'(2'<i>H</i>)-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)butanonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.55 (s, 3 H) 1.70 - 1.99 (m, 4 H) 2.02 - 2.17 (m, 2 H) 2.63 (t, <i>J</i>=7.50 Hz, 2 H) 3.73 - 3.99 (m, 2 H) 4.15 - 4.29 (m, 2 H) 4.40 (t, <i>J</i>=7.90 Hz, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.29 (dd, <i>J</i>=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.56 - 7.74 (m, 3 H) 8.32 (d, <i>J</i>=5.06 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 575 (M+H)<sup>+</sup></p>

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
117		<p><i>N</i>-[(1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1<i>H</i>-indol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1<i>H</i>-espiro[azetidina-3,3'-indol]-1-il)sulfonil]acetamida</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.93 - 2.04 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 2.58 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 4.25 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 4.27 - 4.35 (m, 2 H), 4.40 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 7.08 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.11 - 7.21 (m, 2 H), 7.26 - 7.35 (m, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 7.58 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 10.84 - 10.85 (m, 0 H), 11.75 (s a, 2 H); m/z = 524 (M-H)<sup>-</sup>; p.f. = 182.85 °C</p>

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
120		<p>(1<i>R</i>,3<i>R</i>)-1'-((5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1<i>H</i>-indol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutano-1,3'-indolin]-3-ilcarbamato de metilo</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.58 - 1.76 (m, 4 H) 2.59 (d, J=4.62 Hz, 3 H) 2.78 (ddd, J=9.96, 7.32, 2.53 Hz, 2 H) 4.28 (t, J=6.82 Hz, 2 H) 4.38 (t, J=5.61 Hz, 1 H) 4.50 (t, J=5.39 Hz, 1 H) 5.08 - 5.14 (m, 2 H) 5.31 (quint., J=7.32 Hz, 1 H) 6.33 - 6.37 (m, 1 H) 7.02 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.07 - 7.16 (m, 3 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 3 H); m/z = 484 (M+H)<sup>+</sup></p>
121		<p>(<i>R</i>)-1'-((5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1<i>H</i>-bencimidazol-2-il)metil)-1'-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-2(1<i>H</i>)-ona</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.27 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.36 (d, J=9.5 Hz, 3 H), 2.05 - 2.39 (m, 4 H), 3.01 (s, 3 H), 3.24 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 3.59 - 3.85 (m, 2 H), 4.04 (s, 1 H), 4.20 (s a, 1 H), 4.47 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.17 - 5.35 (m, 3 H), 7.04 - 7.12 (m, 1 H), 7.17 - 7.41 (m, 4 H), 7.61 - 7.74 (m, 2 H); m/z = 559 (M+H)<sup>+</sup></p>
122		<p>(<i>S</i>)-1'-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)-1'-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)espiro[indolin-3,3'-pirrolidin]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.27 (d, J=7.3 Hz, 3 H), 1.37 (d, J=9.5 Hz, 3 H), 2.05 - 2.39 (m, 4 H), 3.01 (s, 3 H), 3.24 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 3.59 - 3.86 (m, 2 H), 4.05 (s, 1 H), 4.20 (s a, 1 H), 4.48 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 5.18 - 5.35 (m, 3 H), 7.04 - 7.12 (m, 1 H), 7.17 - 7.42 (m, 4 H), 7.63 - 7.71 (m, 2 H); m/z = 559 (M+H)<sup>+</sup></p>

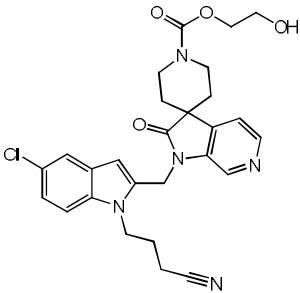
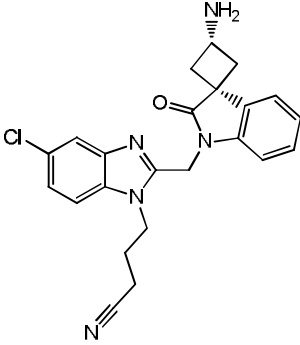
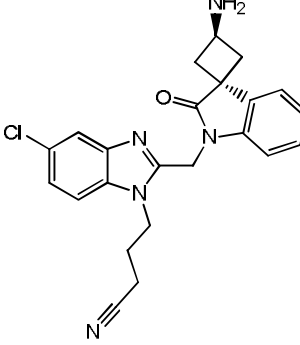
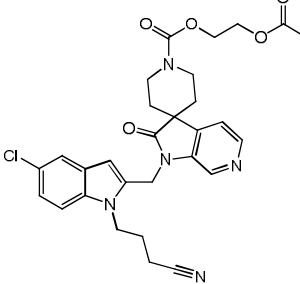
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
123		<p>(1<i>R</i>,3<i>R</i>)-1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1<i>H</i>-indol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-3-ilcarbamato de metilo</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.92 - 2.02 (m, 2 H) 2.54 - 2.61 (m, 5 H) 2.79 (ddd, <i>J</i>=9.96, 7.32, 2.75 Hz, 2 H) 4.31 (t, <i>J</i>=7.48 Hz, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 5.31 (quint., <i>J</i>=7.37 Hz, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 7.03 (d, <i>J</i>=7.70 Hz, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 3 H) 7.20 - 7.28 (m, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 3 H); <i>m/z</i> = 478 (M+H)<sup>+</sup></p>
125		<p>((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-3-il)carbamato de ciclopropilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 0.46 - 0.73 (m, 4 H) 1.86 - 2.05 (m, 2 H) 2.52 - 2.63 (m, 6 H) 3.79 - 4.07 (m, 1 H) 4.34 (t, <i>J</i>=7.70 Hz, 2 H) 4.49 - 4.65 (m, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 7.07 - 7.15 (m, 2 H) 7.24 (td, <i>J</i>=8.80, 1.10 Hz, 1 H) 7.29 (dd, <i>J</i>=8.80, 2.20 Hz, 1 H) 7.59 (d, <i>J</i>=7.26 Hz, 1 H) 7.62 - 7.67 (m, 2 H) 7.79 (d, <i>J</i>=6.82 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 504 (M+H)<sup>+</sup></p>
126		<p>((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-3-il)carbamato de ciclopropilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 0.50 - 0.69 (m, 4 H) 1.97 - 2.11 (m, 2 H) 2.51 - 2.56 (m, 2 H) 2.57 - 2.71 (m, 4 H) 3.89 - 4.02 (m, 1 H) 4.39 (t, <i>J</i>=7.30 Hz, 2 H) 4.43 - 4.53 (m, 1 H) 5.21 (s, 2 H) 7.04 - 7.15 (m, 2 H) 7.23 (td, <i>J</i>=7.70, 1.32 Hz, 1 H) 7.29 (dd, <i>J</i>=8.69, 1.87 Hz, 1 H) 7.53 (d, <i>J</i>=7.04 Hz, 1 H) 7.65 (dd, <i>J</i>=5.28, 3.30 Hz, 2 H) 7.69 (d a, <i>J</i>=8.60 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 504 (M+H)<sup>+</sup></p>
129		<p>(<i>S</i>)-4-(5-cloro-2-((1-(2,3-dihidroxiopropanoil)-2'-oxoespiro[azetidín-3,3'-indolin]-1'-il)metil)-1<i>H</i>-indol-1-il)butanonitrilo</p> <p><i>m/z</i> = 493 (M+H)<sup>+</sup></p>

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
131		<p>(<i>R</i>)-4-(5-cloro-2-((1-(2,3-dihidroxiopropanoil)-2'-oxoespiro[azetidín-3,3'-indolín]-1'-il)metil)-1<i>H</i>-indol-1-il)butanonitrilo</p> <p><math>m/z = 493 (M+H)^+</math></p>
132		<p>1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1<i>H</i>-indol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1<i>H</i>-espiro[piperidín-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridín]-1-carboxilato de ciclopropilo</p> <p><math>^1\text{H RMN}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 0.49 - 0.74 (m, 4 H) 1.60 - 1.90 (m, 4 H) 1.92 - 2.05 (m, 2 H) 2.58 (t, <math>J=7.50</math> Hz, 2 H) 3.61 - 3.84 (m, 4 H) 3.99 - 4.11 (m, 1 H) 4.30 (t, <math>J=7.30</math> Hz, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.13 (dd, <math>J=8.80, 1.98</math> Hz, 1 H) 7.46 - 7.57 (m, 2 H) 7.70 (d, <math>J=4.84</math> Hz, 1 H) 8.33 (d, <math>J=4.84</math> Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H); <math>m/z = 518 (M+H)^+</math></p>
133		<p>morfolino-4-carboxilato de (<i>1R,3R</i>)-1'-(5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1<i>H</i>-benzof[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolín]-3-ilo</p> <p><math>^1\text{H-RMN}</math> (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 2.16 (dt, <math>J=15.24, 7.67</math> Hz, 2 H) 2.53 - 2.62 (m, 2 H) 2.72 - 2.84 (m, 2 H) 3.00 (s, 3 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 3.33 - 3.55 (m, 4 H) 3.55 - 3.66 (m, 4 H) 4.47 (t, <math>J=7.37</math> Hz, 2 H) 5.22 (s, 2 H) 5.33 (quint., <math>J=7.43</math> Hz, 1 H) 7.06 - 7.17 (m, 2 H) 7.22 - 7.28 (m, 1 H) 7.30 (dd, <math>J=8.58, 1.98</math> Hz, 1 H) 7.56 (d, <math>J=7.48</math> Hz, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 2 H); <math>m/z = 587.17 (M+H)^+</math></p>
134		<p>1'-[[5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1<i>H</i>-indol-2-il]metil]espiro[azetidín-3,3'-indolín]-2'(1'<i>H</i>)-ona</p> <p><math>m/z = 458 (M+H)^+</math></p>

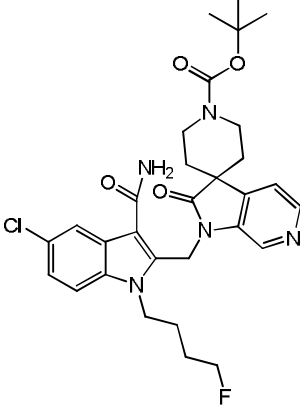
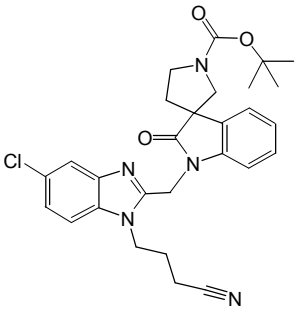
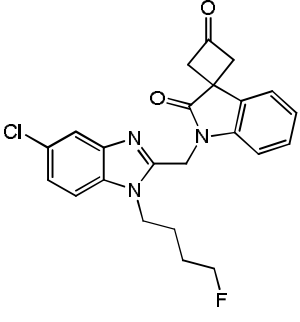
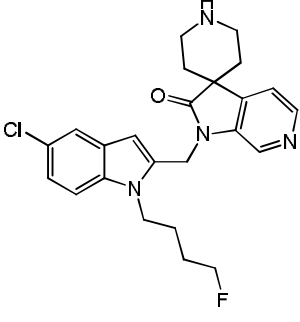
N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
135		<p>((1S,3S)-1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-3-il)carbamato de metilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.90 - 2.07 (m, 2 H) 2.36 - 2.49 (m, 2 H) 2.54 - 2.66 (m, 4 H) 3.55 (s, 3 H) 4.33 (t, <i>J</i>=7.70 Hz, 2 H) 4.48 - 4.66 (m, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 7.06 - 7.15 (m, 2 H) 7.20 - 7.27 (m, 1 H) 7.30 (dd, <i>J</i>=8.58, 2.20 Hz, 1 H) 7.59 (d, <i>J</i>=7.48 Hz, 1 H) 7.64 (d, <i>J</i>=8.80 Hz, 1 H) 7.65 (d, <i>J</i>=1.98 Hz, 1 H) 7.74 - 7.83 (m, 1 H); <i>m/z</i> = 478 (M+H)<sup>+</sup></p>
136		<p>((1R,3R)-1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-3-il)carbamato de metilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.94 - 2.12 (m, 2 H) 2.51 - 2.57 (m, 2 H) 2.58 - 2.69 (m, 4 H) 3.58 (s, 3 H) 4.35 (t, <i>J</i>=7.50 Hz, 2 H) 4.43 - 4.54 (m, 1 H) 5.17 (s, 2 H) 7.06 - 7.16 (m, 2 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H) 7.19 (td, <i>J</i>=7.70, 1.32 Hz, 1 H) 7.29 (dd, <i>J</i>=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.54 (d, <i>J</i>=7.26 Hz, 1 H) 7.62 - 7.68 (m, 3 H); <i>m/z</i> = 478 (M+H)<sup>+</sup></p>
137		<p>4-[5-cloro-2-({1-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]-2'-oxoespiro[azetidín-3,3'-indol]-1'(2'H)-il)metil}-1'H-indol-1-il]butanonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (360 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 0.87 (d, <i>J</i>=3.7 Hz, 2 H), 1.04 (d, <i>J</i>=6.2 Hz, 6 H), 1.12 (d, <i>J</i>=5.5 Hz, 1 H), 1.98 (s, 1 H), 2.58 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 1 H), 3.60 (t, <i>J</i>=6.0 Hz, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 4.31 (s a, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 6.21 (s a, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 7.06 - 7.19 (m, 2 H), 7.29 (d, <i>J</i>=1.1 Hz, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i>=6.6 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 489 (M+H)<sup>+</sup></p>
138		<p>1-((5-cloro-1-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1'-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)espiro[indolin-3,3'-pirrolidin]-2-ona</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.27 (d, <i>J</i>=7.3 Hz, 6 H), 2.06 - 2.28 (m, 4 H), 3.01 (s, 3 H), 3.24 (t, <i>J</i>=7.7 Hz, 2 H), 3.59 - 3.86 (m, 2 H), 4.05 (s, 1 H), 4.20 (s a, 1 H), 4.48 (t, <i>J</i>=7.5 Hz, 2 H), 5.18 - 5.36 (m, 2 H), 7.04 - 7.12 (m, 1 H), 7.17 - 7.23 (m, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 2 H), 7.63 - 7.72 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 559 (M+H)<sup>+</sup></p>



N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
143		1-((1S,3S)-1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-3-il)-3-isopropilurea  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.04 (d, <i>J</i> =6.60 Hz, 6 H) 1.90 - 2.06 (m, 2 H) 2.32 - 2.46 (m, 2 H) 2.60 (t, <i>J</i> =7.48 Hz, 2 H) 3.50 - 3.81 (m, 1 H) 4.24 - 4.48 (m, 2 H) 4.54 - 4.75 (m, 1 H) 5.23 (s, 2 H) 5.65 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 1 H) 6.32 (d, <i>J</i> =9.02 Hz, 1 H) 7.05 - 7.15 (m, 2 H) 7.23 (dd, <i>J</i> =8.14, 1.32 Hz, 1 H) 7.29 (dd, <i>J</i> =8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.58 (d, <i>J</i> =8.36 Hz, 1 H) 7.62 - 7.68 (m, 2 H); <i>m/z</i> = 505 (M+H) <sup>+</sup> ; p.f. = 242.49 °C
144		1-((1R,3R)-1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-3-il)-3-isopropilurea  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.04 (d, <i>J</i> =6.60 Hz, 6 H) 1.92 - 2.12 (m, 2 H) 2.37 - 2.48 (m, 2 H) 2.55 - 2.69 (m, 4 H) 3.52 - 3.79 (m, 1 H) 4.24 - 4.46 (m, 2 H) 4.48 - 4.65 (m, 1 H) 5.21 (s, 2 H) 5.75 (d, <i>J</i> =7.70 Hz, 1 H) 6.26 (d, <i>J</i> =8.58 Hz, 1 H) 7.09 (dd, <i>J</i> =15.19, 7.92 Hz, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.29 (dd, <i>J</i> =8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.57 (d, <i>J</i> =6.60 Hz, 1 H) 7.65 (dd, <i>J</i> =5.17, 3.19 Hz, 2 H); <i>m/z</i> = 505 (M+H) <sup>+</sup> ; p.f. = 219.90 °C
145		<i>N</i> -((1S,3S)-1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-3-il)acetamida  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.85 (s, 3 H) 1.93 - 2.07 (m, 2 H) 2.52 - 2.65 (m, 6 H) 4.17 - 4.48 (m, 2 H) 4.66 - 4.87 (m, 1 H) 5.24 (s, 2 H) 7.07 - 7.16 (m, 2 H) 7.20 - 7.27 (m, 1 H) 7.30 (dd, <i>J</i> =8.80, 2.20 Hz, 1 H) 7.58 - 7.69 (m, 3 H) 8.45 (d, <i>J</i> =7.92 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 462 (M+H) <sup>+</sup> ; p.f. = 250.91 °C
146		<i>N</i> -((1R,3R)-1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-3-il)acetamida  <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.84 (s, 3 H) 1.96 - 2.10 (m, 2 H) 2.41 - 2.47 (m, 1 H) 2.57 - 2.67 (m, 5 H) 4.37 (t, <i>J</i> =7.30 Hz, 2 H) 4.61 - 4.75 (m, 1 H) 5.12 (s, 2 H) 7.04 - 7.15 (m, 2 H) 7.22 (td, <i>J</i> =7.70, 1.10 Hz, 1 H) 7.28 (dd, <i>J</i> =8.58, 1.76 Hz, 1 H) 7.53 (dd, <i>J</i> =8.80, 0.88 Hz, 1 H) 7.61 - 7.68 (m, 2 H) 8.26 (d, <i>J</i> =9.68 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 462 (M+H) <sup>+</sup> ; p.f. = 194.77 °C

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
147		<p>1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-indol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de 2-hidroxi-etilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.75 - 1.91 (m, 4 H), 1.95 - 2.08 (m, 2 H), 2.56 (t, <i>J</i>=7.4 Hz, 2 H), 3.61 (t, <i>J</i>=5.1 Hz, 2 H), 3.69 - 3.89 (m, 4 H), 4.03 - 4.13 (m, 2 H), 4.25 - 4.35 (m, 2 H), 4.61 (s a, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 6.35 (s, 1 H), 7.13 (dd, <i>J</i>=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.50 (dd, <i>J</i>=5.5, 3.3 Hz, 2 H), 7.63 (dd, <i>J</i>=4.8, 0.7 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i>=4.8 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H); <i>m/z</i> = 522 (M+H)<sup>+</sup> p.f. = 144.55 °C</p>
148		<p>4-(2-(((1<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-amino-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-1'-il)metil)-5-cloro-1H-benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)butanonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.91 - 2.10 (m, 2 H) 2.13 - 2.27 (m, 2 H) 2.55 - 2.71 (m, 4 H) 3.78 (quint., <i>J</i>=8.03 Hz, 1 H) 4.38 (t, <i>J</i>=7.59 Hz, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 7.08 (td, <i>J</i>=8.10, 1.54 Hz, 2 H) 7.20 (td, <i>J</i>=7.70, 1.32 Hz, 1 H) 7.29 (dd, <i>J</i>=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.53 - 7.70 (m, 3 H); <i>m/z</i> = 420 (M+H)<sup>+</sup></p>
149		<p>4-(2-(((1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-amino-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-1'-il)metil)-5-cloro-1H-benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)butanonitrilo</p> <p><sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ ppm 1.80 - 2.20 (m, 4 H) 2.20 - 2.34 (m, 2 H) 2.36 - 2.47 (m, 2 H) 2.59 (t, <i>J</i>=7.48 Hz, 2 H) 3.77 - 3.95 (m, 1 H) 4.36 (t, <i>J</i>=7.50 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 7.00 - 7.14 (m, 2 H) 7.16 - 7.25 (m, 1 H) 7.29 (dd, <i>J</i>=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.55 (d, <i>J</i>=6.82 Hz, 1 H) 7.64 (d, <i>J</i>=8.80 Hz, 1 H) 7.66 (d, <i>J</i>=1.76 Hz, 1 H); <i>m/z</i> = 420 (M+H)<sup>+</sup></p>
150		<p>1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-indol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de 2-(acetiloxi)etilo</p> <p><i>m/z</i> = 564 (M+H)<sup>+</sup></p>

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
152		1'-((5-cloro-1-[3-(metilsulfonil)propil]-1H-indol-2-il)metil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)espiro[azetidina-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.32 (s, 3 H) 1.34 (s, 3 H) 2.02 - 2.14 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.14 - 3.23 (m, 2 H) 4.03 - 4.23 (m, 2 H) 4.39 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 4.55 - 4.78 (m, 2 H) 5.14 (s, 2 H) 5.26 (s, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 7.08 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 2 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 7.52 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=7.37, 0.77 Hz, 1 H); m/z = 544.08 (M+H) <sup>+</sup>
153		5-cloro-1-(4-fluorobutil)-2-[[1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-2'-oxoespiro[piperidina-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1'(2'H)-il]metil]-1H-indol-3-carboxamida  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.37 (s, 6 H), 1.54 - 1.69 (m, 4 H), 1.71 - 1.91 (m, 4 H), 3.63 - 4.06 (m, 2 H), 4.13 - 4.31 (m, 2 H), 4.14 - 4.23 (m, 2 H), 4.36 (s a, 1 H), 4.47 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 7.26 (dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.63 - 7.73 (m, 2 H), 7.84 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H); m/z = 570 (M+H) <sup>+</sup>
154		4-(5-cloro-2-[[1'(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-2-oxoespiro[indol-3,3'-pirrolidina]-1(2'H)-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)butanonitrilo  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.22 - 1.43 (m, 6 H), 2.00 - 2.15 (m, 2 H), 2.15 - 2.38 (m, 2 H), 2.62 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.59 - 3.86 (m, 2 H), 4.04 (s, 1 H), 4.20 (s a, 1 H), 4.39 (t, J=7.9 Hz, 2 H), 5.16 - 5.35 (m, 3 H), 7.04 - 7.12 (m, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 7.22 - 7.40 (m, 3 H), 7.61 - 7.69 (m, 2 H); m/z = 506 (M+H) <sup>+</sup>
155		1'-[[5-cloro-1-(4-hidroxi-4-butil)-1H-indol-2-il]metil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)espiro[piperidina-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-2'(1'H)-ona  <sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.37 (s, 6 H), 1.41 - 1.51 (m, 2 H), 1.65 (m, J=6.6 Hz, 2 H), 1.83 (s a, 4 H), 3.37 - 3.46 (m, 2 H), 3.73 - 4.41 (m, 4 H), 4.24 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 4.48 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 5.52 (s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 7.13 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.43 - 7.57 (m, 2 H), 7.68 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H); m/z = 525 (M+H) <sup>+</sup>

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
156		<p>1'-[[3-carbamoyl-5-chloro-1-(4-fluorobutyl)-1H-indol-2-yl]metil]-2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.45 (s, 9 H), 1.54 - 1.70 (m, 4 H), 1.77 (t, J=5.6 Hz, 4 H), 3.59 - 3.69 (m, 2 H), 3.70 - 3.80 (m, 2 H), 4.18 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 4.33 - 4.39 (m, 1 H), 4.48 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 5.52 (s, 2 H), 7.26 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.64 - 7.71 (m, 2 H), 7.84 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H); m/z = 584 (M+H)+</p>
157		<p>1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-bencimidazol-2-yl]metil]-2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.35 - 1.52 (m, 9 H), 2.02 - 2.14 (m, 2 H), 2.18 - 2.30 (m, 2 H), 2.62 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.50 - 3.62 (m, 2 H), 3.62 - 3.77 (m, 2 H), 4.39 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 5.17 - 5.33 (m, 2 H), 7.08 (td, J=7.5, 0.9 Hz, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.24 - 7.32 (m, 2 H), 7.35 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.62 - 7.69 (m, 2 H); m/z = 521 (M+H)+</p>
158		<p>1'-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-bencimidazol-2-yl]metil]-3H-espiro[ciclobutan-1,3'-indol]-2',3(1'H)-diona</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.52 - 1.86 (m, 4 H) 3.39 - 3.50 (m, 2 H) 3.60 - 3.74 (m, 2 H) 4.32 - 4.42 (m, 3 H) 4.50 (t, J=5.50 Hz, 1 H) 5.26 (s, 2 H) 7.11 (dd, J=7.48, 0.88 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=7.92 Hz, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 2 H) 7.60 - 7.69 (m, 3 H); m/z = 426 (M+H)+</p>
162		<p>1'-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-indol-2-yl]metil]espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona</p> <p><sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.53 - 1.85 (m, 8 H) 2.77 - 3.00 (m, 2 H) 3.03 - 3.16 (m, 2 H) 4.26 (t, J=6.93 Hz, 2 H) 4.40 (t, J=5.72 Hz, 1 H) 4.47 - 4.56 (m, 1 H) 5.17 (s, 2 H) 6.40 (s, 1 H) 7.13 (dd, J=8.80, 2.20 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H); m/z = 441 (M+H)+</p>

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
163		1'-([5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1H-indol-2-il]metil)-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[azetidín-3,3'-indol]-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.98 - 2.13 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.13 - 3.22 (m, 2 H) 4.01 - 4.24 (m, 4 H) 4.38 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.13 (s, 2 H) 6.39 (s, 1 H) 7.05 - 7.19 (m, 3 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.52 (d, J=1.98 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.65 - 7.71 (m, 1 H); m/z = 558.23 (M+H) <sup>+</sup>
164		1'-[[5-cloro-1-(4-hidroxibutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona  <sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.37 (s, 6 H), 1.40 - 1.57 (m, 2 H), 1.63 - 1.79 (m, 2 H), 1.82 (s a, 4 H), 3.42 (c, J=6.1 Hz, 2 H), 3.85 (s a, 2 H), 4.34 (m, J=7.5, 7.5 Hz, 4 H), 4.50 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 5.51 (s, 1 H), 7.28 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.55 - 7.75 (m, 3 H), 8.34 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H); m/z = 526 (M+H) <sup>+</sup> ; p.f. = 191.87 °C
165		4-(5-cloro-2-((1-(2,3-dihidroxiopropanoil)-2'-oxoespiro[azetidín-3,3'-indolín]-1-il]metil)-1H-indol-1-il)butanonitrilo  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.83 - 2.05 (m, 2 H) 2.56 (t, J=7.30 Hz, 2 H) 3.44 - 3.66 (m, 2 H) 4.01 - 4.24 (m, 3 H) 4.25 - 4.34 (m, 2 H) 4.43 - 4.67 (m, 2 H) 4.76 - 4.92 (m, 1 H) 5.13 (s, 2 H) 5.30 (dd, J=49.08, 5.50 Hz, 1 H) 6.32 (d, J=2.86 Hz, 1 H) 7.05 (d a, J=9.00 Hz, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 2 H) 7.22 - 7.31 (m, 1 H) 7.47 - 7.54 (m, 2 H) 7.59 - 7.69 (m, 1 H); m/z = 493 (M+H) <sup>+</sup>
166		1'-[[5-cloro-1-(4-hidroxibutil)-1H-indol-2-il]metil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona  <sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.33 (d, J=5.9 Hz, 6 H), 1.37 - 1.50 (m, 2 H), 1.61 (m, J=7.0 Hz, 2 H), 3.39 (c, J=6.2 Hz, 2 H), 4.06 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 4.17 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 4.24 (t, J=7.7 Hz, 2 H), 4.46 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 4.59 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 4.72 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 5.29 (s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 7.02 - 7.18 (m, 3 H), 7.27 (m, J=7.0 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=7.0 Hz, 1 H); m/z = 496 (M+H) <sup>+</sup> ; p.f. = 157.11 °C

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
167		1'-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-indol-2-il]metil]-1-(2,3-dihidroxiopropanoil)espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.55 - 1.95 (m, 8 H) 3.42 - 3.52 (m, 1 H) 3.53 - 3.65 (m, 1 H) 3.74 - 4.02 (m, 4 H) 4.17 - 4.31 (m, 2 H) 4.38 (t, J=6.40 Hz, 2 H) 4.46 - 4.55 (m, 1 H) 4.71 (t, J=5.90 Hz, 1 H) 4.95 (dd, J=21.13, 6.82 Hz, 1 H) 5.18 (s, 2 H) 6.40 (s, 1 H) 7.11 (dd, J=8.80, 2.20 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.59 - 7.70 (m, 1 H) 8.32 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H); m/z = 530 (M+H) <sup>+</sup>
168		(1R,3R)-1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-3-il)carbamato de metilo  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.07 (quint., J=7.48 Hz, 2 H) 2.44 - 2.53 (m, 2 H) 2.56 - 2.67 (m, 5 H) 2.72 - 2.83 (m, 2 H) 4.40 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 5.30 (quint., J=7.37 Hz, 1 H) 7.06 - 7.19 (m, 3 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 7.29 (dd, J=8.80, 1.98 Hz, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 1 H) 7.62 - 7.68 (m, 2 H); m/z = 478.10 (M+H) <sup>+</sup>
169		1'-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1'H)-ona  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.40 (s, 6 H), 1.69 - 1.93 (m, 8 H), 4.05 (t, J=5.6 Hz, 4 H), 4.35 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 4.40 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 4.52 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 5.06 (s, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 7.24 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=4.6, 0.7 Hz, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 8.32 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H); m/z = 528 (M+H) <sup>+</sup> ; p.f. = 222.72 °C
170		N-[(1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[azetidín-3,3'-indol]-1-il)sulfonil]acetamida  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.00 - 2.13 (m, 2 H) 2.16 (s, 3 H) 2.62 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 4.24 (d, J=8.36 Hz, 2 H) 4.33 - 4.44 (m, 4 H) 5.21 (s, 2 H) 7.07 - 7.23 (m, 2 H) 7.25 - 7.35 (m, 2 H) 7.56 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 7.62 - 7.68 (m, 2 H) 11.73 (s, 1 H); m/z = 527 (M+H) <sup>+</sup>

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
172		<i>N</i> -[(1'-[[5-cloro-1-(3-cianopropil)-1 <i>H</i> -indol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1 <i>H</i> -espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-il)sulfonyl]acetamida  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.84 - 2.08 (m, 9 H) 2.58 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 3.49 - 3.74 (m, 4 H) 4.24 - 4.37 (m, 2 H) 5.19 (s, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 7.15 (dd, J=8.69, 2.09 Hz, 1 H) 7.50 - 7.61 (m, 3 H) 8.36 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 11.54 (s, 1 H); m/z = 555.06 (M+H) <sup>+</sup> ; p.f. = 230.52 °C
173		(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-1'-((5-cloro-1-(3-cianopropil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-3-il)carbamato de ciclopropilo  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.36 - 0.50 (m, 2 H) 0.53 - 0.67 (m, 2 H) 2.06 (quint., J=7.43 Hz, 2 H) 2.42 - 2.52 (m, 3 H) 2.62 (t, J=7.37 Hz, 2 H) 2.70 - 2.83 (m, 2 H) 4.40 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 5.31 (quint., J=7.37 Hz, 1 H) 7.07 - 7.14 (m, 2 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.41 - 7.55 (m, 2 H) 7.62 - 7.69 (m, 2 H); m/z = 504.15 (M+H) <sup>+</sup>
174		1'-([5-cloro-1-[3-(metilsulfonyl)propil]-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-2,6-dimetil-2,3,5,6-tetrahydroespiro[piran-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-2'(1' <i>H</i> )-ona  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.23 (d, J=6.16 Hz, 6 H) 1.59 - 1.74 (m, 4 H) 2.30 - 2.41 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 3.12 (t, J=7.04 Hz, 2 H) 4.33 - 4.43 (m, 2 H) 4.48 - 4.56 (m, 2 H) 5.18 (s, 2 H) 7.10 - 7.14 (m, 1 H) 7.27 - 7.35 (m, 2 H) 7.73 (d, J=1.54 Hz, 1 H) 8.43 (d, J=4.84 Hz, 1 H) 8.69 - 8.74 (m, 1 H); m/z = 517.05 (M+H) <sup>+</sup>
175		1'-([5-cloro-1-(4-hidroxibutil)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-il]metil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1' <i>H</i> )-ona  <sup>1</sup> H-RMN (360 MHz, DMSO-d6): δ ppm 1.31 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.39 - 1.51 (m, 2 H), 1.61 - 1.75 (m, 2 H), 3.36 - 3.44 (m, 2 H), 4.02 - 4.18 (m, 2 H), 4.33 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 4.48 (t, J=5.1 Hz, 1 H), 4.54 - 4.74 (m, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 5.29 (s, 1 H), 7.10 - 7.21 (m, 2 H), 7.25 - 7.33 (m, 2 H), 7.59 - 7.65 (m, 2 H), 7.67 (d, J=1.8 Hz, 1 H); m/z = 497 (M+H) <sup>+</sup>

N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
176		4-(5-cloro-2-(((1R,3R)-3-hidroxi-2'-oxoespiro[ciclobutan-1,3'-indolin]-1'-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)butanonitrilo  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.03 (quint., J=7.54 Hz, 2 H) 2.27 - 2.40 (m, 2 H) 2.57 - 2.73 (m, 4 H) 4.38 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 4.56 (sext., J=7.35 Hz, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 5.45 (d, J=7.26 Hz, 1 H) 7.05 - 7.14 (m, 2 H) 7.22 (td, J=7.70, 1.10 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.76 Hz, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 1 H) 7.61 - 7.68 (m, 2 H); m/z = 421.01 (M+H) <sup>+</sup> ; p.f. = 217.25 °C
178		1'-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de metilo  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.65 - 1.91 (m, 8 H), 3.66 (s, 3 H), 3.71 - 3.81 (m, 4 H), 4.37 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 4.43 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 4.55 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 7.29 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 3 H), 8.33 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H); m/z = 500 (M+H) <sup>+</sup> ; p.f. = 182.68 °C
179		1'-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-carboxilato de 1-metiletilo  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.23 (d, J=6.2 Hz, 6 H), 1.65 - 1.91 (m, 8 H), 3.65 - 3.81 (m, 4 H), 4.37 (t, J=7.3 Hz, 2 H), 4.43 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 4.54 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 4.78 - 4.90 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 7.28 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J=5.4, 3.2 Hz, 2 H), 7.68 (dd, J=4.7, 0.6 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H); m/z = 528 (M+H) <sup>+</sup> ; p.f. = 198.92 °C
180		4-(5-cloro-2-[[1-(ciclopropilsulfonil)-2'-oxoespiro[azetidín-3,3'-indol]-1'(2'H)-il]metil]-1H-bencimidazol-1-il)butanonitrilo  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.01 - 1.19 (m, 4 H) 2.01 - 2.14 (m, 2 H) 2.63 (t, J=7.26 Hz, 2 H) 2.93 - 3.03 (m, 1 H) 4.12 - 4.34 (m, 4 H) 4.40 (t, J=7.59 Hz, 2 H) 5.23 (s, 2 H) 7.12 - 7.24 (m, 2 H) 7.27 - 7.37 (m, 2 H) 7.61 - 7.72 (m, 3 H); m/z = 510.10 (M+H) <sup>+</sup> ; p.f. = 190.42 °C



N.º	Estructura	Nombre / datos analíticos
181		4-[5-cloro-2-((2'-oxo-1-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propanoil]espiro-[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1'(2'H)-il)metil)-1H-bencimidazol-1-il]butanonitrilo  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.72 - 2.01 (m, 4 H) 2.03 - 2.16 (m, 2 H) 2.64 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 3.81 - 4.03 (m, 2 H) 4.22 - 4.35 (m, 2 H) 4.35 - 4.45 (m, 2 H) 5.32 (s, 2 H) 7.29 (dd, J=8.58, 1.98 Hz, 1 H) 7.57 - 7.73 (m, 3 H) 8.35 (d, J=4.62 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.41 (s, 1 H); m/z = 629 (M+H) <sup>+</sup> ; p.f. = 240.41 °C
183		1'-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-bencimidazol-2-il]metil]-1-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)espiro[azetidín-3,3'-indol]-2'(1'H)-ona  <sup>1</sup> H-RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.33 (d, J=7.70 Hz, 6 H) 1.60 - 1.83 (m, 4 H) 4.06 (d, J=9.68 Hz, 1 H) 4.16 (d, J=9.68 Hz, 1 H) 4.27 - 4.45 (m, 3 H) 4.52 (t, J=5.39 Hz, 1 H) 4.59 (d, J=9.68 Hz, 1 H) 4.71 (d, J=9.68 Hz, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 7.10 - 7.23 (m, 2 H) 7.25 - 7.33 (m, 2 H) 7.59 - 7.66 (m, 2 H) 7.67 (d, J=1.76 Hz, 1 H); m/z = 499 (M+H) <sup>+</sup> ; p.f. = 219.71 °C
184		N-[(1'-[[5-cloro-1-(4-fluorobutil)-1H-indol-2-il]metil]-2'-oxo-1',2'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,3'-pirrolo[2,3-c]piridin]-1-il)sulfonil]ciclopropanocarboxamida  m/z = 588 (M+H) <sup>+</sup>

### Actividad antivírica

Se rellenaron placas negras de microtitulación de fondo transparente de 96 pocillos (Corning, Amsterdam, Países Bajos) por duplicado utilizando un sistema robotizado adaptado con diluciones del compuesto en serie de un factor de 4 en un volumen final de 50 µl de medio de cultivo [medio RPMI sin fenol rojo, 10% de FBS, 0.04% de gentamicina (50 mg/ml) y 0.5% de DMSO]. A continuación, se añadieron 100 µl de una suspensión de células HeLa (5 x 10<sup>4</sup> células/ml) en medio de cultivo a cada pocillo y posteriormente se añadieron 50 µl del virus rgRSV224 (MOI = 0.02) en medio de cultivo utilizando un dispensador de múltiples derivaciones (Thermo Scientific, Erembodegem, Bélgica). El virus rgRSV224 es un virus modificado genéticamente que incluye un gen GFP adicional (Hallak *et al.*, 2000) y fue autorizado por el NIH (Bethesda, MD, EE. UU.). En cada prueba se incluyeron controles de medio, infectados por virus y de infección simulada. Las células se incubaron a 37 °C en una atmósfera con un 5% de CO<sub>2</sub>. Tres días después de la exposición al virus, se cuantificó la replicación vírica midiendo la expresión de GFP en las células con un microscopio láser MSM (Tibotec, Beersse, Bélgica). Se definió la CE<sub>50</sub> como la concentración que provocó un 50% de inhibición de la expresión de GFP. En paralelo, los compuestos se incubaron durante tres días en un conjunto de placas blancas de microtitulación de 96 pocillos (Corning) y se determinó la citotoxicidad de los compuestos en células HeLa midiendo el contenido de ATP de las células utilizando el kit ATPlite (PerkinElmer,

Zaventem, Bélgica) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se definió la  $CC_{50}$  como la concentración que provocó un 50% de citotoxicidad. El IS se calculó como  $CC_{50} / CE_{50}$ .

**Referencias**

- 5 Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peeples ME. *Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection. J. Virol.* 740, 10508-10513 (2000).

N.º	pCE <sub>50</sub>	IS
1	9.2	19370
2	7.3	> 2193.76
3	10.5	> 3.23668e+006
4	10.1	654998
5	8.3	> 20325
6	9.3	> 220491
7	10.6	> 3.59137e+006
8	9.1	> 127462
9	9.4	> 234634
10	8.7	49544
11	9.4	> 249735
12	9.3	> 194729
13	10.3	> 2.13334e+006
14	> 9.8	> 655360
15	> 9.8	> 655360
16	> 9.8	> 643591
17	9.5	79869
18	8.9	> 84288.8
19	8.4	> 21417.6
20	8.4	1880
21	8.3	> 21256.9
22	8.1	3515
23	8.1	606
24	8.1	> 13913.6
25	7.5	1386
26	6.5	164
27		-
28	> 9.8	> 660861
29	> 9.8	> 660861
30	9.6	> 405070
31	8.5	> 34055.7
32	9.2	> 147839
33	9.8	> 563300
34	8.9	> 79744.4
35	9.1	65535
36	9.6	353419
37	10.0	> 935083
38	9.8	> 571387
39	9.2	59894
40	8.6	> 43461
41	7.34	> 2230.95
42	> 9.8	> 655360
43	9.6	> 419527
44	9.6	> 384096
45	9.4	> 227520
46	9.2	> 155253
47	8.8	> 61850
48	8.6	> 43054.6
49	8.3	2615
50	8.0	> 8995.8
51	7.2	595
52	8.6	22757
53	> 9.8	> 305014
54	8.8	20155
55	10.3	1382102

ES 2 640 446 T3

N.º	pCE <sub>50</sub>	IS
56	9.5	> 298202
57	7.08	842.91
58	> 9.7	> 386305
59	8.3	14980
60	9.6	> 390292
61	9.4	> 241324
62	9.0	46732
63	9.8	100580
64	9.6	> 379778
65	9.2	158245
66	8.5	> 29357.6
67	10.3	1260115
68	9.3	> 204235
69	8.3	4891
70	> 9.8	> 325484
70	> 9.8	> 313148
71	8.5	12968
72	9.6	> 405070
73	9.3	51488
74	9.7	342437
75	8.3	> 21707.5
76	> 9.8	> 263057
77	> 9.8	> 96511.7
78	9.2	24938
80	> 9.8	> 319161
81	> 9.8	> 655360
82	> 9.8	> 655360
83	> 9.8	> 655360
84	9.2	> 176673
85	> 9.8	> 655360
86	> 9.8	> 349849
88	9.4	> 253700
89	10.1	> 124385

Número de compuesto	VSR-natural_pCE <sub>50</sub>	IS_TOX-HELA_natural
90	10.33	> 2.13954e+006
91	9.63	> 428924
92	10.16	> 1.43463e+006
93	8.79	> 62290.2
94	9.89	> 770442
95	10.10	> 1.25505e+006
96	9.37	> 233222
97	8.84	31764
98	10.17	> 1.46504e+006
99	10.62	2437755
100	6.58	> 380.041
101	9.05	> 111491
102	8.84	> 68433.7
103	9.58	76392
104	10.64	3927534
105	10.08	895262
106	9.62	80390

ES 2 640 446 T3

Número de compuesto	VSR-natural_pCE <sub>50</sub>	IS_TOX-HELA_natural
107	10.10	> 1.25219e+006
108	9.06	> 57149.2
109	9.72	> 523866
110	8.84	> 69368.1
111	9.91	274530
112	10.60	> 3.96908e+006
113	7.18	> 1507.51
114	9.37	120036
115	10.16	> 1.45522e+006
116	10.15	> 1.42033e+006
117	8.0	6595

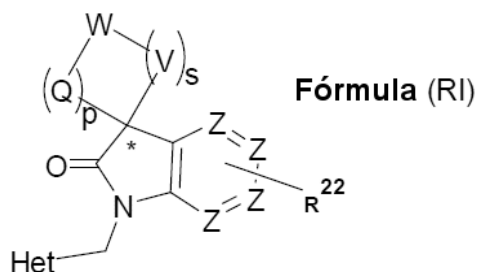
Número de compuesto	VSR-natural_pCE <sub>50</sub>	IS_TOX-HELA_natural
120	8.62	4817
121	8.07	> 11676.2
122	8.08	> 12032.3
123	9.47	33180
124	8.23	> 16849.6
125	9.54	> 342949
126	9.59	199719
129	9.45	144016
131	9.37	107026
132	10.19	281041
133	9.85	> 714628
134	8.70	21330
135	10.02	> 1.05419e+006
136	9.61	251299
137	9.97	232965
138	8.67	> 46631.6
143	8.48	> 30292.8
144	9.64	> 435994
145	9.52	> 330255
146	9.30	> 198577
147	10.26	872087
148	8.33	10550
149	8.92	43155
150	10.31	862700
152	8.80	31147
153	10.24	388687
154	8.93	> 85767
155	9.77	291340
156	10.17	178008
157	8.40	6934
158	9.24	78873
162	8.34	2405
163	9.70	95825
164	9.90	> 800424
165	9.84	288416
166	9.27	64805
167	9.91	> 408517
168	10.46	2134519
169	10.56	-
170	9.57	> 370143
172	10.18	> 1.51471e+006

ES 2 640 446 T3

Número de compuesto	VSR-natural_pCE <sub>50</sub>	IS_TOX-HELA_natural
173	10.65	2178763
174	7.75	> 5597.19
175	10.13	> 1.34645e+006
176	9.44	> 278272
178	10.54	3132492
179	10.36	1045996
180	9.93	> 847754
181	9.60	271188
183	10.12	1295538
184	9.66	215909

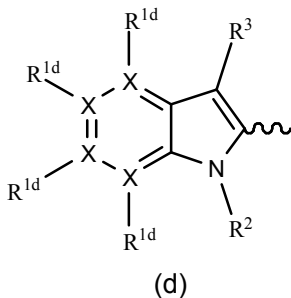
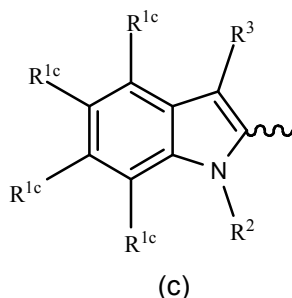
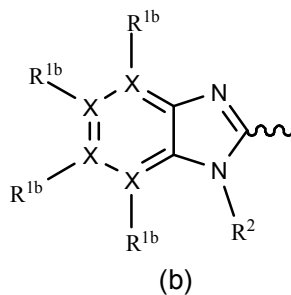
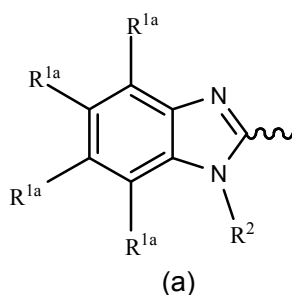
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (RI),



o cualquiera de sus formas estereoisoméricas, donde:

5 **Het** es un heterociclo con cualquiera de las siguientes fórmulas (a), (b), (c), (d):



cada X es independientemente C o N; siempre que al menos dos X sean C;

10 cada uno de los grupos  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  o  $R^{1d}$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , alquiloxi  $C_1-C_6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $CO(R^7)$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2OH$ , CN,  $C(=NOH)NH_2$ ,  $C(=NOCH_3)NH_2$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $CF_3$  y  $OCF_3$ ;

$R^{1b}$  o  $R^{1d}$  estará ausente cuando el átomo X al cual está unido sea N;

cada  $R^2$  es  $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$ ;

m es un número entero de 0 a 6;

15 cada  $R^3$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, halógeno, arilo, heteroarilo, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , alquiloxi  $C_1-C_6$  y  $CO(R^7)$ ;

cada  $R^6$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $COOCH_3$  y  $CONHSO_2CH_3$ ;

cada  $R^7$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo  $C_1-C_6$ , OH, alquiloxi  $C_1-C_6$ ,  $NH_2$ ,  $NHSO_2N$ (alquilo  $C_1-C_6$ ) $_2$ ,  $NHSO_2NHCH_3$ ,  $NHSO_2$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $NHSO_2$ (cicloalquilo  $C_3-C_7$ ) y  $NR^9R^{10}$ ;

20 cada  $R^8$  y  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, alquilo  $C_1-C_{10}$  y cicloalquilo  $C_3-C_7$ ; o  $R^8$  y  $R^9$ , considerados conjuntamente, forman un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, S y O;

5 cada R<sup>10</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por H, halógeno, OH, CN, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(=O)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C(=O)OR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(=O)N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, C(=O)N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>), NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NR<sup>8</sup>C(=O)OR<sup>9</sup>, OC(=O)R<sup>8</sup>, O-bencilo, NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, OC(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, OC(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>12</sup>, N(R<sup>8</sup>)C(=O)N(R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>), R<sup>11</sup>, N(R<sup>8</sup>)C(=O)OR<sup>12</sup>, OR<sup>11</sup>, C(=O)R<sup>11</sup> y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

R<sup>11</sup> es fenilo, piridinilo o pirazolilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y halógeno;

10 R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; cada uno sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y halógeno;

cada Z es independientemente C o N, siempre que al menos dos Z sean C;

Q y V representan cada uno independientemente C=O, SO<sub>2</sub> o CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>;

p y s representan independientemente un número entero de 0 a 3, donde la suma de p y s debe ser como mínimo 2, y donde, si p = 0 o s = 0, entonces el átomo de carbono marcado con \* está enlazado directamente con W;

15 R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y halógeno;

R<sup>22</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> y halógeno;

20 W se selecciona del grupo constituido por SO, SO<sub>2</sub>, S, C, O y N, donde dicho C o N está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>23</sup>;

25 R<sup>23</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>24</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, arilo, heteroarilo, C(=O)OR<sup>24</sup>, OR<sup>24</sup>, C(=O)R<sup>24</sup>, C(=O)N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, OC(=O)N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, P(=O)-(O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>25</sup>C(=O)OR<sup>24</sup>, NR<sup>25</sup>C(=O)N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>25</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup> y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde cualquiera de dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, OH, CN, OCH<sub>3</sub>;

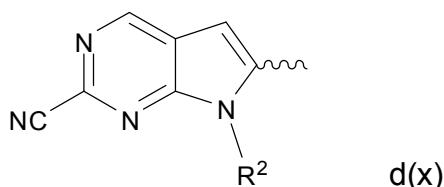
30 R<sup>24</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, OH, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(=O)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, bencilo y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde cualquiera de dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(=O)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, CF<sub>3</sub>, OH, CN, OCH<sub>3</sub>, OC(=O)CH<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con al menos un CN;

R<sup>25</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

arilo representa fenilo o naftalenilo;

35 heteroarilo representa un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por O, S y N; o un heterociclo aromático bicíclico de 8 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por O, S y N;

siempre que Het no presente una fórmula d(x)

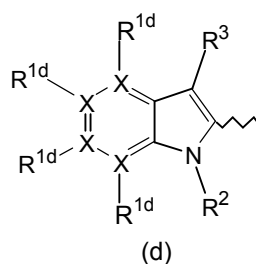
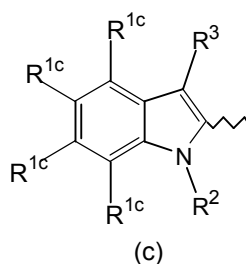
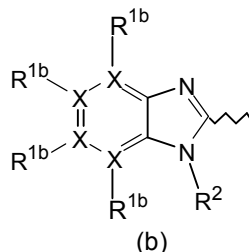
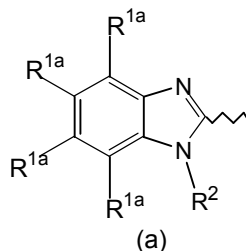


40 con la condición de que, cuando Het sea de fórmula (a), entonces al menos uno de los sustituyentes R<sup>1a</sup> sea halo o, cuando Het sea de fórmula (b), entonces al menos uno de los sustituyentes R<sup>1b</sup> sea halo,

o uno de sus solvatos o sales de adición farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de fórmula (RI) según se reivindica en la reivindicación 1, o cualquiera de sus formas estereoisoméricas, donde

**Het** es un heterociclo con cualquiera de las siguientes fórmulas (a), (b), (c), (d):



5 cada X es independientemente C o N; siempre que al menos dos X sean C;

cada uno de los grupos  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$  o  $R^{1d}$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , alquiloxi  $C_1-C_6$ ,  $CF_3$  y  $OCF_3$ ;

$R^{1b}$  o  $R^{1d}$  estará ausente cuando el átomo X al cual está unido sea N;

cada  $R^2$  es  $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$ ;

10 m es un número entero de 2 a 6;

cada  $R^3$  es H, halógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ;

cada  $R^8$  y  $R^9$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H y alquilo  $C_1-C_{10}$ ;

cada  $R^{10}$  se selecciona independientemente del grupo constituido por H, halógeno, OH, CN,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ , alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  $C(=O)NR^8R^9$ ,  $C(=O)OR^8$  y  $SO_2R^8$ ;

15 cada Z es independientemente C o N, siempre que al menos dos Z sean C;

Q y V representan cada uno independientemente  $CR^{20}R^{21}$ ;

p y s representan independientemente un número entero de 0 a 3, donde la suma de p y s debe ser como mínimo 2, y donde, si  $p = 0$  o  $s = 0$ , entonces el átomo de carbono marcado con \* está enlazado directamente con W;

$R^{20}$  y  $R^{21}$  son hidrógeno;

20  $R^{22}$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$  y halógeno;

W se selecciona del grupo constituido por  $SO_2$ , C, O y N, donde dicho C o N está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^{23}$ ;

25  $R^{23}$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , (alquil  $C_1-C_6$ )- $R^{24}$ ,  $SO_2R^{24}$ ,  $SO_2N(R^{24})_2$ , arilo, heteroarilo,  $C(=O)OR^{24}$ ,  $OR^{24}$ ,  $C(=O)R^{24}$ ,  $C(=O)N(R^{24})_2$ ,  $OC(=O)N(R^{24})_2$ ,  $P(=O)-(O\text{-alquilo } C_1-C_6)_2$ ,  $N(R^{24})_2$ ,  $NR^{25}C(=O)OR^{24}$ ,  $NR^{25}C(=O)N(R^{24})_2$ ,  $NR^{25}SO_2R^{24}$  y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde cualquiera de dichos alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ , arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, OH, CN,  $OCH_3$ ;

30  $R^{24}$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, OH, halógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  $C(=O)$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),  $C(=O)$ (cicloalquilo  $C_3-C_7$ ), arilo, heteroarilo, bencilo y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde cualquiera de dichos alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_7$ ,  $C(=O)$ (alquilo  $C_1-C_6$ ),



C(=O)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, CF<sub>3</sub>, OH, CN, OCH<sub>3</sub>, OC(=O)CH<sub>3</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con al menos un CN;

R<sup>25</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

5 arilo representa fenilo o naftalenilo;

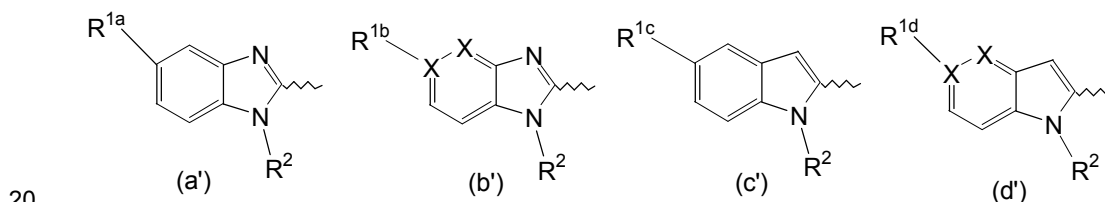
heteroarilo es furanilo, tiofenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinoxalinilo o bencimidazolilo;

o uno de sus solvatos o sales de adición farmacéuticamente aceptables.

10 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R<sup>23</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>24</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, arilo, heteroarilo, C(=O)OR<sup>24</sup>, OR<sup>24</sup>, C(=O)R<sup>24</sup>, C(=O)N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub>, OC(=O)N(R<sup>24</sup>)<sub>2</sub> y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde cualquiera de dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, OH, CN, OCH<sub>3</sub>;

15 R<sup>24</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, OH, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(=O)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, bencilo y un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, donde cualquiera de dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, C(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(=O)(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por halógeno, CF<sub>3</sub>, OH, CN, OCH<sub>3</sub> y OC(=O)CH<sub>3</sub>).

4. El compuesto de acuerdo con la Fórmula (RI) según se reivindica en la reivindicación 1, donde Het se representa con la fórmula (a'), (b'), (c') o (d'):



donde al menos un átomo X es N;

y R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup> y R<sup>2</sup> se definen como en la reivindicación 1.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde para la Fórmula (b') y (d') un átomo X es N.

25 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde cada uno de los grupos R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> o R<sup>1d</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por H y halógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde cada uno de los grupos R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> o R<sup>1d</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por cloro, bromo y fluoro.

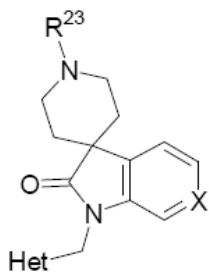
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde cada uno de los grupos R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> o R<sup>1d</sup> es cloro.

30 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>2</sup> es -(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>10</sup> y donde m es un número entero de 1 a 4 y cada R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

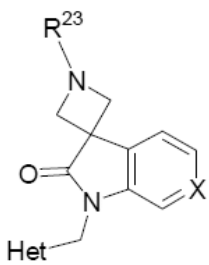
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>2</sup> es (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>10</sup>.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde R<sup>10</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, H, OH, CN, F, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), SO<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).

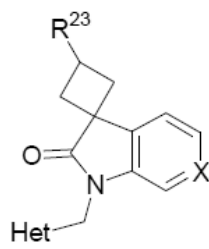
35 12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto presenta la Fórmula RII, RIII, RIV, RV, RVI o RVII;



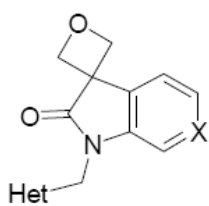
Fórmula RII



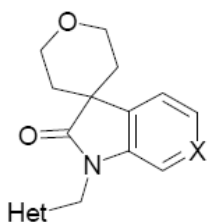
Fórmula RIII



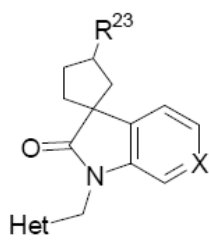
Fórmula RIV



Fórmula RV



Fórmula RVI

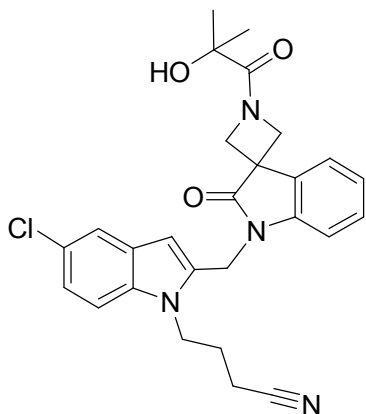


Fórmula RVII

o cualquiera de sus formas estereoisoméricas, donde Het, X y R<sup>23</sup> se definen como en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

- 5 13. El compuesto según se reivindica en la reivindicación 12, donde R<sup>23</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-R<sup>24</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>, O-R<sup>24</sup>, fenilo, piridinilo, pirimidilo, pirazolilo, C(=O)OR<sup>24</sup>, C(=O)R<sup>24</sup>, donde cualquiera de dichos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, piridinilo, pirimidilo, pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: OCH<sub>3</sub>, halógeno, OH o CN.

14. El compuesto según se reivindica en la reivindicación 1, donde el compuesto es



- 10 o uno de sus solvatos o sales de adición farmacéuticamente aceptables.

15. Un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso como una medicina.

16. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

- 15 17. Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o una composición farmacéutica según se reivindica en la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento de una infección provocada por el virus sincitial respiratorio.