

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 570**

51 Int. Cl.:

C07D 491/107 (2006.01) **A61P 31/14** (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01) **A61K 31/4184** (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01) **A61K 31/437** (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01) **C07D 471/20** (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 235/10 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2014 PCT/CN2014/090771**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015 WO15085844**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2014 E 14870381 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 3081569**

54 Título: **Derivado de imidazol usado como agente antiviral y uso del mismo en la preparación de un medicamento**

30 Prioridad:

10.12.2013 CN 201310661317
22.01.2014 CN 201410028072
07.05.2014 CN 201410191550

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.04.2020

73 Titular/es:

SHANDONG DANHONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
No.99, Kunming Road, Mudan Industrial Park District, Heze City Shandong Province 274000, CN

72 Inventor/es:

HE, HAIYING;
SHI, WEIHUA;
JIANG, ZHIGAN;
HAN, LIXIA;
SUN, JIKUI;
LI, JIAN y
CHEN, SHUHUI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 757 570 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

Derivado de imidazol usado como agente antiviral y uso del mismo en la preparación de un medicamento

Campo de la invención

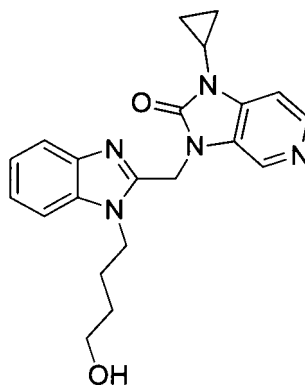
5 La presente invención se refiere a un compuesto antiviral y un uso del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones por virus. Específicamente, la presente invención se refiere a un derivado de imidazol para tratar la infección por virus respiratorio sincitial.

Técnica anterior

10 El virus respiratorio sincitial (VRS) es la causa principal de infección respiratoria inferior grave en lactantes, niños, ancianos y personas con inmunodeficiencia. La infección viral grave puede provocar bronquiolitis o neumonía que necesitan tratamiento hospitalario o conducen a la muerte (JAMA, 1997, 277, 12). Recientemente, se ha homologado Ribavirina para el tratamiento de esta infección viral, que es un análogo de nucleósido administrado en forma de aerosol intranasal, con toxicidad considerable y efectos controvertidos. Además de Ribavirina, RespiGam y Synagis, respectivamente, son anticuerpos de inmunoglobulina y monoclonal que neutralizan el VRS. Son dos agentes biológicos homologados actualmente para el tratamiento profiláctico de niños en alto riesgo de ser infectados con el VRS. RespiGam y Synagis son muy caros y requieren administración parenteral.

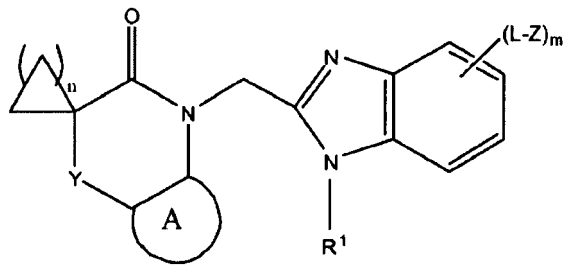
15 Se sabe que se pueden usar muchos fármacos para la inhibición del virus respiratorio sincitial (De Clercq, Int. J. Antiviral Agent, 1996, 7, 193). Y. Tao *et al* (EP0058146A1, 1998) describen un agente antihistamínico, Cetirizina, que presenta actividad anti-VRS. Tanto J. Med. Chem. 1983, 26, 294 (US4,324,794, 1982) por Tidwell *et al*. como Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1981, 19, 649 por Dubovi *et al*. describen una serie de compuestos de guanilo como inhibidores del VRS. Hsu *et al*. también describen una serie de 6-aminopirimidonas con actividad antiviral anti-VRS en US5,256,668 (1993). Además, Y. Gluzman *et al*. (patente AU, AU-A-14, 704, 1997) y P. R. Wyde *et al*. (Antiviral Res. 1998, 38, 31) describen una serie de compuestos que contienen triazina para el tratamiento y/o la prevención de la infección por VRS. S. Shigeta *et al*. describen el pirido[1,2-a]benzopirrol y pirimido[1, 2-a]benzimidazol en Antiviral Chem.& Chemother. 1992, 3, 171. Se ha demostrado que estos compuestos inhiben la replicación de ortomixovirus y paramixovirus en células HeLa. Se ha descrito que los di-benzimidazoles con grupo de enlace glicol también son un inhibidor eficaz del virus nasal (Roderick *et al*., J. Med. Chem. 1972, 15, 655). Otros compuestos estructuralmente relacionados son los di-benzimidazoles con actividad antifúngica (B. Cakir *et al*., Eczacilik Fak Derg. 1988, 5, 71). Muy recientemente, Yu *et al*. han encontrado una serie de benzimidazoles para el tratamiento y la prevención de la infección por VRS (WO 00/04900). Asimismo, Theodore Nitz también ha encontrado una serie de compuestos representados por la fórmula III que inhiben el VRS en la determinación de medio de cultivo tisular de células Hep-2 (WO99/38508).

20 Actualmente, BMS describe BMS433771, cuya estructura general se representa mediante la fórmula (B-I):



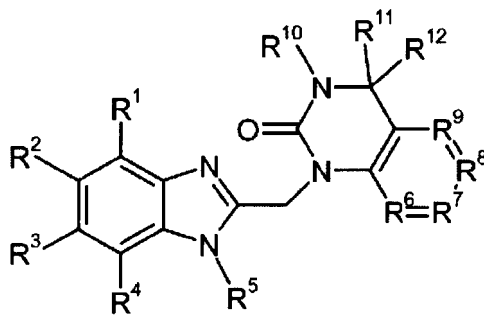
(B-I)

35 Viral describe una clase de compuestos en WO2013068769A1, cuya estructura general se representa mediante la fórmula (B-II):



(B-II)

AstraZeneca describe una clase de compuestos en W02010103306A1, cuya estructura general se representa mediante la fórmula (B-III):

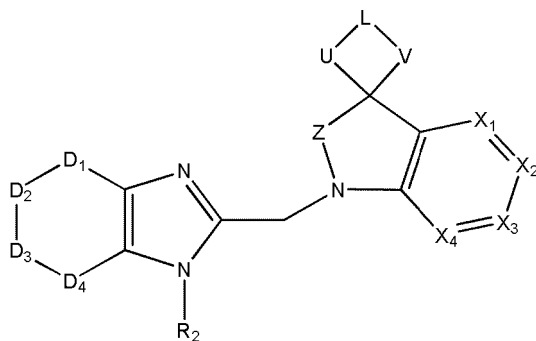


(B-III)

- 5 Aunque los compuestos antes mencionados en la técnica anterior se pueden usar para la inhibición del virus respiratorio sincitial, todavía se necesita una mejora en la actividad y solubilidad, etc.

Contenido de la presente invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto representado por la fórmula (XI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

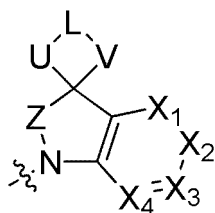


(XI),

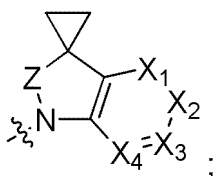
10

en donde

la unidad estructural



se puede sustituir por



cada uno de X_1 , X_2 , X_3 , X_4 representa independientemente N o CH opcionalmente sustituido;

- 5 R_2 se selecciona entre un alquilo C_{1-6} o un alqueno C_{2-6} que está opcionalmente sustituido por 0~3 halógenos, NH_2 , CN u OR_4 , uno de $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$ está opcionalmente insertado en la cadena carbonada; R_4 es H;

Z representa NH , $(R_5)_t(CH_2)_q$ o $(CH_2)_q(R_5)_t$ opcionalmente sustituido, R_5 se selecciona entre $C=O$, $C=S$, $S(=O)$, $S(=O)_2$, O S, t es 0 o 1, q es 0, 1, 2 o 3, t y q no son 0 al mismo tiempo;

- 10 cada uno de U o V representa independientemente $(NH)_{r1}(R_6)_{r2}(CH_2)_{r3}$, $(R_6)_{r2}(NH)_{r1}(CH_2)_{r3}$, $(CH_2)_{r3}(NH)_{r1}(R_6)_{r2}$, $(NH)_{r1}(CH_2)_{r3}(R_6)_{r2}$, $(R_6)_{r2}(CH_2)_{r3}(NH)_{r1}$ o $(CH_2)_{r3}(R_6)_{r2}(NH)_{r1}$ opcionalmente sustituido, R_6 se selecciona entre $C=O$, $C=S$, $S(=O)$, $S(=O)_2$, O S, cada uno de r_1 , r_3 se selecciona independientemente entre 0, 1, 2 o 3, r_2 es 0 o 1, que r_1 , r_2 y r_3 sean 0 simultáneamente significa que U o V representan un enlace sencillo solo para la conexión, y U y V no son enlaces sencillos al mismo tiempo;

L representa O, S, $S=O$, $S(=O)_2$ o NH opcionalmente sustituido;

- 15 el sustituyente en L se selecciona del grupo que consiste en $-C(=O)O$ alquilo C_{1-6} , $-C(=O)$ alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ alquilo C_{1-6} , $-S(=O)_2$ cicloalquilo C_{3-5} , $-C(=O)$ cicloalquilo C_{3-5} , $-C(=O)O$ cicloalquilo C_{3-6} y $-CHO$ que no está sustituido o está sustituido por un halógeno o un hidroxilo o un amino;

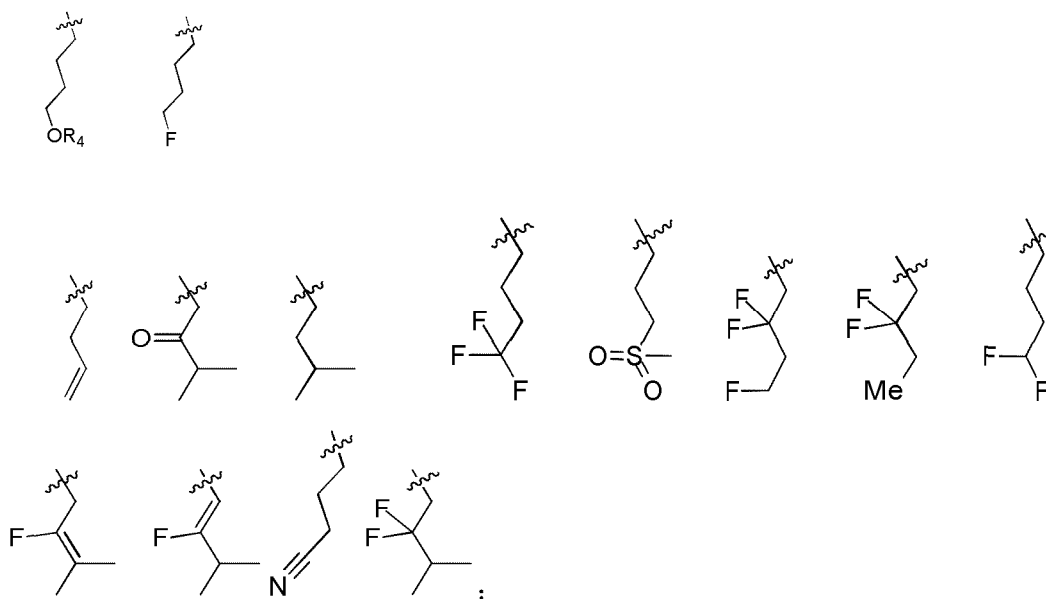
el sustituyente en Z, U, V, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 se selecciona entre un halógeno, CN, $=O$, $=S$, OH, SH, NH_2 , PH_2 ;

- 20 opcionalmente, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo contiene uno o más de uno centros quirales;

uno de D_{1-4} se selecciona entre un enlace sencillo $-C(R_{d1})(R_{d2})-$, otro se selecciona entre $-C(R_{d1})(R_{d2})-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$, los dos restantes se seleccionan entre $-C(R_{d1})(R_{d2})-$;

cada uno de R_{d1} , R_{d2} se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , NH_2 , CH_3 , CH_2NH_2 o $CH(NH_2)_2$.

En una realización de la presente invención, R_2 se selecciona entre



R₄ es H.

En una realización de la presente invención, Z representa C=O, C=S o un CH₂ opcionalmente sustituido.

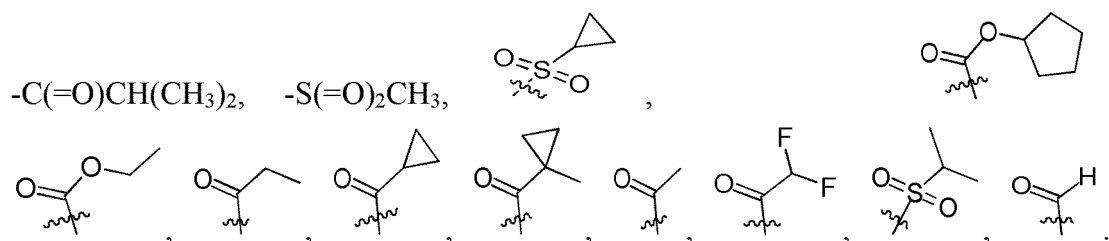
5 En una realización de la presente invención, cada uno de U, V representa independientemente CH₂, (CH₂)₂, O(CH₂)₂, (CH₂)₂ O, NH(C=O), (C=O)NH o C=O opcionalmente sustituido.

En una realización de la presente invención, el sustituyente para la sustitución se selecciona entre F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂, CHO, COOH, o se selecciona entre un alquilo o heteroalquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido por R₀₁, un grupo hidrocarbonado cíclico o un grupo hidrocarbonado heterocíclico C₃₋₁₂, un alquilo C₁₋₁₂ o un heteroalquilo sustituido por un grupo hidrocarbonado cíclico o un grupo hidrocarbonado heterocíclico C₃₋₁₂.

10 En una realización de la presente invención, el sustituyente para la sustitución se selecciona entre un halógeno, OH, SH, NH₂, PH₂, CN, =O, =S, CF₃, -OCF₃, -OCH₃.

En una realización de la presente invención,

el sustituyente en L se selecciona entre -C(=O)OC(CH₃)₃, -C(=O)OCH(CH₃)₂,



15 Los compuestos siguientes son preferidos en la presente invención:

62) Isopropil

1'-((1-(4-hidroxiutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

63)

20 1'-((1-(4-hidroxiutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2'-ona;

64) Isopropil

1'-((1-(4,4-difluorutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

65) Isopropil

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

66) Isopropil

5 2'-oxo-1'-((1-(2,2,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

67) Isopropil

1'-((1-(2,2-difluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

10 68) Isopropil

1'-((1-(3-metil-2-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

69) Isopropil

15 1'-((1-(2,2-difluoro-3-metilbutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

70) (Z)-Isopropil

1'-((1-(2-fluoro-3-metilbut-1-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de (Z)-isopropilo;

71) Isopropil

20 1'-((1-(2-fluoro-3-metilbut-2-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

72) Etil

1'-((1-isopentil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo;

25 73) Etil

1'-((1-(3-fluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo;

74) Etil

30 1'-((1-(3-cianopropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo;

75) Etil

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo;

76) Etil

35 1'-((1-(3-(metilsulfonil)propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo;

77) Ciclopentil

1'-((1-(3-hidroxiobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

40 78) Isopropil

5'-bromo-1'-((1-(4-hidroxiobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

79) Isopropil

5'-bromo-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

80) Isopropil

5 5'-cloro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

81) Isopropil

6'-cloro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

82) Isopropil

10 6'-fluoro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

83) Etil

6'-fluoro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo;

15 84) 1-(ciclopropanocarbonil)-6'-fluoro-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

85) Isopropil

4'-cloro-1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

20 86) Isopropil

4'-cloro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

87) Etil

25 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de etilo;

88) Isopropil

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de isopropilo;

30 89) 1-(ciclopropanocarbonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-2'(1'H)-ona;

90)

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carbaldehido;

35 91) 1-(1-metilciclopropanocarbonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-2'-ona;

92) 1-acetil-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

93) 1-(ciclopropanocarbonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

40 94) 1-propionil-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

95) 1-isobutil-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

45 96) 1-(2,2-difluoroacetil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

97) 1-(metilsulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

98) 1-(ciclopropilsulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

5 99) 1-(isopropilsulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

100) Isopropil

1'-((1-(4-hidroxiobutil)-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

10 101) Etil

1'-((4,5-dietil-1-(4-hidroxiobutil)-1H-imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo;

102) 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

15 103) 1'-((1-(4-hidroxiobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

104) 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo;

105) 1-isobutil-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

20 106) 1-(metilsulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

107) Isopropil

1'-((1-(but-3-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6'-cloro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

25 108) Isopropil

2'-oxo-1'-((7-oxo-1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

109) Isopropil

30 1'-((7-hidroxi-1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

110) Etil

1'-((4-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo.

35 Opcionalmente, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo antes mencionados contiene uno o más centros quirales.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo antes mencionados, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica del mismo antes mencionados para tratar la infección por virus respiratorio sincitial.

C₆ se selecciona entre C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆.

El alquilo C₆ incluye, pero no se limita a:

45 un metilo, un etilo, un *n*-propilo, un isopropilo, (CH₂)C(CH₃)(CH₃)(OH), un ciclopropilo, un ciclobutilo, un propilmetileno, un ciclopropionilo, un benciloxi, un trifluorometilo, un aminometilo, un hidroximetilo, un metoxi, un

formilo, un metoxicarbonilo, un metilsulfonilo, un metilsulfinilo, un etoxi, un acetilo, un etilsulfonilo, un etoxicarbonilo, un dimetilamino, un dietilamino, un dimetilaminocarbonilo, un dietilaminocarbonilo.

5 En la presente memoria, el término "farmacéuticamente aceptable" está dirigido a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, que están dentro del alcance del criterio médico fiable y son aplicables para uso en contacto con tejido humano y animal, pero sin demasiada toxicidad, irritación, reacciones alérgicas u otros problemas o complicaciones, también satisfacen la relación beneficio/riesgo razonable.

10 El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a la sal del compuesto de la presente invención, que se prepara mediante el compuesto con el sustituyente específico descubierto por la presente invención y ácido o álcali relativamente no tóxicos. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional relativamente ácido, se puede obtener una sal de adición de álcali poniendo en contacto el compuesto en forma neutra con una cantidad suficiente de álcali en una disolución pura o un disolvente inerte adecuado. La sal de adición de álcali farmacéuticamente aceptable incluye la sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amonio orgánico o magnesio o similares. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional relativamente alcalino, se puede obtener una sal de adición de ácido poniendo en contacto el compuesto en forma neutra con una cantidad suficiente de ácido en una disolución pura o un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable incluyen una sal de ácido inorgánico, el ácido inorgánico incluye tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, bicarbonato, ácido fosfórico, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato, ácido yodhídrico, ácido fosforoso, etc.; y sal de ácido orgánico, el ácido orgánico incluye tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido fenilsulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metilsulfónico y similares; y también incluye sal de aminoácido (p. ej., arginina, etc.) y sal de ácido orgánico tal como ácido glucurónico y similares (véase Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Algún compuesto específico de la presente invención contiene grupos funcionales tanto alcalinos como ácidos para ser transformado en cualquier sal de adición de álcali o de adición de ácido.

25 Preferiblemente, la forma neutra de un compuesto se regenera poniendo en contacto una sal con una base o un ácido de una manera convencional y a continuación separando el compuesto precursor. La diferencia entre una forma precursora de un compuesto y las diversas formas de sal radica en algunas propiedades físicas, tal como que la solubilidad en un disolvente polar es diferente.

30 La "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente invención es el derivado del compuesto de la presente invención, en donde, el compuesto precursor se modifica salificando con un ácido o un álcali. Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a: una sal de ácido inorgánico o ácido orgánico de un álcali tal como amina, un metal alcalino o sal orgánica de un radical ácido tal como ácido carboxílico, etc. La sal farmacéuticamente aceptable incluye sales convencionalmente no tóxicas o sales de amonio cuaternario del compuesto precursor, tales como una sal formada por un ácido inorgánico o ácido orgánico no tóxico. La sal convencionalmente no tóxica incluye, pero no se limita a, las sales derivadas de ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, los ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos se seleccionan entre ácido 2-acetoxibenzoico, ácido 2-isetiónico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido fenilsulfónico, ácido benzoico, bicarbonato, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido edético, ácido etanodisulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, glucoheptosa, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, yodhidrato, hidroxilo, hidroxinaftoico, ácido isetiónico, ácido láctico, lactosa, ácido dodecanosulfónico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pantoténico, ácido fenilacético, ácido fosfórico, poligalacturonano, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido folínico, ácido succínico, ácido aminosulfónico, ácido sulfanílico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido tartárico y ácido *p*-toluenosulfónico.

45 La sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención se puede preparar mediante un método convencional con un compuesto precursor que contiene un grupo ácido o alcalino. Generalmente, el método de preparación de la sal comprende hacer reaccionar estos compuestos en forma de ácidos o álcalis libres, en agua o un disolvente orgánico o la mezcla de agua y disolvente orgánico, con una cantidad estequiométrica de álcalis o ácidos adecuados. En general, preferiblemente, elegir medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, etc.

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en forma de formas no solvato o solvato, que incluyen formas hidrato. En general, la forma solvato es similar a la forma no solvato, ambas están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en forma policristalina o amorfa.

55 Algunos compuestos de la presente invención pueden contener átomos de carbono asimétricos (centro óptico) o dobles enlaces. Los isómeros racémicos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros únicos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

La representación diagramática del isómero racémico, ambiescalémico y escalémico o el compuesto enantiopuro de la presente invención es de Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. A menos que se indique de otro modo, la

configuración absoluta de un estereocentro se representa mediante las cuñas y líneas discontinuas. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un doble enlace vinilo u otro centro geométrico asimétrico, a menos que se especifique de otro modo, los isómeros geométricos E, Z están incluidos. Similarmente, todas las formas tautoméricas están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

5 El compuesto de la presente invención puede existir como un isómero geométrico o estereoisomérico específico. La presente invención considera todos los compuestos de esta clase, que incluyen isómeros *cis* y *trans*, antímeros (-) y (+), antímeros (R) y (S), diastereómeros, isómero (D), isómero (L), así como mezclas racémicas y otras mezclas, tales como mezclas enriquecidas en enantiómeros o diastereoisómeros, todas estas mezclas están dentro del alcance de la presente invención. Otros átomos de carbono asimétricos pueden existir en sustituyentes tales como un alquilo. Todos estos isómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

10 Los isómeros ópticamente activos (R) y (S), (D) y (L) se pueden preparar mediante síntesis asimétrica o reactivos quirales u otras técnicas convencionales. Si se desea un enantiómero de un compuesto de la presente invención, se puede emplear la síntesis asimétrica o acción de derivatización de los auxiliares quirales en la preparación, en la que se aíslan las mezclas de diastereómeros resultantes y se escinden los grupos auxiliares para proporcionar el enantiómero deseado puro. O, cuando una molécula contiene un grupo funcional alcalino (tal como amino) o un grupo funcional ácido (tal como carboxilo), se forma una sal de diastereómero con un ácido o álcali óptico activo apropiado y, a continuación, el enantiómero puro se puede reciclar después de separarlo mediante el método de cristalización fraccional o cromatografía que se conoce en la técnica. Además, la separación de un enantiómero y un diastereómero normalmente se realiza mediante el método cromatográfico, el método de cromatografía emplea una fase estacionaria quiral, y opcionalmente combinado con el método de derivatización química (p. ej., una amina genera un carbamato).

15 Uno o más átomos que constituyen el compuesto de la presente invención pueden comprender una proporción no natural de isótopos atómicos. Por ejemplo, el compuesto se puede marcar mediante un isótopo radioactivo, tal como tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o C-14(¹⁴C). Todas las variaciones en la composición isotópica del compuesto descrito en la presente invención, ya sea radioactiva o no, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

20 El término “un vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier formulación o medio de vehículo que es capaz de aportar una cantidad eficaz de la sustancia activa descrita en la presente invención, no interfiere con la actividad biológica de la sustancia activa y no presenta efectos secundarios tóxicos en el huésped o paciente, el vehículo representativo incluye agua, aceite, vegetales y minerales, base de crema, matriz de loción, matriz de ungüento, etc. La matriz comprende una suspensión, un aumentador de la viscosidad, potenciadores transdérmicos, etc. Sus formulaciones son bien conocidas por el experto en la técnica cosmética o de fármacos tópicos. Para obtener más información acerca del vehículo, puede remitirse a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), cuyo contenido se incorpora en este artículo como referencia.

25 El término “excipiente” normalmente se refiere a un vehículo, diluyente y/o medio necesario para la preparación de una composición farmacéutica eficaz.

30 En términos de fármaco o agente farmacológico activo, el término “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad suficiente del fármaco o formulación que puede conseguir los efectos deseados pero no presenta toxicidad. Para la formulación oral de la presente invención, “una cantidad eficaz” de una sustancia activa en la composición es la cantidad necesaria para conseguir los efectos deseados en combinación con otra sustancia activa en la composición. La determinación de la cantidad eficaz varía de una persona a otra, lo que depende de la edad y situación general del receptor, así como de la sustancia activa específica. En un caso, una cantidad eficaz apropiada puede ser determinada por el experto en la técnica según ensayos convencionales.

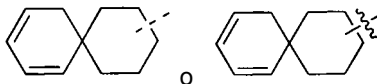
35 El término “principio activo”, “agente terapéutico”, “sustancia activa” o “agente activo” se refiere a una entidad química que puede tratar eficazmente el trastorno, dolencia o enfermedad de un sujeto diana.

40 El término “sustituido” se refiere a uno o más átomos de hidrógeno en un átomo específico opcionalmente sustituido por un sustituyente, que incluye deuterio y una variante del hidrógeno, siempre y cuando el estado de valencia del átomo específico sea normal y el compuesto obtenido después de la sustitución sea estable. Cuando el sustituyente es un grupo cetona (es decir, =O), esto significa que están sustituidos dos átomos de hidrógeno. Una sustitución del grupo cetona no se produce en un anillo. El término “opcionalmente sustituido” significa que puede estar sustituido o no estar sustituido, a menos que se especifique de otro modo, el tipo y número de sustituyentes puede ser arbitrario con la premisa de estabilidad disponible en química.

45 Cuando cualquier parámetro (p. ej., R) presenta un acontecimiento durante más de una vez en la composición o estructura del compuesto, la definición de cada acontecimiento es independiente. Por lo tanto, por ejemplo, si un grupo se sustituye por 0~2 de R, el grupo se puede sustituir opcionalmente por como máximo dos R, y R tiene una opción independiente en cada caso. Además, la combinación de sustituyentes y/o sus variantes solo está permitida si tal combinación conducirá a un compuesto estable.

50 Cuando los enlaces de un sustituyente se pueden conectar de forma cruzada a dos átomos de un anillo, el sustituyente se puede enlazar a átomos arbitrarios en el anillo. Cuando el sustituyente enumerado no especifica a

través de qué átomo está conectado a la fórmula de la estructura general que incluye el compuesto que no se menciona específicamente, el sustituyente se puede enlazar a través de cualquiera de sus átomos. La combinación de sustituyentes y/o sus variantes solo está permitida si tal combinación conducirá a un compuesto estable. Por ejemplo, la unidad estructural



representa que la conexión se puede producir sobre cualquier átomo en el ciclohexilo o dienilo cíclico.

A menos que se especifique de otro modo, el propio término “halogenado” o “halógeno” o como parte de otro sustituyente se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, el término “alquilo halogenado” está destinado a incluir alquilo monohalogenado y alquilo polihalogenado. Por ejemplo, el término “alquilo (C₁-C₄) halogenado” está destinado a incluir, pero no se limita a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluorometilo, 4-clorobutilo y 3-bromopropilo, etc.

Los ejemplos de alquilo halogenado incluyen, pero no se limitan a: trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentacloroetilo. El alcoxi representa que el grupo alquilo con un número específico de átomos de carbono está conectado mediante un puente de oxígeno. El alcoxi C₁₋₆ incluye alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a: metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentiloxi y *S*-pentiloxi. El “cicloalquilo” incluye un grupo cíclico saturado tal como ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. El cicloalquilo de 3 a 7 miembros incluye cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. El “alquenilo” incluye una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, en donde en cualquier sitio estable sobre la cadena existen uno o más dobles enlaces C-C, tal como vinilo y propenilo.

El término “halo” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

A menos que se especifique de otro modo, el término “hetero” se refiere a un heteroátomo o un grupo de heteroátomo (es decir, un grupo que contiene un heteroátomo), que incluye átomos excepto carbono (C) e hidrógeno (H) y grupos que contienen estos heteroátomos, tal como que incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al), boro (B), -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)₂- y -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- o -S(=O)N(H)- opcionalmente sustituidos.

A menos que se especifique de otro modo, el término “heterociclo” o “grupo heterocíclico” se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que contiene un heteroátomo y un grupo de heteroátomo, pueden ser saturados, parcialmente insaturados o insaturados (aromáticos), contienen átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O y S, en donde cualquiera de los heterociclos se puede fusionar a un anillo de benceno para formar un anillo bicíclico. Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, NO y S(O)_p). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente que se ha definido en la presente memoria). El heterociclo se puede fijar al grupo lateral de cualquier heteroátomo o átomo de carbono para formar una estructura estable. Si el compuesto formado es estable, el heterociclo descrito en la presente memoria puede estar sustituido sobre su átomo de carbono o nitrógeno. El átomo de nitrógeno en el heterociclo está opcionalmente cuaternizado. Como realización preferida de la presente invención, cuando el número total de átomos de S y O contenidos en el heterociclo supera 1, estos heteroátomos no son adyacentes

entre sí. Como otra realización preferida de la presente invención, el número total de átomos de S y O en el heterociclo no es superior a 1. Como se emplea en la presente memoria, el término “grupo heterocíclico aromático” o “heteroarilo” se refiere a un monociclo o biciclo de 5, 6, 7 miembros o anillo heteroaromático bicíclico de 7, 8, 9 o 10 miembros, que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O y S. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente que se ha definido en la presente memoria). Los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, NO y S(O)_p). Cabe señalar que el número total de átomos de S y O en el anillo heteroaromático no es superior a 1. Los anillos puenteados también están incluidos en la definición del heterociclo. Cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) están conectados a dos átomos de carbono o átomos de nitrógeno no adyacentes, se forma un anillo puenteado. El anillo puenteado preferido incluye, pero no se limita a: un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe señalar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. En el anillo puenteado, el sustituyente en el anillo también puede estar situado sobre el puente.

Los ejemplos de compuesto heterocíclico incluyen, pero no se limitan a: acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzomercaptofuranilo, benzomercaptofenilo, benzoxazolilo, benzoxazinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromeno, cinolinilo, decahidroquinolilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indoalquenilo,

indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, grupo isatino, isobenzofuranilo, pirano, isoindolilo, isoindolinilo, isoindolilo, indolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, isooxazolilo, hidroxilindilo, pirimidilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazina, fenotiazina, benzopurinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidilo, oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, piperonilo, pteridilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, oxazolopiridina, piridinoimidazol, piridinotiazol, piridilo, pirimidilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinazolinilo, quinolilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazínilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazilo, isotiazoliltienilo, tienilo, tiofenoxazolilo, tiofenotiazolilo, tiofenoimidazolilo, tienilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. Los compuestos de anillo fusionado y anillo espiro también están incluidos.

A menos que se especifique de otro modo, el propio término “grupo hidrocarbonado” o su concepto específico (tal como alquilo, alqueno, alquino, fenilo, etc.) o como parte de otro sustituyente representa un grupo hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico o una combinación de los mismos, que puede ser totalmente saturado, monocíclico o policíclico insaturado, puede estar monosustituido, disustituido o polisustituido, puede ser univalente (tal como metilo), bivalente (tal como metileno) o multivalente (tal como metenilo), puede incluir grupos atómicos bivalentes o multivalentes, con un número especificado de átomos de carbono (tal como que C₁-C₁₀ se refiere a que tiene 1~10 átomos de carbono). El término “alquilo” incluye, pero no se limita a, un grupo hidrocarbonado alifático y grupo hidrocarbonado aromático, el grupo hidrocarbonado alifático incluye estructuras lineales y cíclicas, incluye específicamente, pero no se limita a, alquilo, alqueno y alquino, el grupo hidrocarbonado aromático incluye, pero no se limita a, un grupo hidrocarbonado aromático de 6 a 12 miembros tal como benceno, naftaleno y similares. En algunas realizaciones, el término “alquilo” se refiere a grupos lineales o ramificados o su combinación, que pueden ser completamente saturados, monocíclicos o policíclicos insaturados, pueden incluir grupos divalentes y polivalentes. Los ejemplos de grupos hidrocarbonados saturados incluyen, pero no se limitan a, homólogos o isómeros de metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo y *n*-amilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo y similares. El alquilo insaturado tiene uno o más dobles o triples enlaces, cuyos ejemplos incluyen, pero no limitan a vinilo, 2-propenilo, butenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-butadienilo, 2,4-(pentadienilo), 3-(1,4-pentadienilo), acetenilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y homólogos e isómeros más avanzados.

A menos que se especifique de otro modo, el propio término “grupo heterohidrocarbonado” o sus conceptos específicos (tales como heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, heteroarilo, etc.) o el término que se combina con otro término se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico estable o sus combinaciones, que consiste en un cierto número de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, el propio término “heteroalquilo” o el término que se combina con otro término se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal, ramificado estable o sus combinaciones, que consiste en un cierto número de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización típica, el heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en B, O, N y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomos B, O, N y S pueden estar situados en cualquier posición interna del grupo heterohidrocarbonado (que incluye la posición donde se fija el grupo hidrocarbonado a la parte restante de la molécula). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Como máximo son adyacentes dos heteroátomos, tal como -CH₂-NH-OCH₃.

Los términos “alcoxi”, “alquilamino” y “alquiltio” (o tialcoxi) son las expresiones idiomáticas, que se refieren a que el grupo alquilo está fijado al resto de la molécula a través de un oxígeno, un amino o un átomo de azufre, respectivamente.

A menos que se especifique de otro modo, el propio término “grupo ciclohidrocarbonado”, “grupo hidrocarbonado heterociclo” o sus conceptos específicos (tales como arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, heterociclovinilo, cicloalquino, heterocicloalquino, etc.) o el término que se combina con otros términos se refiere, respectivamente, a un “grupo hidrocarbonado”, “grupo heterohidrocarbonado” cíclico. Además, en términos de grupo heterohidrocarbonado o grupo heterociclohidrocarbonado (tal como heteroalquilo, heterocicloalquilo), los heteroátomos pueden ocupar la posición donde se fija el anillo heterocíclico a la parte restante de la molécula. Los ejemplos del cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, etc. Los ejemplos sin restricciones del grupo heterocíclico incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridinilo), 1-piperidilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuranilindol-3-ilo, tetrahidrotiofen-2-ilo, tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-piperazinilo y 2-piperazinilo.

En aras de la brevedad, cuando se usa en combinación con otros términos (p. ej., ariloxi, ariltio, aralquilo), el arilo incluye la definición de anillo arilo y heteroarilo definida anteriormente. Por lo tanto, el término “aralquilo” está destinado a incluir los grupos de arilo fijado a alquilo (p. ej., bencilo, feniletilo, piridilmetilo), que incluyen los alquilos en donde se han sustituido átomos de carbono (tal como metileno) por átomos tales como oxígeno, tales como fenoximetilo, 2-piridiloximetil-3-(1-naftoxi)propilo, etc.

El término “grupo saliente” se refiere a un grupo funcional o átomo que se puede sustituir por otro grupo funcional o

átomo mediante una reacción de sustitución (p. ej., reacción de sustitución nucleofílica). Por ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen triflato; cloro, bromo, yodo; sulfonato, tal como mesilato, tosilato, *p*-bromobenzenosulfonato, *p*-tosilato, etc.; acriloxi, tal como acetoxi, trifluoroacetoxi, etc.

5 El término "grupo protector" incluye, pero no se limita a, "el grupo protector de un amino", "el grupo protector de un hidroxilo" o "el grupo protector de un mercapto". El término "el grupo protector de un amino" se refiere a un grupo protector que es adecuado para evitar que se produzcan reacciones laterales en el átomo de nitrógeno de un grupo amino. Un grupo protector de un amino representativo incluye, pero no se limita a: formilo; acilo, tal como alcanilo (tal como acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo); alcoxicarbonilo, tal como terc-butoxicarbonilo (Boc); arilmetoxicarbonilo, tal como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); arilmetilo, tal como bencilo (Bn), trifenilmetilo (Tr), 1,1-bis-(4'-metoxifenil)metilo; sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y terc-butildimetilsililo (TBS), etc. El término "el grupo protector de un hidroxilo" se refiere a un grupo protector que es adecuado para evitar reacciones laterales de un grupo hidroxilo. Un grupo protector de un hidroxilo representativo incluye, pero no se limita a: alquilo, tal como metilo, etilo y terc-butilo; acilo, tal como alcanilo (tal como acetilo); arilmetilo, tal como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (difenilmetilo, DPM); sililo, tal como trimetilsililo (TMS) y terc-butildimetilsililo (TBS), etc.

10 El compuesto de la presente invención se puede preparar mediante muchos métodos sintéticos que son bien conocidos por el experto en la técnica, que incluyen las realizaciones específicas enumeradas más adelante y su combinación con otros métodos sintéticos químicos y los métodos alternativos equivalentes que son conocidos por el experto en la materia, las realizaciones preferidas incluyen, pero no se limitan a, las realizaciones de la presente invención.

15 A menos que se especifique de otro modo, un sistema eluyente de la cromatografía en columna y un sistema de desarrollo de la cromatografía en capa fina usada para purificar el compuesto incluye: A: un sistema de diclorometano y metanol, B: un sistema de éter de petróleo y acetato de etilo, C: un sistema de diclorometano y acetona. Una proporción del volumen de disolvente se regula según la polaridad del compuesto, que también se puede regular añadiendo una cantidad pequeña de reactivo alcalino o ácido tal como trietilamina y ácido acético, etc.

20 La presente invención adopta las abreviaturas siguientes: ac. representa agua;

25 HATU representa hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; EDC representa clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida; m-CPBA representa ácido *m*-cloroperbenzoico; eq representa equivalente, igual cuantitativo; CDI representa carbonildiimidazol; DCM representa diclorometano; PE representa éter de petróleo; DIAD representa azodicarboxilato de diisopropilo; DMF representa *N,N*-dimetilformamida; DMSO representa dimetilsulfóxido; EtOAc representa acetato de etilo; EtOH representa etanol; MeOH representa metanol; Cbz representa benciloxicarbonilo, un grupo protector de un amino; Boc representa terc-butoxicarbonilo, un grupo protector de una amina; HOAc representa ácido acético; NaCNBH₃ representa cianoborohidruro de sodio; t.a. representa temperatura ambiente; D/N representa durante la noche; THF representa tetrahidrofurano; Boc₂O representa dicarbonato de di-terc-butilo; TFA representa ácido trifluoroacético; DIPEA representa diisopropiletilamina SOCl₂ representa cloruro de tionilo; CS₂ representa disulfuro de carbono; TsOH representa ácido *p*-toluenosulfónico; NFSI representa *N*-fluorobencenosulfonimida; NCS representa *N*-clorosuccinimida; *n*-Bu₄NF representa fluoruro de tetrabutilamonio; *i*PrOH representa 2-propanol; pf representa punto de fusión; LDA representa diisopropilamida de litio; PE representa éter de petróleo; PMB representa *p*-metoxibencilo; AIBN representa 2,2'-azobisisobutironitrilo; *i*-Pr-PEPPSI representa cloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilbencilo)imidazolil-2-eno(3-cloropiridinil)]paladio.

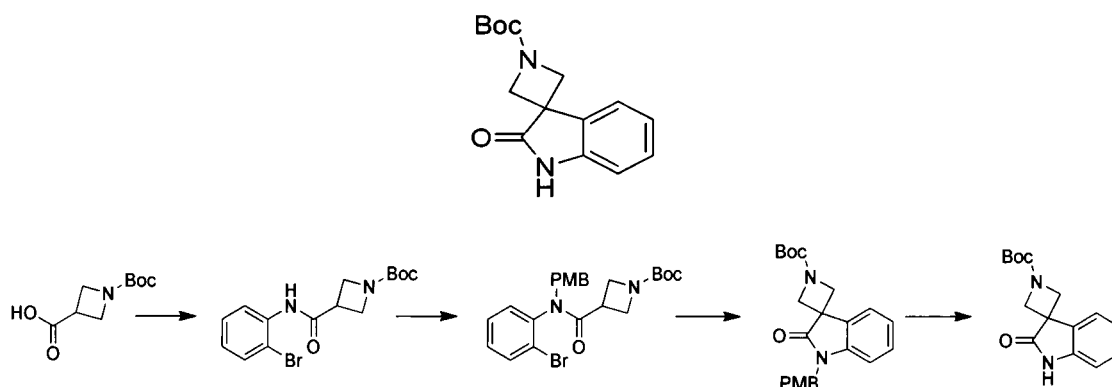
30 Los compuestos se nombran mediante trabajo manual o software ChemDraw®, los compuestos comercializados se nombran según el catálogo de los proveedores.

35 El compuesto de la presente invención es de eficacia alta, toxicidad baja y es notable por su actividad, solubilidad y farmacocinética, etc., cuyo potencial farmacológico es bueno, y es más adecuado para la fabricación de productos farmacéuticos.

Descripción detallada de la realización preferida

Referencia 1

2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo



Etapa 1

3-((2-bromofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se disolvió ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (5,85 g, 29,07 mmol) en 50 mL de THF, se añadió a continuación *N,N'*-carbonildiimidazol (4,95 g, 30,52 mmol) a t.a., agitando a reflujo durante 90 min. Se añadió a continuación 2-bromoanilina (5,0 g, 29,07 mmol) a t.a., agitando a reflujo durante 12 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto, se añadieron 300 mL de agua, se extrajo con EA (200 mL × 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (200 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (200 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente B para obtener 3-((2-bromofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, aceite incoloro), rendimiento: 48,4 %.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,29-4,14 (m, 4H), 3,46-3,34 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 2

3-((2-bromofenil)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se disolvió 3-((2-bromofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 14,08 mmol) en 50 mL de DMF anhidro, se añadió hidruro de sodio al 60 % (0,676 g, 16,89 mmol) en estado de baño de hielo, agitando durante 0,5 h en atmósfera de gas nitrógeno, a continuación se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (2,42 g, 15,48 mmol), la mezcla se agitó durante 2 h a t.a. Se añadieron 300 mL de agua a la mezcla de reacción, se extrajo con EA (200 mL × 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (200 mL × 3), disolución saturada de cloruro de sodio (200 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente B para obtener 3-((2-bromofenil)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,5 g, aceite incoloro), rendimiento: 97,2 %.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (dd, *J* = 1,9, 7,7 Hz, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,65 (dd, *J* = 2,0, 7,3 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 4,29 (br. s., 1H), 4,00 (d, *J* = 14,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (br. s., 1H), 3,56 (br. s., 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 3

1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo

30 Se disolvió

3-((2-bromofenil)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,63 g, 3,42 mmol) en 5 mL de tolueno anhidro, se añadió catalizador de Pd *i*-Pr-PEPPSI9 (163 mg, CAS: 905459-27-0) y terc-butóxido de sodio (493 mg, 5,13 mmol), agitando durante 0,5 h en microondas a 110 °C. Se añadieron 100 mL de agua a la mezcla de reacción, se extrajo con EA (100 mL × 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 3), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente B para obtener 1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo (3,7 g, aceite incoloro), rendimiento: 68,6 %.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,32-7,26 (m, 3H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Etapa 4

2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo

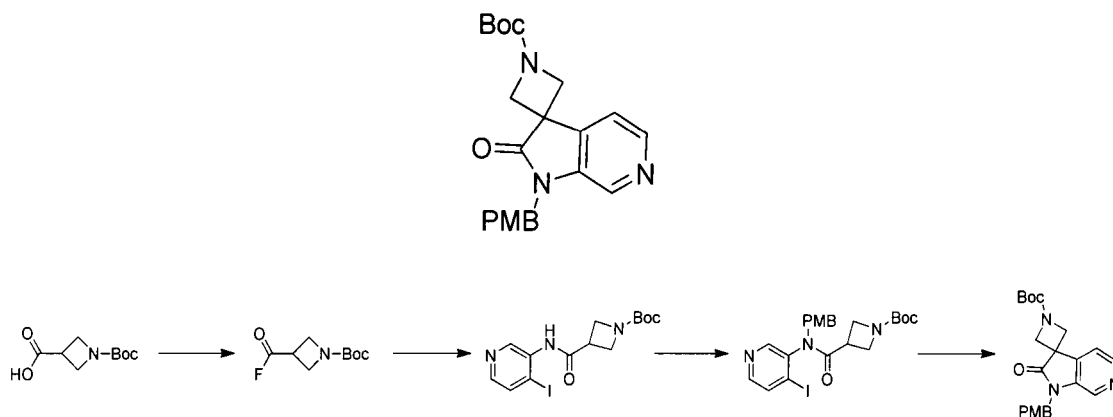
Se disolvió

5 1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo (3,68 g, 9,34 mmol) en 108 mL de acetonitrilo y 36 mL de agua, se añadió nitrato cérico de amonio (20,47 g, 37,36 mmol), agitando durante 2 h a t.a. Se añadieron 100 mL de agua a la mezcla de reacción, se extrajo con EA (100 mL x 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL x 3), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente B para obtener 2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, aceite amarillo), rendimiento: 19,5 %.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (br. s., 1H), 7,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31-7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,11-4,06 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Referencia 2

1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de terc-butilo



15

Etapa 1

3-(fluorocarbonil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

20 Se disolvió ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (9,74 g, 0,048 mol, 1,0 eq.) en 100 mL de DCM anhidro, se añadió trifluoruro de N, N-dietilaminoazufre (11,59 g, 0,072 mol) en estado de baño de hielo, agitando durante 10 h a t.a., la mezcla de reacción se vertió en una disolución mixta de 100 mL de agua de hielo y 100 mL de EA, la fase orgánica se lavó secuencialmente con agua de hielo (100 mL x 3), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto bruto de 3-(fluorocarbonil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (10,82 g, aceite incoloro), que se usa directamente para la etapa siguiente.

25 Etapa 2

3-((4-yodopiridin-3-il)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

30 Se disolvió 4-yodo-3-aminopiridina (5,0 g, 215 mmol) en 40 mL de DMF anhidro, se añadió hidruro de sodio al 60 % (1,03 g, 430 mmol) en estado de baño de hielo, agitando durante 0,5 h en atmósfera de gas nitrógeno. Se añadió 3-(fluorocarbonil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,56 g, 330 mmol) al sistema de reacción, agitando durante 10 h a t.a., la mezcla de reacción se vertió en una disolución mixta de 100 mL de disolución acuosa de NH₄Cl y 100 mL de EA, la fase orgánica se lavó secuencialmente con agua de hielo (70 mL x 3), disolución saturada de cloruro de sodio (70 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente B para obtener 3-((4-yodopiridin-3-il)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,64 g, aceite amarillo claro), rendimiento: 64,97 %.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,18 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (br. s., 1H), 4,25-4,13 (m, 4H), 3,49-3,39 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 3

3-((4-yodopiridin-3-il)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 3-((4-yodopiridin-3-il)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,64 g, 139,9 mmol) en 20 mL de DMF anhidro, se añadió hidruro de sodio al 60 % (436,2 mg, 181,8 mmol) en estado de baño de hielo, agitando durante 0,5 h en atmósfera de gas nitrógeno. Se añadió gota a gota cloruro de 4-metoxibencilo (3,27 g, 209,9 mmol) al sistema de reacción, agitando durante 10 h a t.a., la mezcla de reacción se vertió en una disolución mixta de 100 mL de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 100 mL de EA, la fase orgánica se lavó secuencialmente con agua de hielo (70 mL × 3), disolución saturada de cloruro de sodio (70 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente B para obtener 3-((4-yodopiridin-3-il)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,92 g, aceite amarillo), rendimiento: 31,86 %.

Etapa 4

1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de terc-butilo

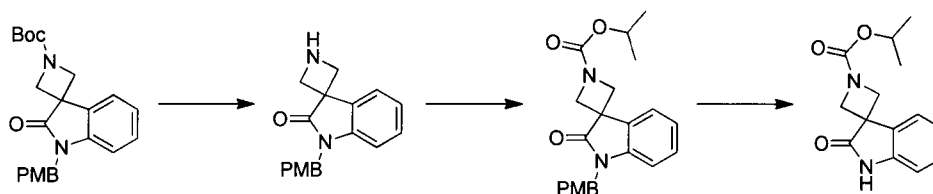
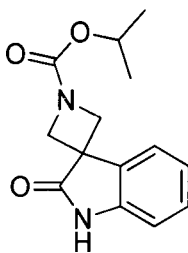
Se disolvió

3-((4-yodopiridin-3-il)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,2 g, 8,03 mmol) en 10 mL de tolueno anhidro, se añadió al mismo tiempo terc-butóxido de sodio (1,16 g, 12,05 mmol) e i-Pr-PEPPSI (210 mg) en atmósfera de gas nitrógeno, el sistema de reacción se hizo reaccionar durante 40 min en microondas a 110°C, la mezcla de reacción se vertió en una disolución mixta de 80 mL de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y 80 mL de EA, la fase orgánica se lavó secuencialmente con agua de hielo (60 mL × 3), disolución saturada de cloruro de sodio (60 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con sistema eluyente B para obtener 1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de terc-butilo (2,05 g, aceite amarillo), rendimiento: 64,8 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,43 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,50 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,09-4,04 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 3H), 1,53-1,46 (m, 9H).

Referencia 3

2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



Etapa 1

1'-(4-metoxibencil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

Se disolvió

1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,27 mmol) en 2 mL de MeOH, se añadió HCl/MeOH (4 N, 2 mL) a t.a., la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a t.a. Se añadieron 100 mL de disolución saturada de carbonato de sodio a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 9, se extrajo con EA (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL × 3), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión

reducida para obtener 1'-(4-metoxibencil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona (360 mg, aceite amarillo), que se usa directamente para la etapa siguiente sin purificación.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,28-7,17 (m, 3H), 7,09 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94-6,81 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,00 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,55 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H).

5 Etapa 2

1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

10 Se disolvió 1'-(4-metoxibencil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona (360 mg, 1,22 mmol) en 4 mL de DCM, se añadió TEA (371 mg, 3,67 mL) a t.a., se añadió gota a gota cloruro de isopropoxiformilo (164 mg, 1,34 mmol) en estado de baño de hielo, agitando durante 1 h a t.a. Se añadieron 100 mL de agua a la mezcla de reacción, se extrajo con DCM (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con HCl 1 N (100 mL × 3), disolución saturada de carbonato de sodio (100 mL × 2), agua (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo (460 mg, aceite amarillo), que se usa directamente para la etapa siguiente sin purificación.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,26-7,19 (m, 3H), 7,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,01-4,95 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

Etapa 3

1-óxido de ácido piridina-2,6-dicarboxílico

20 Se añadió ácido piridina-2,6-dicarboxílico (15 g, 89,7 mmol) a 50 mL de peróxido de hidrógeno para formar una suspensión, se añadió la cantidad catalítica de tungstato de sodio (975 mg) a t.a., la suspensión se calentó a 100 °C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a t.a., se añadieron de nuevo 103 mL de peróxido de hidrógeno y la suspensión se calentó a 100 °C y se agitó durante 18 h. La disolución de reacción se enfrió a 0 °C, el cristal blanco se precipitó, se filtró y la torta de filtrado se lavó con agua de hielo para obtener 1-óxido de ácido piridina-2,6-dicarboxílico (10 g, sólido blanco), rendimiento: 61 %.

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,98 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H).

Etapa 4

2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

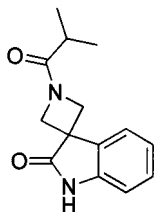
30 Se disolvió 1'-(4-metoxibencil)-2'-oxo[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo (350 mg, 0,92 mmol) en 10,5 mL de acetonitrilo y 3,5 mL de agua, se añadió nitrato cérico de amonio (3,03 g, 5,52 mmol) y 1-óxido de ácido piridina-2,6-dicarboxílico (1,01 g, 5,52 mmol) y se agitó durante 2 h a t.a. Se añadió disolución saturada de carbonato de sodio y 100 mL de agua, la mezcla se extrajo con EA (100 mL × 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 3), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente B para obtener 2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo (70 mg, aceite amarillo), rendimiento: 29,3 %.

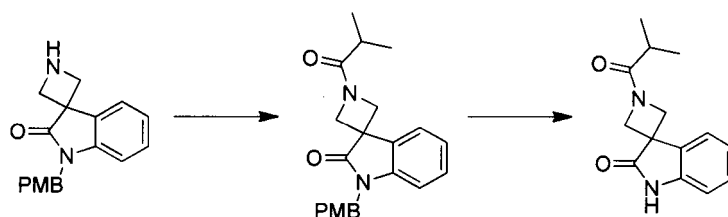
35

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (br. s., 1H), 7,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,03-4,94 (m, 1H), 4,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 1,31-1,26 (d, *J* = 4,0 Hz, 6H).

Referencia 4

40 1-isobutirilespiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona





Etapa 1

1-isobutiril-1'-(4-metoxibencil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

Se disolvió 1'-(4-metoxibencil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona (800 mg, 2,72 mmol) en 8 mL de DCM, se añadió TEA (400 mg, 3,95 mL) a t.a., se añadió gota a gota cloruro de isobutirilo (400 mg, 3,77 mmol) en estado de baño de hielo, agitando durante 18 h a t.a. Se añadieron 100 mL de agua a la mezcla de reacción, se extrajo con DCM (100 mL x 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con HCl 1 N (100 mL x 3), disolución saturada de carbonato de sodio (100 mL x 2), agua (100 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente B para obtener 1-isobutiril-1'-(4-metoxibencil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona (930 mg, aceite amarillo), rendimiento: 93,9 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 3H), 7,08-7,14 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 2,01 Hz, 2H), 4,62 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 9,03 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H), 3,75-3,79 (m, 3H), 2,53 (td, *J* = 6,96, 13,68 Hz, 1H), 1,19 (d, *J* = 7,03 Hz, 6H).

Etapa 2

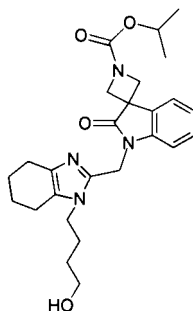
1-isobutirilespiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

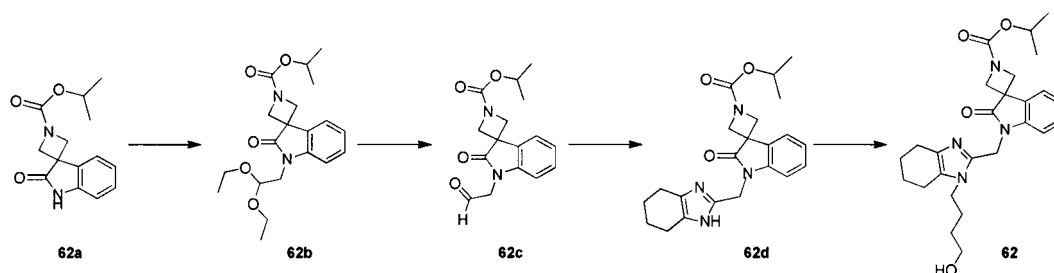
Se disolvió 1-isobutiril-1'-(4-metoxibencil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona (830 mg, 2,277 mmol) en 24 mL de acetonitrilo y 8 mL de agua, se añadió nitrato cérico de amonio (7,5 g, 13,641 mmol) y 1-óxido de ácido piridina-2,6-dicarboxílico (1,6 g, 9,1 mmol) y se agitó durante 2 h a t.a. Se añadió disolución saturada de carbonato de sodio y 100 mL de agua, la mezcla se extrajo con EA (100 mL x 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL x 3), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente B para obtener 1-isobutirilespiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona (100 mg, aceite amarillo), rendimiento: 18 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (br. s., 1H), 7,48 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 7,27-7,34 (m, 1H), 7,09-7,18 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H), 2,53 (td, *J* = 6,78, 13,55 Hz, 1H), 1,14-1,22 (m, 6H).

Realización 62

1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo





Etapa 1

1'-(2,2-dietoxietil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió 2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 62a (1,5 g, 5,8 mmol) en 15 mL de DMF, se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (1,36 g, 7,0 mmol), carbonato de cesio (2,5 g, 7,0 mmol), yoduro de potasio (0,16 g, 1,0 mmol), y la disolución de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla se enfrió a t.a., se añadieron 50 mL de agua, se extrajo con EA (50 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (30 mL × 3), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 1'-(2,2-dietoxietil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 62b (1,12 g, aceite incoloro), rendimiento: 51,4 %.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 4,77 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,15 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,86 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,59-3,49 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Etapa 2

2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

1'-(2,2-dietoxietil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 62b (0,6 g, 1,6 mmol) en 4,5 mL de DCM y 1,5 mL de agua, se añadieron 4,5 mL de ácido trifluoroacético, agitando durante 1 h a t.a. La mezcla de reacción se ajustó a neutra con disolución acuosa saturada de carbonato de potasio, se extrajo con DCM (30 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (30 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto de 2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 62c (0,32 g, aceite incoloro), rendimiento: 66,4 %.

Etapa 3

2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió 2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 62c (0,32 g, 1,06 mmol) en 5 mL de etanol anhidro, se añadió ciclohexano-1,2-diona (0,135 g, 1,2 mmol), acetato de amonio (0,41 g, 5,3 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 50 mL de EA, a continuación se lavó con disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (30 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 62d (0,38 g, sólido blanco), rendimiento: 91,1 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,16-4,11 (m, 1H), 4,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,51 (br. s., 4H), 1,77 (br. s., 4H), 1,28 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

Etapa 4

1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió 2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato 62d (0,28 g, 0,71 mmol) en 3 mL de acetonitrilo, se añadió acetato de 4-bromobutilo (0,166 g, 0,85 mmol), carbonato de potasio (0,138 g, 1,0 mmol), yoduro de potasio (0,017 g, 0,1 mmol), la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 18 h. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de agua, se extrajo con EA (30

mL × 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio

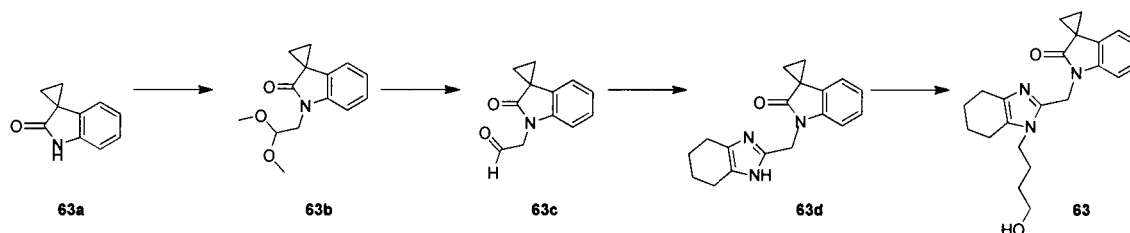
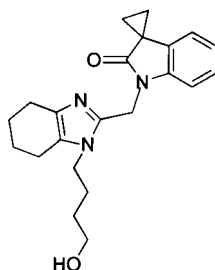
(20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un sólido amarillo. Se añadieron 3 mL de disolución acuosa de NaOH 1 M para disolver, agitando durante 0,5 h a t.a. Se añadieron 30 mL de agua a la disolución de reacción, se extrajo con EA (30 mL × 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se purificó con CLAR preparativa para obtener el producto deseado 1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **62** (0,1 g, sólido blanco), rendimiento: 35,8 %.

10 EM m/z (ESI): 467,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,21-,7,15 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,96 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,56 (br. s., 2H), 2,49 (br. s., 2H), 1,82 (br. s., 4H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

15 Realización 63

1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2'-ona



Etapa 1

20 1'-((2,2-dimetoxietil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2'-ona

Se disolvió espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2'-ona **63a** (3 g, 18,8 mmol) en 3 mL de acetonitrilo, se añadió 2-bromo-1,1-dimetoxietano (3,34 g, 19,7 mmol), carbonato de potasio (12,25 g, 37,6 mmol), yoduro de potasio (10 mg), y la disolución de reacción se agitó durante 16 h a t.a. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 100 mL de agua, se extrajo con EA (100 mL × 2),

25 las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 3), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida. Se usó cromatografía en columna (PE:EtOAc = 4:1) para purificar y se obtuvo 1'-((2,2-dimetoxietil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2'-ona **63b** (2 g, sólido amarillo), rendimiento: 43,0 %.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,85 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 2,4 Hz, 6H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,56-1,53 (m, 2H).

Etapa 2

2-(2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il)acetaldehído

35 Se disolvió 1'-((2,2-dimetoxietil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2'-ona **63b** (2 g, 8,09 mmol) en 3 mL de DCM y 1 mL de agua, se añadieron 3 mL de ácido trifluoroacético a t.a., la disolución de reacción se agitó durante 2 h a t.a. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 100 mL de bicarbonato de sodio saturado,

se extrajo con EA (100 mL × 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con disolución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL × 3), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida. Se usó cromatografía en columna (PE:EtOAc = 4:1) para purificar y se obtuvo 2-(2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il)acetaldehído **63c** (1,5 g, sólido blanco), rendimiento: 92,1 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,74 (s, 1H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,63-1,62 (m, 2H).

Etapa 3

1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2'-ona

Se disolvió 2-(2'-oxoespiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-1'-il)acetaldehído **63c** (100 mg, 0,5 mmol) en 3 mL de etanol, se añadió ciclohexano-1,2-diona (56,07 mg, 0,5 mmol), acetato de amonio (231 mg, 3,0 mmol) a t.a., y la disolución de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 2 h. Se añadieron 50 mL de agua a la disolución de reacción, se extrajo con EA (50 mL × 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL × 3), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida. Se usó cromatografía en columna (PE:EtOAc = 4:1) para purificar y

se obtuvo 1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2'-ona **63d** (77 mg, aceite amarillo), rendimiento: 52,8 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,27 (m, 2H), 7,02 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,59-2,49 (m, 4H), 1,78 (d, J = 3,8 Hz, 6H), 1,59-1,55 (m, 2H).

Etapa 4

1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2'-ona

Se disolvió 1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2'-ona

63d (74 mg, 0,25 mmol) en 2 mL de acetonitrilo, se añadió acetato de 4-bromobutilo (58,53 mg, 0,3 mmol), carbonato de potasio (52,52 mg, 0,38 mmol), yoduro de potasio (4,98 mg, 0,03 mmol) a t.a., y la disolución de reacción se agitó durante 12 h a t.a. Se añadieron 50 mL de agua a la disolución de reacción, se extrajo con EA (50 mL × 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL × 3), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto bruto se disolvió en 2 mL de metanol, se añadió NaOH (80 mg) a t.a., la disolución de reacción se agitó durante 2 h a t.a. Se añadieron 50 mL de agua a la disolución de reacción, se extrajo con EA (50 mL × 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL × 3), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado

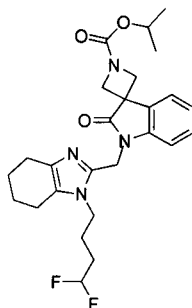
1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2'-ona **63** (12,4 mg, sólido blanco), rendimiento: 13,6 %.

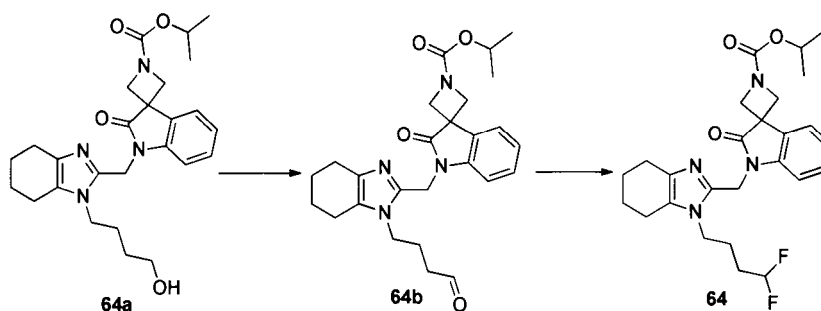
EM m/z (ESI): 366,2 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,21-7,14 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,48-3,44 (m, 2H), 2,56-2,49 (m, 4H), 1,86-1,77 (m, 4H), 1,72-1,63 (m, 4H), 1,53-1,47 (m, 4H).

Realización 64

1'-((1-(4,4-difluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo





Etapa 1

2'-oxo-1'-((1-(4-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

5 Se disolvió

1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 64a (0,17 g, 0,36 mmol) en 5 mL de DCM anhidro, se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (0,17 g, 0,47 mmol), N-óxido de N-metilmorfolina (0,06 g, 0,47 mmol), tamices moleculares de 4 Å (0,17 g, 0,36 mmol), agitando durante 2 h a t.a. La disolución de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto de 2'-oxo-1'-((1-(4-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 64b (0,20 g, aceite marrón oscuro).

10

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,78 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,32 (t, J = 60 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,60 Hz, 1H), 4,97 (m, 3H), 4,34 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 2,58 (m, 4H), 2,48 (m, 2H), 1,82-1,60 (m, 6H), 1,27 (d, J = 6,00 Hz, 6H).

15

Etapa 2

1'-((1-(4,4-difluorobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

2'-oxo-1'-((1-(4-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 64b (0,20 g, 0,43 mmol) en 2 mL de DCM anhidro, se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,22 g, 1,29 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a t.a. Se añadieron 50 mL de agua,

20

la mezcla se extrajo con DCM (50 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL × 3), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado

25

1'-((1-(4,4-difluorobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 64 (5 mg, sólido amarillo claro), rendimiento: 2,39 %.

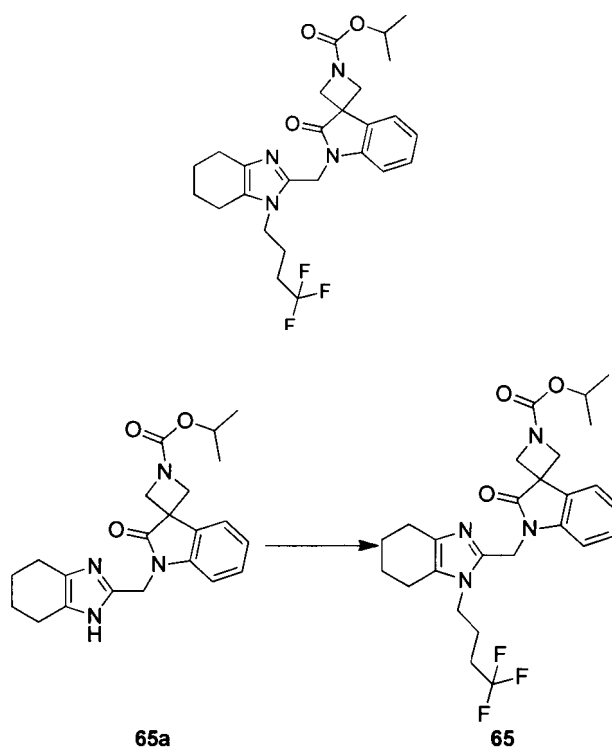
EM m/z (ESI): 487,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,08 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 6,14-5,76 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,37 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 4,17 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 7,65 Hz, 2H), 2,65-2,38 (m, 4H), 2,01-1,64 (m, 8H), 1,31 (d, J = 6,27 Hz, 6H).

30

Realización 65

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



Etapa 1

5 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

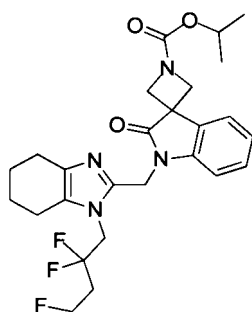
10 2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 65a (0,30 g, 0,76 mmol) en 3 mL de DMF, se añadió 4-bromo-1,1,1-trifluorooxibutano (0,17 g, 0,91 mmol) y carbonato de cesio (0,50 g, 1,52 mmol), agitando durante 2 h a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de agua, se extrajo con EA (30mL × 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener el producto deseado 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 65 (0,11 g, sólido blanco), rendimiento: 28,7 %.

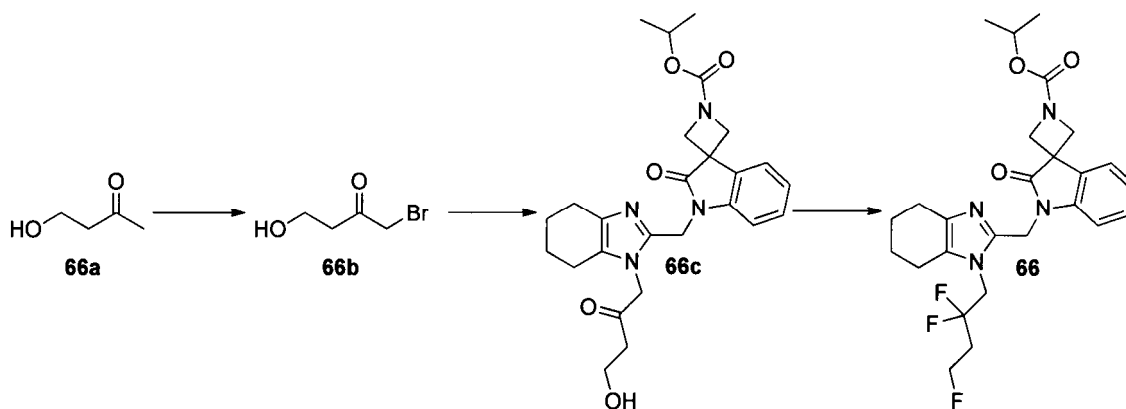
15 EM m/z (ESI): 505,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,60-2,40 (m, 4H), 2,30-2,19 (m, 2H), 1,93-1,71 (m, 6H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

20 Realización 66

2'-oxo-1'-((1-(2,2,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo





Etapa 1

1-bromo-4-hidroxiбутан-2-ona

5 Se disolvió 4-hidroxiбутан-2-ona **66a** (6,00 g, 68,10 mmol) en 30 mL de metanol, se añadió gota a gota bromo (10,34 g, 64,70 mmol) a 0 °C, agitando durante 2 h a t.a. Se añadieron 30 mL de ácido sulfúrico 2 N, agitando durante 12 h a t.a. Se añadieron 30 mL de agua a la mezcla de reacción, se extrajo con DCM/MeOH = 10:1 (v/v) (30 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 1-bromo-4-hidroxiбутан-2-ona **66b** (2,80 g, aceite amarillo), rendimiento: 24,6 %.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,95 (s, 2H), 3,91 (t, *J* = 5,52 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 5,40 Hz, 2H), 2,28 (br. s., 1H).

Etapa 2

1'-((1-(4-hidroxi-2-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

15 Se disolvió

20 2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo (0,50 g, 1,27 mmol) en 10 mL de THF, se añadió 1-bromo-4-hidroxiбутан-2-ona **66b** (0,42 g, 2,54 mmol) y TEA (0,38 g, 3,80 mmol), agitando durante 12 h a 70 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 50 mL de agua, se extrajo con EA (30 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 1'-((1-(4-hidroxi-2-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **66c** (0,49 g, sólido amarillo claro), rendimiento: 68,3 %.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,28 Hz, 1H), 4,81-5,04 (m, 5H), 4,30 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H), 4,08 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H), 3,94 (t, *J* = 5,40 Hz, 2H), 2,76 (t, *J* = 5,40 Hz, 2H), 2,58 (br. s., 2H), 2,26 (br. s., 2H), 1,85-1,60 (m, 4H), 1,22-1,32 (m, 6H).

Etapa 3

30 2'-oxo-1'-((1-(2,2,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

35 Se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (0,5 mL) a 1'-((1-(4-hidroxi-2-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **66c** (0,10 g, 0,21 mmol) a 0 °C, agitando durante 5 h a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadieron 30 mL de agua, se extrajo con DCM (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante CLAR preparativa para obtener el producto deseado 2'-oxo-1'-((1-(2,2,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **66** (40 mg, sólido blanco), rendimiento: 36,2 %.

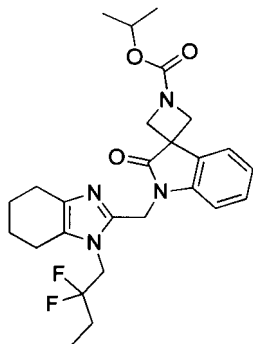
EM m/z (ESI): 505,2 [M+1]

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,91 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,28 Hz, 1H), 5,04-4,92 (m, 3H), 4,82 (t, *J* = 5,40 Hz, 1H), 4,70 (t, *J* = 5,40 Hz, 1H), 4,49-4,32 (m, 4H), 4,09 (d, *J* =

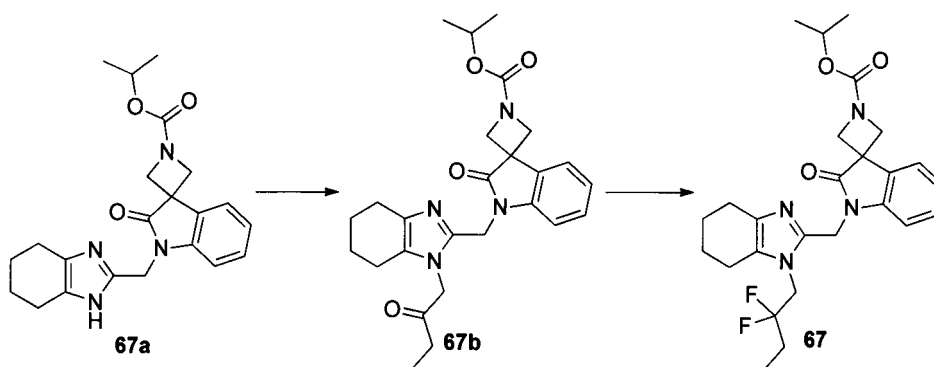
8,53 Hz, 2H), 2,59 (br. s., 2H), 2,51-2,41 (m, 4H), 1,79 (br. s., 4H), 1,29 (d, $J = 6,02$ Hz, 6H).

Realización 67

1'-((1-(2,2-difluorobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



5



Etapa 1

10

2'-oxo-1'-((1-(2-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

15

2'-oxo-1'-((1-(2-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **67a** (0,20 g, 0,51 mmol) en 10 mL de THF, se añadió 1-bromo-2-butanona (0,09 g, 0,61 mmol) y TEA (0,05 g, 0,51 mmol), agitando durante 12 h a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de agua, se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema de elución C para obtener

20

2'-oxo-1'-((1-(2-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **67b** (0,13 g, sólido amarillo claro), rendimiento: 34,2 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,53$ Hz, 1H), 7,18-7,12 (t, $J = 7,20$ Hz, 1H), 5,00-4,90 (m, 5H), 4,29 (d, $J = 8,28$ Hz, 2H), 4,07 (d, $J = 8,28$ Hz, 2H), 2,49-2,66 (m, 4H), 2,25 (br. s., 2H), 1,78 (br. s., 4H), 1,28 (d, $J = 6,27$ Hz, 6H), 1,10 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H).

Etapa 2

25

1'-((1-(2,2-difluorobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (0,61 g, 3,78 mmol) a

2'-oxo-1'-((1-(2-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **67b** (30 mg, 0,06 mmol) a 0 °C, agitando durante 5 h a 50 °C. La disolución de reacción se enfrió a 0

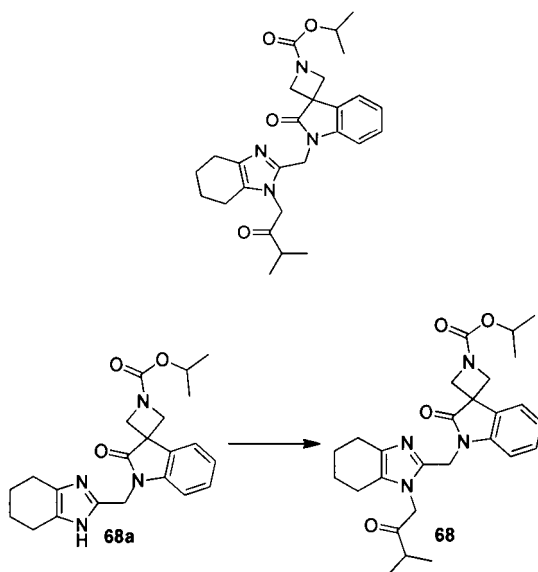
°C, se añadieron 30 mL de agua, se extrajo con DCM (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante CLAR preparativa para obtener 1'-((1-(2,2-difluorobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **67** (15 mg, sólido blanco claro), rendimiento: 46,8 %.

EM m/z (ESI): 487,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,28 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,53 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,53 Hz, 1H), 5,07-4,91 (m, 3H), 4,45-4,32 (m, 4H), 4,09 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H), 2,59 (br. s., 2H), 2,47 (br. s., 2H), 2,11-1,94 (m, 2H), 1,79 (br. s., 4H), 1,28 (d, *J* = 6,27 Hz, 6H), 1,13 (t, *J* = 7,53 Hz, 3H).

Realización 68

1'-((1-(3-metil-2-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



Etapa 1

1'-((1-(3-metil-2-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

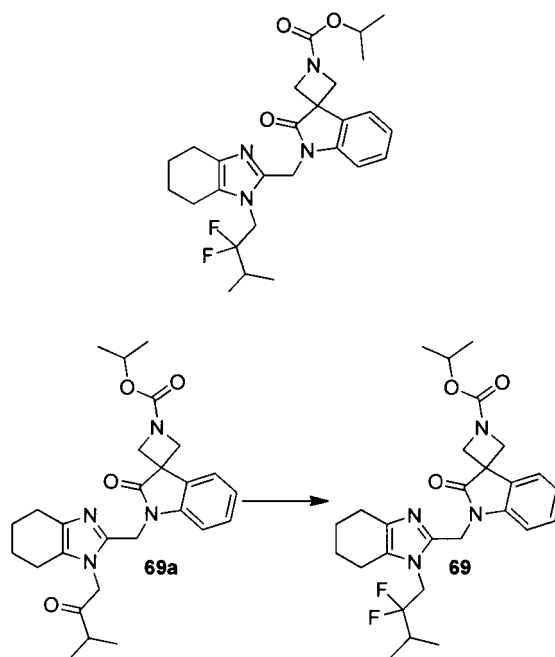
2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **68a** (0,25 g, 0,63 mmol) en 10 mL de THF, se añadió 1-bromo-3-metil-2-butanona (0,21 g, 1,27 mmol) y TEA (0,19 g, 1,90 mmol), agitando durante 12 h a 70 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de agua, se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener el producto deseado 1'-((1-(3-metil-2-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **68** (0,21 g, sólido amarillo), rendimiento: 69,2 %.

EM m/z (ESI): 479,4 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,03 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,40 Hz, 1H), 5,01-4,92 (m, 3H), 4,84 (s, 2H), 4,31 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H), 4,07 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,57 (br. s., 2H), 2,22 (br. s., 2H), 1,77 (br. s., 4H), 1,26 (dd, *J* = 12,80, 6,53 Hz, 12 H).

Realización 69

1'-((1-(2,2-difluoro-3-metilbutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



Etapa 1

5 1'-((1-(2,2-difluoro-3-metilbutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (7,01 g, 43,46 mmol) a

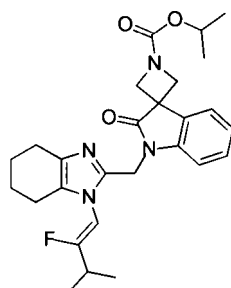
10 1'-((1-(3-metil-2-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 69a (0,26 g, 0,54 mmol), agitando durante 1 h a 50 °C. La disolución de reacción se enfrió a 0 °C, se añadieron 80 mL de agua, se extrajo con DCM (50 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante CLAR preparativa para obtener el producto deseado 1'-((1-(2,2-difluoro-3-metilbutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **69** (40 mg, sólido blanco), rendimiento: 15,2 %.

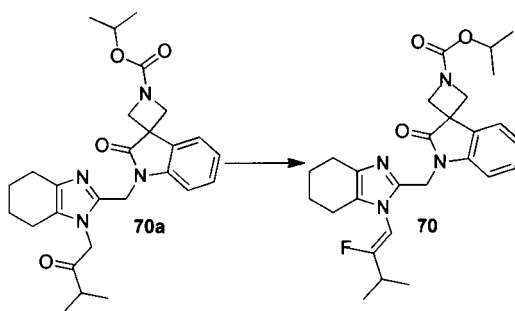
15 EM m/z (ESI): 501,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,94 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 16,3 Hz, 2H), 4,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,49 (d, J = 19,6 Hz, 4H), 2,31 (td, J = 6,9, 14,0 Hz, 1H), 1,79 (br. s., 4H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

20 Realización 70

(Z)-1'-((1-(2-fluoro-3-metilbut-1-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo





Etapa 1

(Z)-1'-((1-(2-fluoro-3-metilbut-1-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

5 Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (7,01 g, 43,46 mmol) a

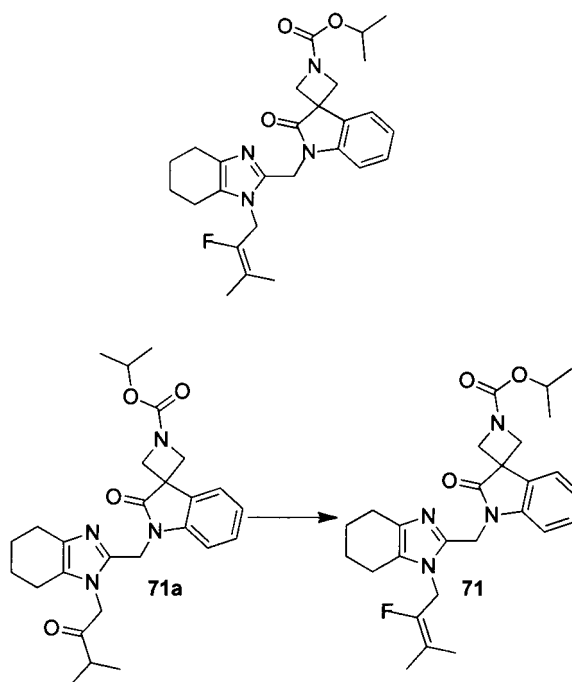
1'-((1-(3-metil-2-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 70a (0,26 g, 0,54 mmol), agitando durante 1 h a 50 °C. La disolución de reacción se enfrió a 0 °C, se añadieron 80 mL de agua, se extrajo con DCM (50 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante CLAR preparativa para obtener el producto deseado (Z)-1'-((1-(2-fluoro-3-metilbut-1-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **70** (10 mg, sólido blanco), rendimiento: 3,8 %.

EM m/z (ESI): 481,3 [M+1]

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,61 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,20-6,12 (m, 1H), 4,94 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,44 (d, J = 17,6 Hz, 4H), 1,79 (br. s., 4H), 1,68 (br. s., 1H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Realización 71

20 1'-((1-(2-fluoro-3-metilbut-2-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



Etapa 1

1'-((1-(2-fluoro-3-metilbut-2-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (7,01 g, 43,46 mmol) a

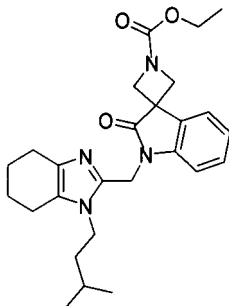
- 5 1'-((1-(3-metil-2-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **71a** (0,26 g, 0,54 mmol), agitando durante 1 h a 50 °C. La disolución de reacción se enfrió a 0 °C, se añadieron 80 mL de agua, se extrajo con DCM (50 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante
- 10 CLAR preparativa para obtener el producto deseado 1'-((1-(2-fluoro-3-metilbut-2-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **71** (10 mg, sólido blanco), rendimiento: 3,8 %.

EM m/z (ESI): 481,4 [M+1]

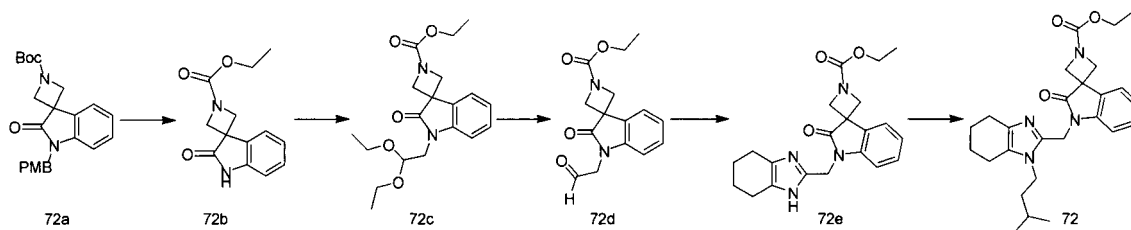
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,95-4,91 (m, 3H), 4,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,47 (d, J = 4,0 Hz, 4H), 1,79 (d, J = 2,5 Hz, 7H), 1,64 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

Realización 72

1'-((1-isopentil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo



20



Etapa 1

2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

Se disolvió

- 25 1'-((4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo **72a** (4 g, 10,5 mmol) en 40 mL de ácido trifluoroacético, agitando durante 10 min a t.a., se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (4,731 g, 31,54 mmol) a 0 °C, agitando durante 4 h a t.a. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 28 mL de THF y 28 mL de agua al residuo, el pH se ajustó a 9~10 con carbonato de sodio, se añadió gota a gota clorocarbonato de etilo (1,90 g, 17,51 mmol) a 0 °C, agitando durante 12 h a t.a. Se añadieron 100 mL de agua,
- 30 la mezcla se extrajo con EA (80 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (80 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (80 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **72b** (2,4 g, sólido amarillo), rendimiento: 96,0 %.

- 35 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 8,68 (br. s., 1H), 7,54 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,18-7,10 (t, J = 8,0 Hz,

1H), 6,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 4,27-4,09 (m, 4H), 1,30 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

Etapa 2

1'-(2,2-dietoxietil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

5 Se disolvió 2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **72b** (20,0 g, 81,2 mmol) en 100 mL de DMF, se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (32,0 g, 162,4 mmol), carbonato de cesio (59,9 g, 183,9 mmol), yoduro de potasio (1,35 g, 8,13 mmol), agitando durante 4 h a 90 °C. Se añadieron 300 mL de H₂O a la mezcla de reacción, se extrajo con EA (300 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (200 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (200 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema de elución C para obtener 1'-(2,2-dietoxietil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **72c** (24,5 g, sólido amarillo), rendimiento: 74,9 %.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, $J = 7,04$ Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 7,52$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,52$ Hz, 1H), 4,69 (t, $J = 5,28$ Hz, 1H), 4,40 (d, $J = 8,04$ Hz, 2H), 4,17 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H), 4,07-4,14 (m, 2H), 3,82 (d, $J = 5,52$ Hz, 2H), 3,69-3,78 (m, 2H), 3,44-3,55 (m, 2H), 1,28 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H), 1,13 (t, $J = 7,03$ Hz, 6H).

15 Etapa 3

2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

Se disolvió

20 1'-(2,2-dietoxietil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **72c** (10,0 g, 27,59 mmol) en 45 mL de DCM y 15 mL de H₂O, se añadió ácido trifluoroacético (68,00 g, 596,39 mmol), agitando durante 2 h a t.a., se usó disolución de carbonato de sodio para neutralizar, se añadieron 150 mL de H₂O a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con DCM (150 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (80 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (80 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto 2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **72d** (7,5 g, aceite amarillo), rendimiento: 94,3 %.

25 Etapa 4

2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

30 Se disolvió 2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **72d** (5,50 g, 19,08 mmol) en 50 mL de etanol, se añadió acetato de amonio (7,35 g, 95,40 mmol), 1,2-ciclohexanodiona (2,57 g, 22,9 mmol), a reflujo durante 4 h. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 150 mL de agua, se extrajo con EA (150 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema de elución C para obtener 2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **72e** (4,3 g, aceite amarillo), rendimiento: 59,2 %.

35 EM m/z (ESI): 381,0 [M+1]

Etapa 5

1'-((1-isopentil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

Se disolvió

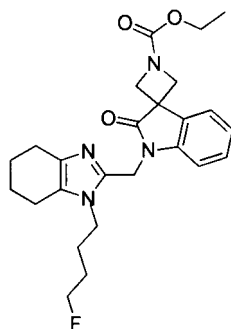
40 2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **72e** (0,3 g, 0,79 mmol) en 10 mL de DMSO, se añadió 1-bromo-3-metilbutano (0,14 g, 0,95 mmol), carbonato de potasio (0,33 g, 2,37 mmol), yoduro de potasio (13,09 mg, 0,08 mmol), a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de H₂O, se extrajo con EA (30 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (30 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo 1'-((1-isopentil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **72** (43 mg, sólido blanco), rendimiento: 12,0 %.

45 EM m/z (ESI): 451,3 [M+1]

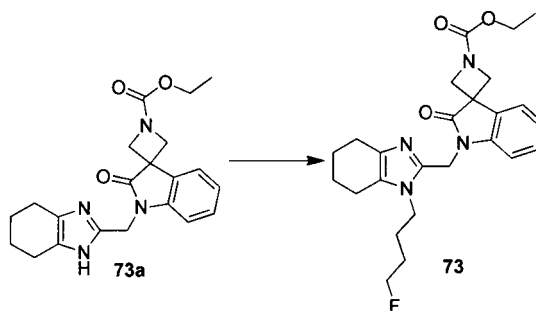
50 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,30 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,21 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H), 3,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,47-2,54 (m, 4H), 1,686 (s, 4H), 1,47-1,45 (m, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,98 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H).

Realización 73

1'-((1-(3-fluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo



5



Etapa 1

1'-((1-(3-fluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

10 Se disolvió

2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **73a** (0,30 g, 0,79 mmol) en 5 mL de DMSO, se añadió 1-bromo-4-fluorobutano (0,15 g, 0,95 mmol), carbonato de cesio (0,51 g, 1,58 mmol), yoduro de potasio (0,01 g, 0,08 mmol), agitando durante 5 h a 80 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de H₂O, se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo 1'-((1-(3-fluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **73** (77 mg, sólido blanco), rendimiento: 21,5 %.

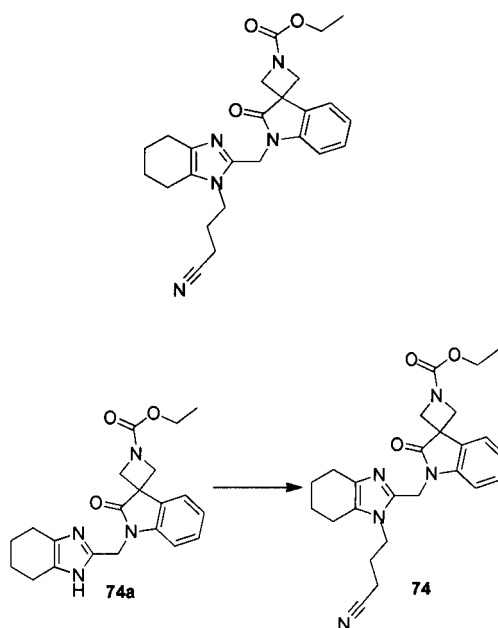
15

EM m/z (ESI): 455,3 [M+1]

20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,52-4,35 (m, 4H), 4,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 4H), 4,00 (s, 2H), 2,55-2,49 (m, 4H), 1,81-1,61 (m, 8H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Realización 74

25 1'-((1-(3-cianopropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo



Etapa 1

5 1'-((1-(3-cianopropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

Se disolvió

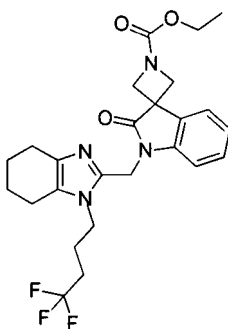
10 2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo 74a (0,30 g, 0,79 mmol) en 5 mL de DMSO, se añadió 4-bromobutironitrilo (0,14 g, 0,95 mmol), carbonato de cesio (0,51 g, 1,58 mmol), yoduro de potasio (0,01 g, 0,08 mmol), agitando durante 5 h a 80 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de H₂O, se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo 1'-((1-(3-cianopropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo 74 (77 mg, sólido blanco), rendimiento: 21,8 %.

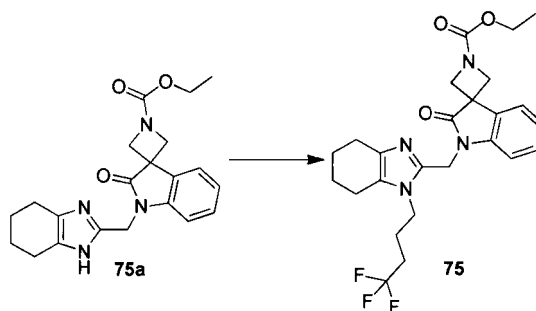
15 EM m/z (ESI): 448,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 2 H), 4,30 (s, 2H), 4,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 4H), 4,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,58-2,41 (m, 6H), 2,01 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 1,82 (t, *J* = 6 Hz, 4H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Realización 75

20 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo





Etapa 1

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

5 Se disolvió

2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **75a** (0,30 g, 0,79 mmol) en 5 mL de DMSO, se añadió 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (0,15 g, 0,95 mmol), carbonato de cesio (0,51 g, 1,58 mmol), yoduro de potasio (0,01 g, 0,08 mmol), agitando durante 5 h a 80 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de H₂O, se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **75** (57 mg, sólido blanco), rendimiento: 14,6 %.

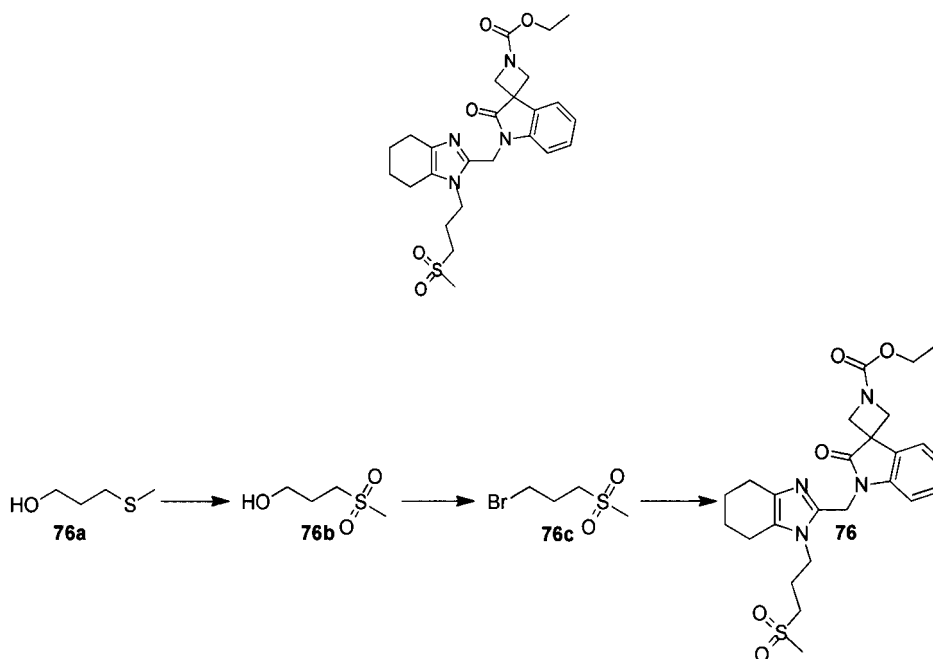
EM m/z (ESI): 491,3 [M+1]

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,36-4,06 (m, 8H), 2,55-2,35 (m, 6H), 1,84 (d, J = 7,6 Hz, 6H), 1,31 (s, 3H).

Realización 76

1'-((1-(3-(metilsulfonil)propil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

20



Etapa 1

3-(metilsulfonyl)propan-1-ol

Se disolvió 3-(metiltio)propan-1-ol **76a** (6,50 g, 61,21 mmol) en 100 mL de DCM, se añadió hidropéroxido de benzoilo (10,56 g, 61,21 mmol) a 0 °C, agitando durante 5,5 h a t.a. La disolución de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto de 3-(metilsulfonyl)propan-1-ol **76b** (8,8 g, aceite amarillo claro).

Etapa 2

1-bromo-3-(metilsulfonyl)propano

Se disolvió 3-(metilsulfonyl)propan-1-ol **76b** (1,50 g, 10,85 mmol) en 20 mL de DCM, se añadió tribromuro de fósforo (4,41 g, 16,28 mmol) a 0 °C, agitando durante 16 h a t.a. Se añadieron 100 mL de disolución acuosa saturada de carbonato de sodio a 0 °C, la mezcla se extrajo con DCM (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1-bromo-3-(metilsulfonyl)propano **76c** (1,2 g, aceite amarillo).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,57 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,29-3,18 (m, J = 7,8 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,52-2,34 (m, J = 6,8 Hz, 2H).

Etapa 3

1'-((1-(3-(metilsulfonyl)propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

Se disolvió

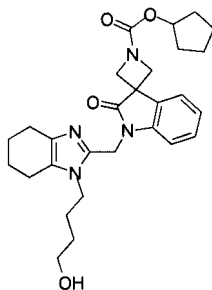
2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo (0,30 g, 0,79 mmol) en 10 mL de DMSO, se añadió el producto bruto de 1-bromo-3-(metilsulfonyl)propano **76c** (0,19 g, 0,95 mmol), carbonato de cesio (0,25 g, 0,79 mmol), agitando durante 1 h a t.a. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de H₂O, se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1'-((1-(3-(metilsulfonyl)propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **76** (0,19 g, sólido blanco), rendimiento: 48,6 %.

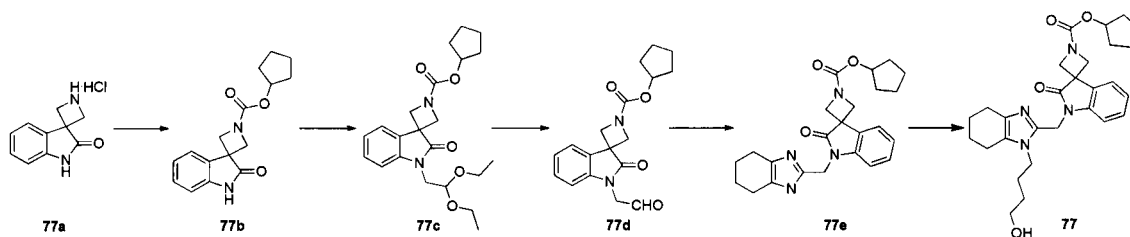
EM m/z (ESI): 501,0 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58-7,45 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, J = 7,5 Hz, 1H), 4,95 (br. s., 2H), 4,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,26-4,04 (m, J = 7,1 Hz, 7H), 3,09 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,60-2,42 (m, 4H), 2,11 (br. s., 2H), 1,78 (br. s., 4H), 1,34-1,25 (m, 3H).

Realización 77

1'-((1-(3-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de ciclopentilo





Etapa 1

2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de ciclopentilo

5 Se disolvió clorhidrato de espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **77a** (9,82 g, 46,59 mmol) en 50 mL de THF, se añadió disolución acuosa de NaOH (1,86 g, 46,59 mmol), disolución acuosa de carbonato de sodio (4,94 g, 46,59 mmol) a 0 °C, agitando durante 10 min a 0 °C, se añadió clorocarbonato de ciclopentilo (9,00 g, 60,57 mmol), agitando durante 2 h a t.a. Se añadieron 150 mL de H₂O, se extrajo con EA (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante

10 cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de ciclopentilo **77b** (1,54 g, sólido amarillo), rendimiento: 11,1 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,17-9,10 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 5,18-5,12 (m, 1H), 4,40 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 1,64-1,52 (m, 2H).

Etapa 2

15 1'-(2,2-dietoxietil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de ciclopentilo

Se disolvió 2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de ciclopentilo **77b** (1,54 g, 5,38 mmol) en 15 mL de DMF, se añadió carbonato de cesio (3,50 g, 10,76 mmol), carbonato de potasio (44,64 mg, 0,27 mmol), agitando durante 3 h a 90 °C. Se añadieron 50 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (50 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 1'-(2,2-dietoxietil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de ciclopentilo **77c** (1,60 g, aceite amarillo claro),

20 rendimiento: 68,0 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,53 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 5,16 (t, *J* = 5,77 Hz, 1H), 4,71 (t, *J* = 5,27 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H), 4,18-4,06 (m, 2H), 3,84 (d, *J* = 5,27 Hz, 2H), 3,75 (dd, *J* = 7,15, 9,16 Hz, 2H), 3,57-3,46 (m, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 4H), 1,60 (d, *J* = 1,76 Hz, 2H), 1,15 (t, *J* = 6,90 Hz, 6H).

25

Etapa 3

2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de ciclopentilo

30 Se disolvió

1'-(2,2-dietoxi)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de ciclopentilo **77c** (1,60 g, 3,98 mmol) en 28 mL de DCM y 5 mL de agua, se añadieron gota a gota 28 mL de ácido trifluoroacético a 0 °C, agitando durante 2 h a t.a. Se añadieron 50 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto de 2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de ciclopentilo **77d** (1,2 g, aceite amarillo claro).

35

Etapa 4

2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de ciclopentilo

40 Se disolvió

2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de ciclopentilo **77d** (0,79 g, 2,41 mmol) en 8 mL de etanol, se añadió 1,2-ciclohexanodiona (0,32 g, 2,89 mmol), acetato de amonio (0,93 g, 12,05 mmol), agitando a reflujo durante 6 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida., se añadieron 30 mL de H₂O, se extrajo con DCM (30 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con disolución

acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de ciclopentilo **77e** (0,78 g, sólido amarillo), rendimiento: 70,8 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,16 (br. s., 1H), 4,89 (s, 2H), 4,37 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 9,03 Hz, 2H), 2,50 (br. s., 4H), 2,05 (s, 2H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 6H), 1,65-1,55 (m, 2H).

Etapa 5

1'-((1-(3-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de ciclopentilo

Se disolvió

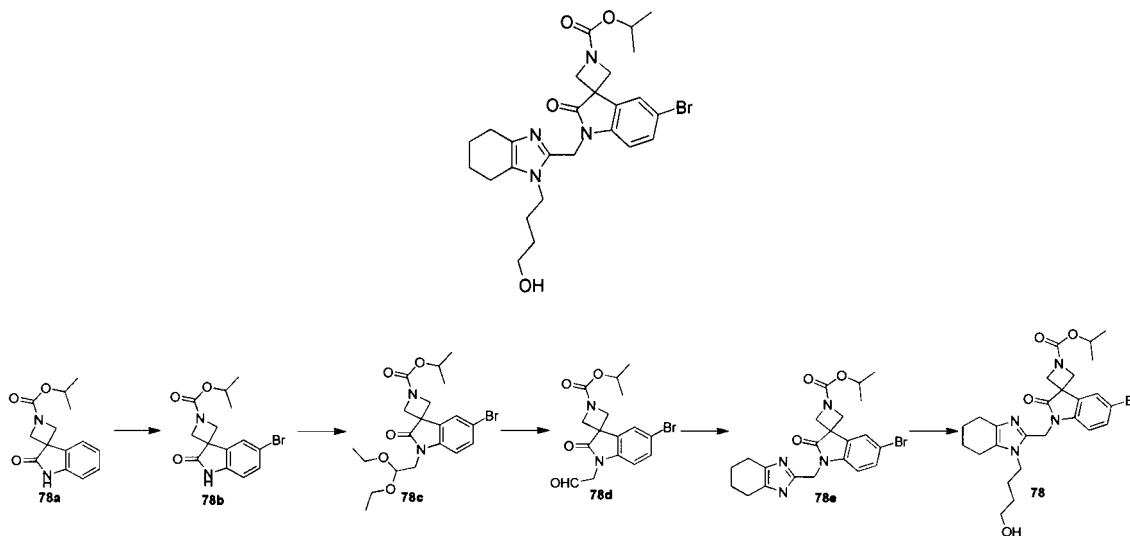
2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de ciclopentilo **77e** (0,17 g, 0,40 mmol) en 5 mL de DMSO, se añadió acetato de 4-bromobutilo (0,09 g, 0,49 mmol), carbonato de potasio (0,17 g, 1,21 mmol), yoduro de potasio (6,71 mg, 0,04 mmol), agitando durante 5 h a 90 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de H₂O, se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un sólido blanco. Se añadieron 3 mL de disolución acuosa de NaOH 1 M para disolver, agitando durante 1 h a t.a. Se añadieron 30 mL de agua a la disolución de reacción, la mezcla se extrajo con EA (30 mL × 2), la fase orgánica se combinó y se lavó secuencialmente con disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1'-((1-(3-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de ciclopentilo **77** (11 mg, sólido blanco), rendimiento: 16,9 %.

EM m/z (ESI): 493,4 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,65-1,80 (m, 15H), 2,47-2,54 (m, 4 H), 3,57 (t, J = 7,2 Hz, 2H) 3,96 (t, J = 6,8 Hz, 2H) 4,21 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 4,30 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H).

Realización 78

5'-bromo-1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



Etapa 1

5'-bromo-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió 2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **78a** (1,00 g, 3,84 mmol) en 10 mL de etanol, se añadió N-bromosuccinimida (0,62 g, 4,61 mmol), 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0,06 g, 0,38 mmol),

agitando durante 2 h a 80 °C. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 50 mL de H₂O, se extrajo con EA (50 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 5'-bromo-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **78b** (0,90 g, sólido amarillo), rendimiento: 95,0 %.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86-7,69 (m, 1H), 7,53-7,35 (m, 1H), 7,02-6,72 (m, 1H), 5,10-4,89 (m, 1H), 4,38-4,24 (m, 2H), 4,20-4,00 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,27 Hz, 6H).

Etapa 2

5'-bromo-1'-(2,2-dietoxi)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió 5'-bromo-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **78b** (0,8 g, 2,46 mmol) en 10 mL de DMF, se añadió 2-bromo-1,1-dietoxietano (0,53 g, 2,71 mmol), carbonato de cesio (1,6 g, 4,92 mmol), agitando durante 5 h a 90 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 100 mL de H₂O, se extrajo con EA (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 5'-bromo-1'-(2,2-dietoxi)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **78c** (0,70 g, aceite amarillo), rendimiento: 64,0 %.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86-7,69 (m, 1H), 7,53-7,35 (m, 1H), 7,02-6,72 (m, 1H), 5,10-4,89 (m, 2H), 4,38-4,24 (m, 2H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,80-3,50 (m, 6H), 1,30 (d, J = 6,27 Hz, 6H), 1,20-1,10 (m, 6H).

Etapa 3

5'-bromo-2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

5'-bromo-1'-(2,2-dietoxi)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **78c** (0,5 g, 1,13 mmol) en 45 mL de DCM y 10 mL de H₂O, se añadieron 45 mL de ácido trifluoroacético, agitando durante 2 h a t.a. Se añadió carbonato de sodio para ajustar el pH a 9, se añadieron 100 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con DCM (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto de 5'-bromo-2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **78d** (0,40 g, aceite amarillo), rendimiento: 94,0 %.

Etapa 4

5'-bromo-2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

5'-bromo-2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **78d** (0,4 g, 1,05 mmol) en 5 mL de etanol, se añadió 1,2-ciclohexanodiona (0,14 g, 1,26 mmol), acetato de amonio (0,40 g, 5,25 mmol), a reflujo durante 4 h. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 100 mL de H₂O, se extrajo con EA (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 5'-bromo-2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **78e** (0,30 g, sólido amarillo), rendimiento: 60,0 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86-7,69 (m, 1H), 7,53-7,35 (m, 1H), 7,02-6,72 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,10-4,89 (m, 3H), 4,38-4,24 (m, 2H), 4,20-4,00 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 4H), 1,30 (d, J = 6,27 Hz, 6H).

Etapa 5

5'-bromo-1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

5'-bromo-2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **78e** (0,14 g, 0,30 mmol) en 5 mL de DMSO, se añadió acetato de 4-bromobutilo (0,07 g, 0,38 mmol),

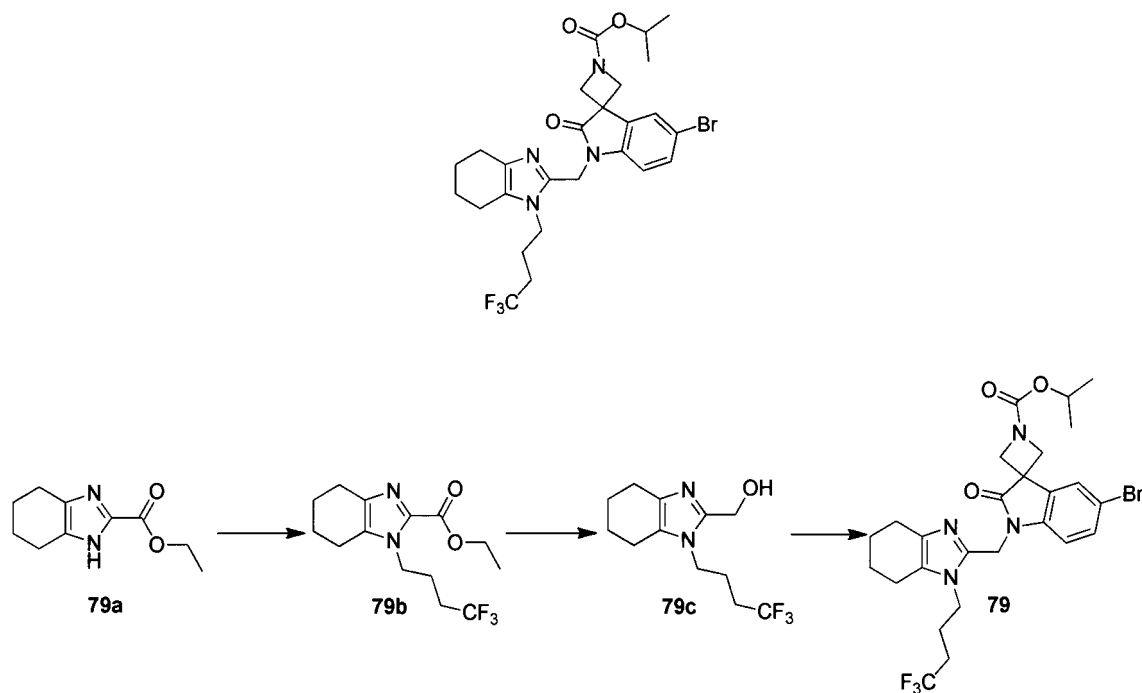
carbonato de potasio (0,12 g, 0,89 mmol), yoduro de potasio (4,9 mg, 0,03 mmol), agitando durante 16 h a 90 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de H₂O, se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un sólido amarillo. Se añadieron 3 mL de disolución acuosa de NaOH 1 M para disolver, agitando durante 1 h a t.a. Se añadieron 30 mL de agua a la disolución de reacción, la mezcla se extrajo con EA (30 mL × 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 5'-bromo-1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **78** (9 mg, sólido blanco), rendimiento: 5,7 %.

EM m/z (ESI): 546,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,88-7,79 (m, 1H), 7,54-7,38 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,47-4,29 (m, 2H), 4,28-4,09 (m, 2H), 4,07-3,87 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,70-2,38 (m, 4H), 1,93-1,47 (m, 8H), 1,31 (d, J = 6,27 Hz, 6H).

Realización 79

5'-bromo-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



Etapla 1

1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilato de etilo

Se disolvió 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilato de etilo **79a** (2,0 g, 10,3 mmol) en 35 mL de DMF, se añadió 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (2,16 g, 11,33 mmol), carbonato de cesio (6,7 g, 20,6 mmol), agitando durante 18 h a 90 °C, la mezcla de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 150 mL de H₂O, se extrajo con EA (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilato de etilo **79b** (3,1 g, aceite amarillo), rendimiento: 91,0 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,43-4,27 (m, 4H), 2,64 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,22-2,07 (m, 2H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 4H), 1,40 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Etapla 2

1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol

Se disolvió

5 1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilato de etilo **79b** (3,2 g, 10,52 mmol) en 3 mL de etanol, se añadió cloruro ceroso (2,59 g, 10,52 mmol), borohidruro de sodio (0,40 g, 10,52 mmol), agitando durante 8 h a t.a. Se añadieron 200 mL de H₂O a 0 °C, la mezcla se extrajo con EA (150 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (150 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (150 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente A para obtener 1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol **79c** (2,2 g, sólido blanco), rendimiento: 78,1 %.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,61 (s, 2H), 3,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,51 (td, *J* = 5,9, 11,1 Hz, 4H), 2,25-2,09 (m, *J* = 9,0 Hz, 2H), 2,09-1,96 (m, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,90-1,74 (m, *J* = 5,3 Hz, 4H).

Etapa 3

5'-bromo-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

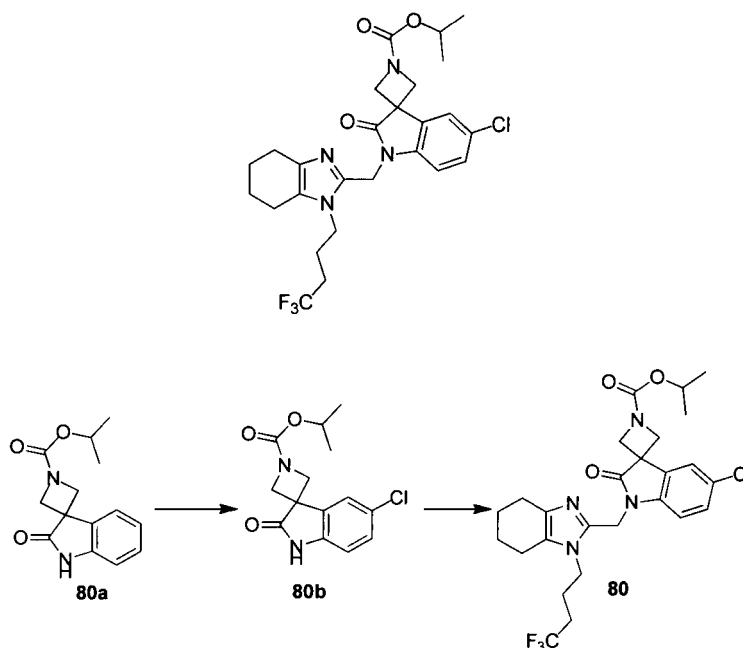
15 Se disolvió 5'-bromo-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo (70,00 mg, 0,27 mmol) en 3 mL de THF, se añadió 1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol **79c** (0,11 g, 0,32 mmol), trifenilfosfina (0,08 g, 0,32 mmol), se añadió gota a gota azodicarboxilato de isopropilo (64,7 mg, 0,32 mmol) a 0 °C, agitando durante 16 h a t.a. Se añadieron 30 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 5'-bromo-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **79** (11 mg, sólido blanco), rendimiento: 11,5 %.

EM m/z (ESI): 583,1 [M+1]

25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,84-7,80 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,39-4,30 (m, 2H), 4,23-4,14 (m, 2H), 4,11-4,02 (m, 2H), 2,60-2,44 (m, 5H), 2,34-2,23 (m, 2H), 1,95-1,75 (m, 6H), 1,31 (d, *J* = 6,02 Hz, 6H).

Realización 80

30 5'-cloro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



Etapa 1

5'-cloro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió 2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 80a (2,00 g, 7,68 mmol) en 15 mL de etanol, se añadió N-clorosuccinimida (1,23 g, 9,22 mmol), AIBN (0,13 g, 0,77 mmol), agitando durante 3 h a 80 °C. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 50 mL de H₂O, se extrajo con EA (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 5'-cloro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 80b (2,01 g, sólido amarillo), rendimiento: 62,2 %.

Etapa 2

5'-cloro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

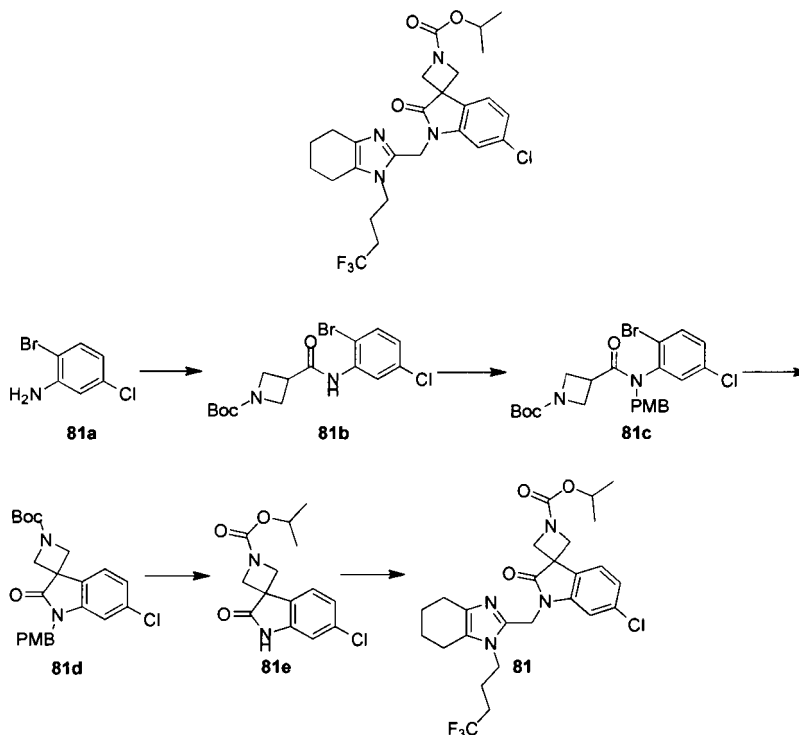
Se disolvió 5'-bromo-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 80b (67,0 mg, 0,23 mmol) en 2 mL de THF, se añadió (1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (50 mg, 0,19 mmol), trifetilfosfina (60 mg, 0,23 mmol), se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (46,26 mg, 0,23 mmol) a 0 °C, agitando durante 4 h a t.a. Se añadieron 30 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 5'-cloro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **80** (10 mg, sólido blanco), rendimiento: 18,2 %.

EM m/z (ESI): 539,2 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,70 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 1,8, 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,08 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,63-2,42 (m, 4H), 2,29 (dd, *J* = 10,8, 16,3 Hz, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,02-1,67 (m, 6H), 1,31 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

Realización 81

6'-cloro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



Etapa 1

3-((2-bromo-5-clorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 2-bromo-5-cloroanilina 81a (4,13 g, 20,0 mmol) en 50 mL de EA, se añadió ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (4,83 g, 24,0 mmol), TEA (4,05 g, 40,00 mmol), se añadió gota a gota anhídrido fosfórico de tripropilo (74,35 g, 116,84 mmol) a 0 °C, agitando durante 16 h a t.a. Se añadieron 50 mL de agua, se extrajo con EA (50 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3-((2-bromo-5-clorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo 81b (7,3 g, sólido amarillo claro), rendimiento: 84,3 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (br. s., 1H), 7,66 (br. s., 1H), 7,49 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 2,26, 8,53 Hz, 1H), 4,26-4,16 (m, 4H), 3,42 (s, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 2

3-((2-bromo-5-clorofenil)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 3-((2-bromo-5-clorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

81b (7,30 g, 18,7 mmol) en 100 mL de DMF, se añadió carbonato de cesio (9,16 g, 28,1 mmol), se añadió gota a gota cloruro de 4-metoxibencilo (3,52 g, 22,48 mmol), agitando durante 16 h a 90 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 200 mL de H₂O, se extrajo con EA (200 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (200 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (200 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3-((2-bromo-5-clorofenil)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo 81c (7,3 g, aceite amarillo claro), rendimiento: 72,9 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 2,51, 8,53 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 2,26 Hz, 1H), 5,47 (d, *J* = 14,31 Hz, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 4,04 (d, *J* = 14,30 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,04 (s, 1H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 3

6'-cloro-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió

3-((2-bromo-5-clorofenil)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo 81c (7,30 g, 14,4 mmol) en 100 mL de 1,4-dioxano, se añadió diacetato de paladio (0,16 g, 0,72 mmol), terc-butóxido de sodio (2,07 g, 21,57 mmol) y triciclohexilfosfina (2,02 g, 1,44 mmol), agitando durante 16 h a 120 °C. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se enfrió a t.a., se añadieron 200 mL de H₂O, se extrajo con EA (200 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (200 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (200 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 6'-cloro-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo 81d (3,6 g, aceite amarillo claro), rendimiento: 52,5 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 7,08 (dd, *J* = 1,76, 7,78 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 6,75 (d, *J* = 1,51 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,41 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 4,05 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 3,81-3,77 (m, 3H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 4

6'-cloro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

6'-cloro-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo 81d (0,80 g, 1,49 mmol) en 10 mL de ácido trifluoroacético, se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (0,67 g, 4,48 mmol) a 0 °C, agitando durante 16 h a t.a. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 20 mL de THF, 10 mL de H₂O al residuo, se añadió carbonato de sodio para ajustar el pH a 9-10, se añadió gota a gota cloroformiato de isopropilo (0,22 g, 1,79 mmol) a 0 °C, agitando durante 2 h a t.a. Se añadieron 100 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 6'-cloro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 81e (0,23 g, aceite negro), rendimiento: 52,4 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (br. s., 1H), 7,45 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 2,01, 8,03 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,51 Hz, 1H), 4,97 (td, *J* = 6,09, 12,42 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 4,09 (d, *J* = 8,03 Hz, 2H), 1,28 (d, *J* = 6,53 Hz, 6H).

Etapa 5

6'-cloro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

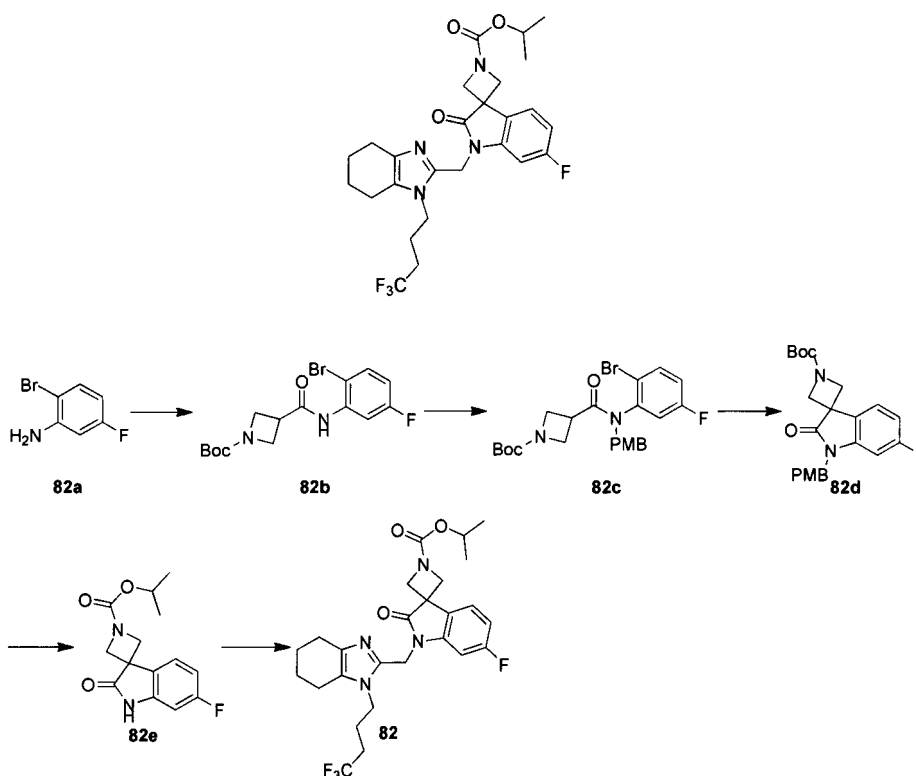
5 Se disolvió 6'-cloro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 81e (70,8 mg, 0,24 mmol) en 2 mL de THF, se añadió (1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (70 mg, 0,27 mmol), trifenilfosfina (84 mg, 0,32 mmol), se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (64,7 mg, 0,32 mmol) a 0 °C, agitando durante 6 h a t.a. Se añadieron 30 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 6'-cloro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 81 (17,5 mg, sólido blanco), rendimiento: 12,0 %.

EM m/z (ESI): 339,3 [M+1]

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23-7,12 (m, J = 1,8 Hz, 2H), 4,99 (s, 3H), 4,34 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,64-2,44 (m, 4H), 2,7-2,19 (m, J = 5,5 Hz, 2H), 1,96-1,75 (m, 6H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Realización 82

20 6'-fluoro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



Etapa 1

3-((2-bromo-5-fluorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

25 Se disolvió 2-bromo-5-fluoroanilina 82a (18,50 g, 97,36 mmol) en 200 mL de EA, se añadió ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (23,51 g, 0,12 mmol), TEA (19,70 g, 194,73 mmol), se añadió poco a poco anhídrido fosfórico de tripropilo (74,35 g, 116,84 mmol) a 0 °C, agitando durante 16 h a t.a. Se añadieron 500 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (500 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (500 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (500 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 3-((2-bromo-5-fluorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de

terc-butilo **82b** (26,5 g, sólido blanco), rendimiento: 65,6 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32-8,21 (m, 1H), 7,75-7,66 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 6,80-6,71 (m, 1H), 4,28-4,08 (m, 4 H), 3,40 (s, 1H), 1,46 (s, 9 H).

Etapa 2

5 3-((2-bromo-5-fluorofenil)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió ((2-bromo-5-fluorofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **82b** (26,0 g, 69,66 mmol) en 200 mL de DMF, se añadió carbonato de cesio (45,39 g, 0,14 mmol), 1-clorometil-4-metoxibenceno (16,36 g, 0,10 mmol), agitando durante 16 h a 90 °C. Se añadieron 200 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (300 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (300 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (300 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 3-((2-bromo-5-fluorofenil)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **82c** (25,0 g, sólido blanco), rendimiento: 61,8 %.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72-7,62 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,05-6,94 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 6,50-6,38 (m, 1H), 5,60-5,48 (m, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,03 (d, J = 14,05 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78-3,60 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 1H), 1,49-1,37 (m, 10H).

Etapa 3

20 6'-fluoro-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió

25 3-((2-bromo-5-fluorofenil)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **82c** (18,5 g, 37,5 mmol) en 200 mL de 1,4-dioxano, se añadió acetato de paladio (0,42 g, 1,88 mmol), terc-butóxido de sodio (5,41 g, 56,25 mmol) y triciclohexilfosfina (5,26 g, 3,75 mmol), agitando durante 16 h a 120 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 200 mL de H₂O, se extrajo con EA (200 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (200 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (200 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 6'-fluoro-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo **82d** (7,1 g, aceite amarillo), rendimiento: 39,0 %.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72-7,62 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,05-6,94 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 6,50-6,38 (m, 1H), 5,60-5,48 (m, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,03 (d, J = 14,05 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78-3,60 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 9H).

Etapa 4

6'-fluoro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

35 6'-fluoro-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo **82d** (2,0 g, 4,85 mmol) en 10 mL de ácido trifluoroacético, se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (2,18 g, 14,55 mmol) a 0 °C, agitando durante 16 h a t.a. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 20 mL de THF, 10 mL de H₂O al residuo, se añadió carbonato de sodio para ajustar el pH a 9~10, se añadió gota a gota cloroformiato de isopropilo (1,04 g, 8,49 mmol) a 0 °C, agitando durante 4 h a t.a. Se añadieron 100 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 6'-fluoro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **82e** (0,97 g, sólido amarillo), rendimiento: 48,1 %.

45 EM m/z (ESI): 278,9 [M+1]

Etapa 5

6'-fluoro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

50 Se disolvió 6'-fluoro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **82e** (0,1 g, 0,38 mmol) en 5 mL de THF, se añadió (1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (0,1 g, 0,38 mmol),

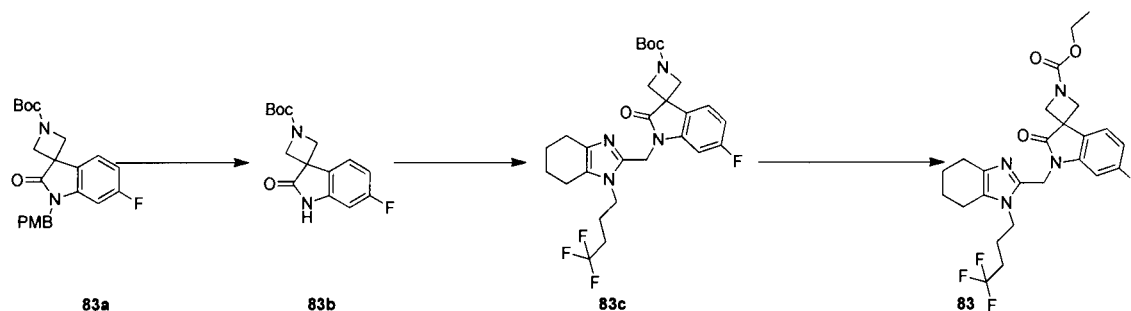
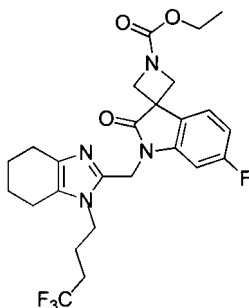
trifenilfosfina (0,1 g, 0,38 mmol), se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (92,5 mg, 0,46 mmol) a 0 °C, agitando durante 16 h a t.a. Se añadieron 30 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 6'-fluoro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **82** (40 mg, sólido blanco), rendimiento: 20,1 %.

EM m/z (ESI): 523,4 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,67-7,60 (m, 1H), 7,05-6,81 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,43-4,28 (m, 2H), 4,21-4,09 (m, 2H), 4,11-3,95 (m, 2H), 2,64-2,43 (m, 3H), 2,40-2,13 (m, 3H), 1,85 (br. s., 6H), 1,30 (d, J = 6,27 Hz, 6H).

Realización 83

6'-fluoro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo



Etapa 1

6'-fluoro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió

6'-fluoro-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo **83a** (2,0 g, 4,85 mmol) en 10 mL de ácido trifluoroacético, se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (2,2 g, 14,55 mmol) a 0 °C, agitando durante 16 h a t.a. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para obtener un aceite rojo. Se añadieron 20 mL de THF, 20 mL de H₂O al residuo, se añadió carbonato de sodio para ajustar el pH a 9~10, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,38 g, 6,30 mmol), agitando durante 4 h a t.a. Se añadieron 100 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 6'-fluoro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo **83b** (1,1 g, sólido blanco), rendimiento: 27,0 %.

Etapa 2

6'-fluoro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 6'-fluoro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo **83b** (1,0 g, 3,42 mmol) en 10 mL

de THF, se añadió (1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (1,1 g, 4,12 mmol), azodicarboxilato de diisopropilo (0,83 g, 4,10 mmol), se añadió trifenilfosfina (1,1 g, 4,10 mmol) a 0 °C, agitando durante 16 h a t.a. Se añadieron 30 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 6'-fluoro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo **83c** (1,1 g, sólido blanco), rendimiento: 27,0 %.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl₃) δ 7,57 (d, *J* = 1,00 Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,17-4,09 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 4,00-3,93 (m, 2H), 2,57 (br. s., 2H), 2,45 (br. s., 3H), 2,24-2,08 (m, 6H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 3

6'-fluoro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

Se disolvió

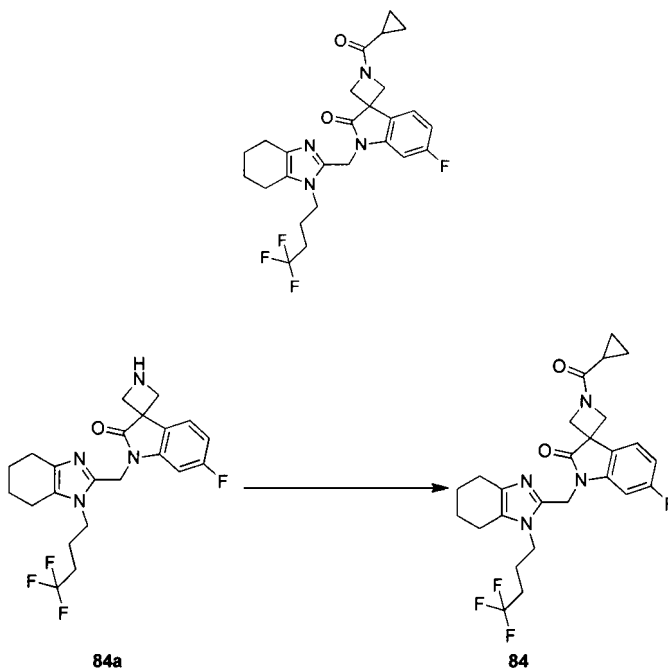
6'-fluoro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo **83c** (0,6 g, 0,52 mmol) en 10 mL de DCM, se añadió ácido trifluoroacético (4,0 g, 35,1 mmol), agitando durante 1 h a t.a. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en 5 mL de DCM, se añadió secuencialmente TEA (0,3 g, 2,56 mmol), cloroformiato de etilo (55 mg, 0,51 mmol) a 0 °C, agitando durante 1 h a t.a. Se añadieron 50 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con DCM (80 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 6'-fluoro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **83** (47 mg, sólido blanco), rendimiento: 18,0 %.

EM m/z (ESI): 509,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,67-7,62 (m, 1H), 6,97-6,83 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,64-4,40 (m, 2H), 4,39-4,30 (m, 2H), 4,24-4,14 (m, 3H), 4,12-4,03 (m, 2H), 2,60-2,47 (m, 4H), 2,34-2,22 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 5H), 1,31 (s, 3H).

Realización 84

1-(ciclopropanocarbonil)-6'-fluoro-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona



Etapa 1

1-(ciclopropanocarbonil)-6'-fluoro-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

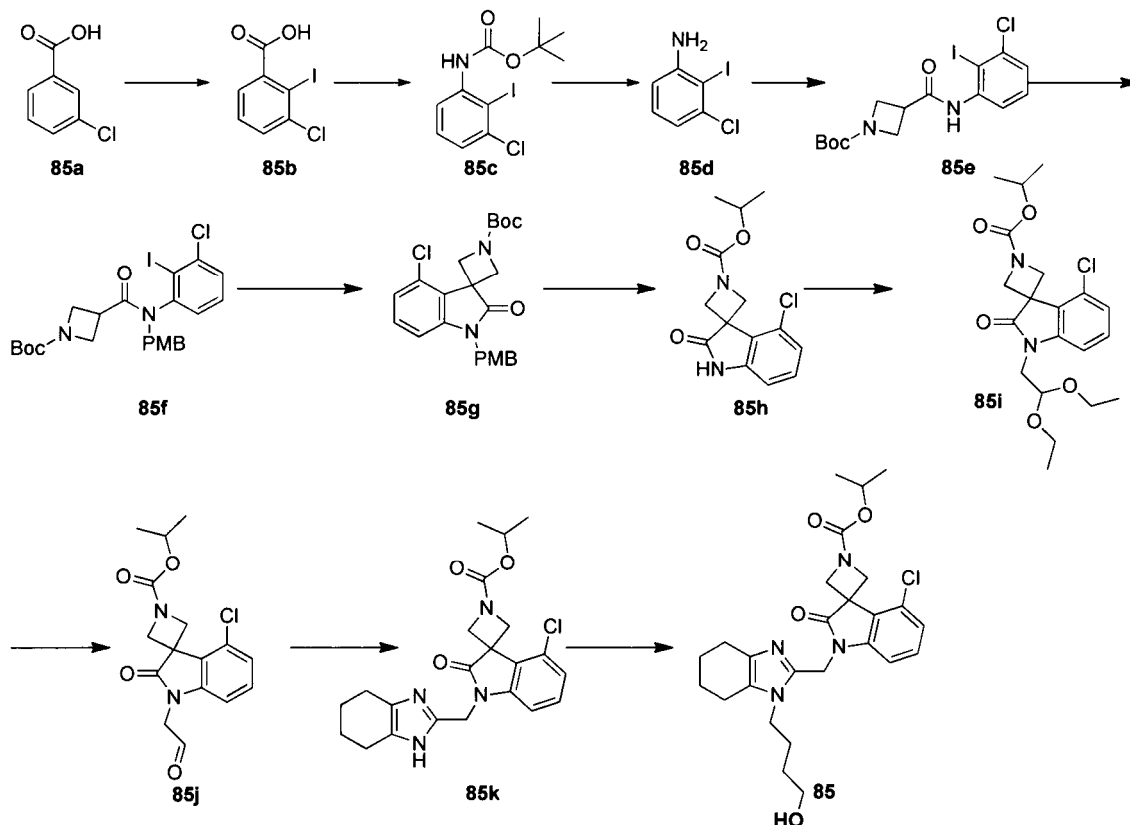
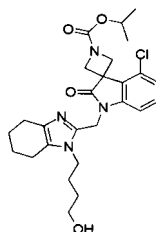
Se disolvió 6'-fluoro-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **84a** (0,3 g, 0,69 mmol) en 5 mL de DCM, se añadió ácido ciclopropanocarboxílico (77 mg, 0,89 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,52 g, 1,37 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,18 g, 1,37 mmol), agitando durante 2 h a t.a. Se añadieron 50 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con DCM (80 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1-(ciclopropanocarbonil)-6'-fluoro-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **84** (42 mg, sólido blanco), rendimiento: 12,1 %.

EM m/z (ESI): 527,4 [M+23]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,69-7,64 (m, 1H), 6,97-6,87 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 2H), 2,61-2,48 (m, 4H), 2,35-2,23 (m, 2H), 1,94-1,77 (m, 6H), 1,71-1,54 (m, 1H), 1,01-0,88 (m, 4H).

Realización 85

4'-cloro-1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



Etapa 1

Ácido 3-cloro-2-yodobenzoico

Se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (39,7 g, 281,03 mmol) en 100 mL de THF anhidro, en atmósfera de gas nitrógeno se añadió lentamente gota a gota n-BuLi (18,0 g, 281,03 mmol) a -78 °C, agitando durante 1 h a -78 °C. Se añadió lentamente gota a gota ácido 3-clorobenzoico **85a** (20,0 g, 127,7 mmol) en 150 mL de THF a la disolución de reacción, agitando durante 4 h a -78 °C. Se añadió lentamente gota a gota yodo (129,7 g, 510,96 mmol) en 250 mL de THF a la disolución de reacción, agitando durante 3 h a -78 °C. La reacción se enfrió rápidamente con H₂O, se acidificó con disolución acuosa de HCl 4 M, se extrajo con EA, se lavó con tiosulfato de sodio, las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto de ácido 3-cloro-2-yodobenzoico **85b** (30 g, sólido blanco).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl₃) δ 7,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

Etapa 2

(3-cloro-2-yodofenil)carbamato de terc-butilo

Se disolvió ácido 3-cloro-2-yodobenzoico **85b** (30,0 g, 106,21 mmol) y azidofosfato de difenilo (58,5 g, 212,42 mmol) en 10 mL de terc-butanol, se añadió TEA (21,5 g, 212,42 mmol) a t.a., agitando durante 12 h a 120 °C. La reacción se enfrió rápidamente con H₂O, se extrajo con EA, se lavó con agua y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener (3-cloro-2-yodofenil)carbamato de terc-butilo **85c** (34,0 g, aceite amarillo), rendimiento: 90,5 %.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl₃) δ 8,03-7,94 (m, 1H) 7,26 (t, J = 8,2 Hz, 1H) 7,20-7,14 (m, 1H), 7,08 (br.s., 1H), 1,56 (s, 9H).

Etapa 3

Clorhidrato de 3-cloro-2-yodoanilina

Se añadió lentamente (3-cloro-2-yodofenil)carbamato de terc-butilo **85c** (30,0 g, 84,85 mmol) a 10 mL de disolución de HCl/EA, agitando durante 12 h a t.a. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto de clorhidrato de 3-cloro-2-yodoanilina **85d** (30,0 g, sólido amarillo).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,27 (br.s., 3H).

Etapa 4

3-((3-cloro-2-yodofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió clorhidrato de 3-cloro-2-yodoanilina **85d** (28,0 g, 96,58 mmol) en 400 mL de EA, se añadió ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico (23,3 g, 115,90 mmol), TEA (58,6 g, 579,48 mmol) y anhídrido fosfórico de tripropilo (61,5 g, 193,16 mmol) a t.a., agitando durante 3 h a t.a. Se añadieron 500 mL de agua, se extrajo con EA (500 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (500 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (500 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto de 3-((3-cloro-2-yodofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **85e** (26,5 g, sólido blanco), rendimiento: 71,1 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,95 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 14,06 Hz, 4H), 3,17-3,02 (m, 1H), 1,38(s, 9H).

Etapa 5

3-((3-cloro-2-yodofenil)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 3-((3-cloro-2-yodofenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **85e** (30,0 g, 68,70 mmol) en 200 mL de DMF, se añadió carbonato de cesio (26,9 g, 82,44 mmol), 1-clorometil-4-metoxibenceno (12,9 g, 82,44 mmol), agitando durante 12 h a 90 °C. Se añadieron 200 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (300 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (300 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (300 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 3-((3-cloro-2-yodofenil)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **85f** (30,0 g, sólido blanco), rendimiento: 70,6 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72-7,62 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,05-6,94 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 6,50-6,38 (m, 1H), 5,60-5,48 (m, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,03 (d, J = 14,05 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78-3,60 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 1H), 1,49-1,37 (m, 9H).

Etapa 6

5 4'-cloro-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió

10 3-((3-cloro-2-yodofenil)(4-metoxibencil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **85f** (15,0 g, 26,94 mmol) en 200 mL de 1,4-dioxano, se añadió acetato de paladio (0,30 g, 1,35 mmol), terc-butóxido de sodio (3,9 g, 40,41 mmol) a 21 °C, el matraz se purgó con gas nitrógeno, se añadió gota a gota triciclohexilfosfina (7,6 g, 26,94 mmol) a t.a., agitando durante 12 h a 110 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se filtró, la torta del filtro se lavó con EA, el filtrado se combinó y se concentró a presión reducida para obtener 4'-cloro-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo **85g** (6,0 g, aceite amarillo), rendimiento: 46,7 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,90-4,80 (m, 2H), 4,58 (br.s, 2H), 4,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,82-3,77 (m, 3H), 1,51 (s, 9H).

15 Etapa 7

4'-cloro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

20 4'-fluoro-1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo 85g (6,0 g, 13,99 mmol) en 120 mL de ácido trifluoroacético, se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (6,3 g, 41,97 mmol) a 0 °C, agitando durante 12 h a t.a. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 60 mL de THF y 60 mL de H₂O al residuo, se añadió carbonato de sodio para ajustar el pH a 9~10, se añadió gota a gota cloroformiato de isopropilo (12,3 g, 2,69 mmol) a 0 °C, agitando durante 16 h a t.a. Se añadieron 100 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (100 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema de elución C para obtener 4'-cloro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 85h (3,20 g, sólido blanco), rendimiento: 67,9 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,05 (br. s., 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 4,98 (spt, J = 6,19 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 4,30 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 6,02 Hz, 6H).

30 Etapa 8

4'-cloro-1'-(2,2-dietoxietil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

35 Se disolvió 4'-cloro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **85h** (2,0 g, 6,79 mmol), 2-bromo-1,1-dietoxietano (1,6 g, 8,15 mmol), carbonato de cesio (4,4 g, 13,6 mmol), yoduro de potasio (56,4 g, 0,34 mmol) en 25 mL de DMF, agitando durante 12 h a 90 °C. Se añadieron 30 mL de H₂O a la disolución de reacción, la mezcla se extrajo con EA (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema de elución C para obtener 4'-cloro-1'-(2,2-dietoxietil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **85i** (2,2 g, aceite amarillo), rendimiento: 97,0 %.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,18 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,97 (spt, J = 6,2 Hz, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,81 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Etapa 9

4'-cloro-2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

45 Se disolvió

50 4'-cloro-1'-(2,2-dietoxietil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **85i** (1,2 g, 2,92 mmol) en 6 mL de DCM y 2 mL de H₂O, se añadió ácido trifluoroacético (0,33 g, 2,92 mmol) a 0 °C, agitando durante 2 h a t.a., se añadió disolución acuosa saturada de carbonato de sodio para ajustar el pH a 9, la mezcla se extrajo con EA (150 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (80 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (80 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto de 4'-cloro-2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de

isopropilo **85j** (0,9 g, aceite amarillo), rendimiento: 91,5 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,49 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 4,25 (d, J = 14,06 Hz, 4H), 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Etapa 10

5 4'-cloro-2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

10 4'-cloro-2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **85j** (0,90 g, 2,67 mmol) en 20 mL de etanol, se añadió 1,2-ciclohexanodiona (0,36 g, 3,21 mmol), acetato de amonio (1,03 g, 13,36 mmol), a reflujo y agitando durante 3 h. La disolución de reacción se ajustó a pH 8-9 con disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 4'-cloro-2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **85k** (0,60 g, aceite amarillo), rendimiento: 47,2 %.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (s, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,98 (td, J = 6,3 Hz, 12,6 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,51 (br.s, 4H), 1,77 (br.s, 4H), 1,28 (t, J = 6,0 Hz, 6H).

20 Etapa 11

4'-cloro-1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

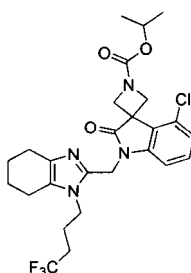
25 4'-cloro-2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **85k** (0,10 g, 0,48 mmol), acetato de 4-bromobutilo (0,11 g, 0,58 mmol), carbonato de cesio (0,31 g, 0,96 mmol) en 10 mL de DMF, agitando durante 4 h a 80 °C. La disolución de reacción se filtró y se lavó con agua, se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema de elución C para obtener un sólido blanco. Se añadieron 10 mL de disolución acuosa de NaOH 1 M para disolver, agitando durante 2 h a t.a. Se añadieron 30 mL de agua, la disolución de reacción, se extrajo con EA (30 mL × 2), se lavó secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 4'-cloro-1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **85** (13 mg, sólido blanco), rendimiento: 14,1 %.

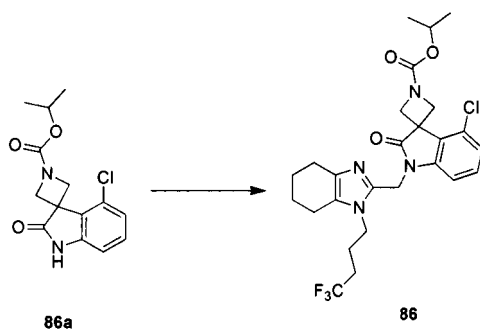
35 EM m/z (ESI): 501,3 [M+1]

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (br. s., 1H), 7,40 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,00 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 5,23-5,04 (m, 2H), 4,97 (td, J = 6,27, 12,55 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 4,27 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 3,73-3,64 (m, 2H), 2,97 (br. s., 4H), 2,63-2,43 (m, 4H), 1,79 (d, J = 5,02 Hz, 4H), 1,28 (d, J = 6,53 Hz, 6H).

Realización 86

4'-cloro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo





Etapa 1

4'-cloro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

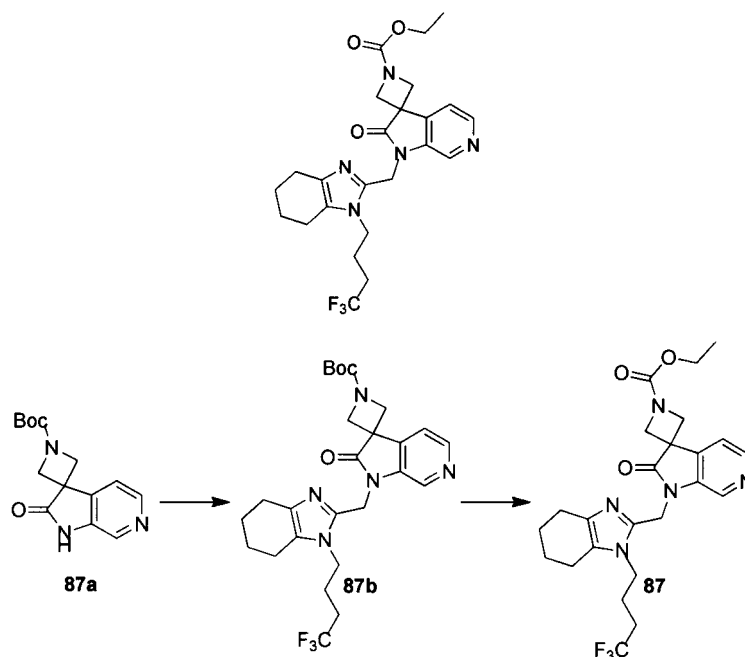
- 5 Se disolvió 4'-cloro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **86a** (0,11 g, 0,38 mmol) en 1 mL de THF, se añadió (1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (0,10 g, 0,38 mmol), trifenilfosfina (0,12 g, 0,46 mmol), se añadió gota a gota azodicarboxilato de isopropilo (92 mg, 0,46 mmol) en 1 mL de THF a 0 °C, agitando durante 16 h a t.a. Se añadieron 30 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 4'-cloro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **86** (60 mg, sólido blanco), rendimiento: 29,2 %.

EM m/z (ESI): 539,1 [M+1]

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,53 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,46 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,32-2,21 (m, 2H), 1,92-1,76 (m, 6H), 1,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Realización 87

- 20 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de etilo



Etapa 1

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió

5 2'-oxo-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de terc-butilo **87a** (0,94 g, 3,43 mmol) en 10 mL de THF, se añadió (1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (0,9 g, 3,43 mmol), trifenilfosfina (1,08 g, 4,12 mmol), se añadió gota a gota azodicarboxilato de isopropilo (0,83 g, 4,12 mmol) a 0 °C, agitando durante 16 h a t.a. Se añadieron 50 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (50 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de terc-butilo **87b** (1,5 g, aceite amarillo), rendimiento: 46,8 %.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,36 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,99-3,94 (m, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,62-2,43 (m, 4H), 2,21-2,12 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, *J* = 6,3 Hz, 6H), 1,50 (s, 9H).

Etapa 2

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de etilo

Se disolvió

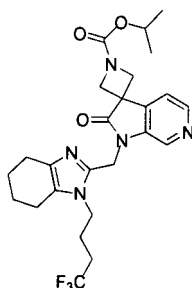
20 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de terc-butilo **87b** (0,5 g, 0,962 mmol) en 1 mL de DCM, se añadieron 3 mL de ácido trifluoroacético, agitando durante 2 h a t.a. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 3 mL de THF y 1,5 mL de H₂O al residuo, se añadió carbonato de sodio para ajustar el pH a 9~10, se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (0,16 g, 1,44 mmol) a 0 °C, agitando durante 2 h a t.a. Se añadieron 100 mL de agua, la mezcla se extrajo con EA (100 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de etilo **87** (125 mg, sólido blanco), rendimiento: 26,4 %.

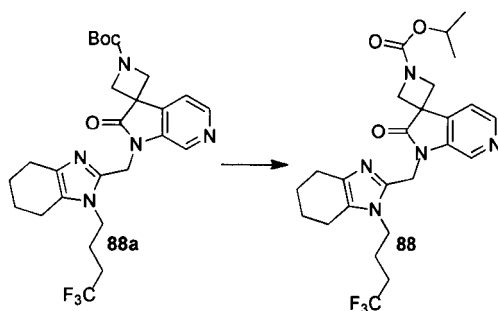
30 EM m/z (ESI): 492,4 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,37 (br. s., 2H), 4,21 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H), 4,08 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,61-2,41 (m, 4H), 2,39-2,22 (m, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,93 (br. s., 2H), 1,89-1,75 (m, 4H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

35 Realización 88

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de isopropilo





Etapa 1

5 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

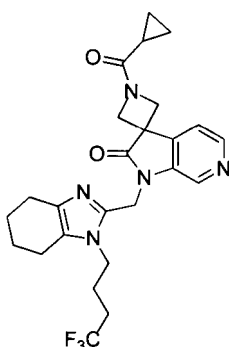
2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de terc-butilo 88a (0,1 g, 0,19 mmol) en 1 mL de DCM, se añadieron 3 mL de ácido trifluoroacético, agitando durante 2 h a t.a. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 3 mL de THF y 1,5 mL de H₂O al residuo, se añadió carbonato de sodio para ajustar el pH a 9~10, se añadió gota a gota cloroformiato de isopropilo (0,31 g, 1,44 mmol) a 0 °C, agitando durante 2 h a t.a. Se añadieron 100 mL de agua, la mezcla se extrajo con EA (30 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (30 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de isopropilo 88 (36 mg, sólido blanco), rendimiento: 29,2 %.

EM m/z (ESI): 506,3 [M+1]

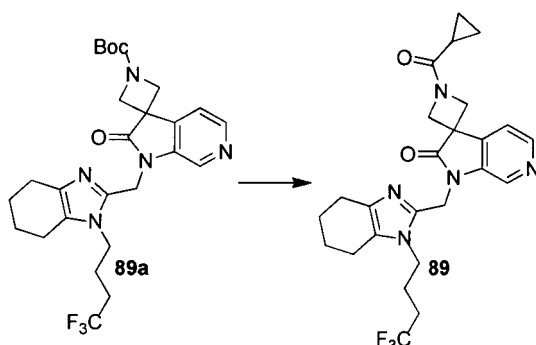
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,75 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,97-4,92 (m, 1H), 4,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,19 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,34-2,23 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 4H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Realización 89

1-(ciclopropanocarbonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-2'(1'H)-ona



25



Etapa 1

1-(ciclopropanocarbonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-2'(1'H)-ona

5 Se disolvió

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de terc-butilo **89a** (0,1 g, 0,19 mmol) en 0,5 mL de DCM, se añadieron 1,5 mL de ácido trifluoroacético, agitando durante 2 h a t.a. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 2 mL de DCM, se añadió TEA para ajustar el pH a 9~10, se añadió gota a gota cloroforniato de ciclopropilo (0,16 g, 1,44 mmol) a 0 °C, agitando durante 2 h a t.a. Se añadieron 30 mL de agua, la mezcla se extrajo con EA (30 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (30 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1-(ciclopropanocarbonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-2'(1'H)-ona **89** (22,5 mg, sólido blanco), rendimiento: 24,0 %.

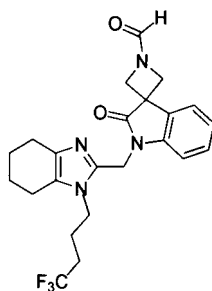
15

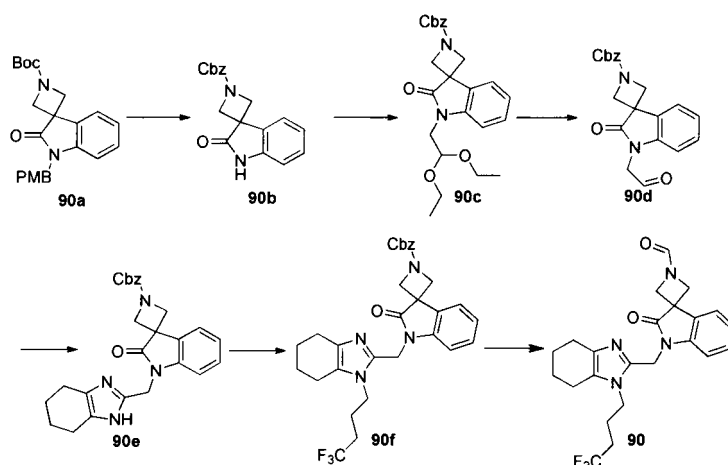
EM m/z (ESI): 488,2 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,37 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,64-2,44 (m, 4H), 2,38-2,26 (m, 2H), 1,94 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,87-1,80 (m, 4H), 1,73-1,64 (m, *J* = 4,8 Hz, 1H), 0,97-0,92 (m, 4H).

20 Realización 90

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato





Etapa 1

2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de bencilo

Se disolvió

- 5 1'-(4-metoxibencil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo **90a** (50,0 g, 126,8 mmol) en 250 mL de ácido trifluoroacético, agitando durante 0,5 h a 0 °C, se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (57,1 g, 380,3 mmol) a 0 °C, agitando durante 16 h a 0 °C. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para obtener un aceite rojo, se añadieron 100 mL de THF y 100 mL de H₂O al residuo, se añadió carbonato de sodio para ajustar el pH a 9, se añadió gota a gota cloroformiato de fenol (23,79 g, 139,44 mmol), agitando durante 4 h a t.a. Se añadieron 1000 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (1000 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (1000 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (1000 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema de elución C para obtener 2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de bencilo **90b** (22,0 g, sólido amarillo), rendimiento: 50,7 %.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (br. s., 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40-7,31 (m, 5H), 7,26 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,47 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

Etapa 2

1'-(2,2-dietoxi)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de bencilo

- 20 Se disolvió 2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de bencilo **90b** (15,0 g, 48,65 mmol) en 100 mL de DMF, se añadió carbonato de cesio (31,7 g, 97,3 mmol), 2-bromo-1,1-dietoxietano (11,0 g, 55,95 mmol), agitando durante 3 h a 100 °C. Se añadieron 300 mL de disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, la mezcla se extrajo con EA (300 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (300 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (300 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema de elución C para obtener 1'-(2,2-dietoxi)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de bencilo **90c** (9,5 g, aceite amarillo), rendimiento: 46,0 %.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43-7,29 (m, 6H), 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,72 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,76 (qd, J = 7,0, 9,2 Hz, 2H), 3,52 (qd, J = 7,0, 9,3 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Etapa 3

2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de bencilo

Se disolvió 1'-(2,2-dietoxi)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de bencilo

- 35 **90c** (9,5 g, 22,38 mmol) en 100 mL de DCM y 30 mL de agua, se añadieron gota a gota 100 mL de ácido trifluoroacético a 0 °C, agitando durante 2 h a t.a. Se añadieron 150 mL de disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, la mezcla se extrajo con DCM (150 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (150 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (150 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2'-oxo-1'-(2-

oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de bencilo **90d** (7,0 g, aceite amarillo), rendimiento: 89,3 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,68 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,45-7,27 (m, 6H), 7,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,68-4,39 (m, 4H), 4,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H).

Etapa 4

5 2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de bencilo

Se disolvió 2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de bencilo

10 90d (7,0 g, 19,98 mmol) en 50 mL de etanol, se añadió 1,2-ciclohexanodiona (2,69 g, 23,97 mmol), acetato de amonio (7,7 g, 99,9 mmol), a reflujo y agitando durante 4 h. Se añadieron 150 mL de disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, la mezcla se extrajo con EA (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto de 2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de bencilo 90e (7,0 g, sólido amarillo).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44-7,30 (m, 6H), 7,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,49-4,38 (m, 2H), 4,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,60-2,38 (br, 4H), 1,76 (br. s., 4H).

Etapa 5

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de bencilo

Se disolvió

20 2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de bencilo **90e** (7,0 g, 15,82 mmol) en 50 mL de DMF, se añadió 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (3,32 g, 17,4 mmol), carbonato de cesio (7,73 g, 23,73 mmol), yoduro de potasio (0,131 g, 0,791 mmol), agitando durante 3 h a 90 °C. Se añadieron 100 mL de agua, la mezcla se extrajo con EA (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema de elución C para obtener 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de bencilo **90f** (4,8 g, sólido amarillo), rendimiento: 52,2 %.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 6H), 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,97 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,61-2,51 (br, 2H), 2,49-2,38 (br, 2H), 2,24-2,09 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 6H).

Etapa 6

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato

35 Se disolvió

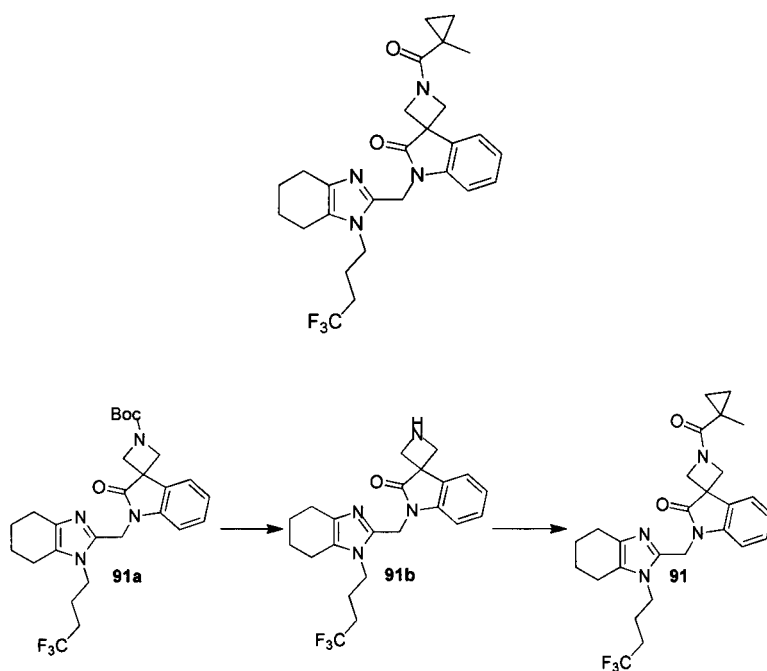
40 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de bencilo 90f (0,2 g, 0,36 mmol) en 2 mL de etanol, se añadió formiato de amonio (22,8 mg, 0,36 mmol), Pd/C (20 mg), agitando durante 16 h a t.a. Se añadieron 30 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con EA (30 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (30 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato **90** (34,5 mg, sólido blanco), rendimiento: 77,3 %.

EM m/z (ESI): 447,2 [M+1]

45 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 7,28 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,61 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 10,04 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 10,04 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 7,91 Hz, 2H), 2,45-2,59 (m, 4H), 2,20-2,35 (m, 2H), 1,76-1,94 (m, 6H).

Realización 91

50 1-(1-metilciclopropano-1-carbonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-pirrol[2,3-c]piridina]-2'-ona



Etapa 1

1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

5 Se disolvió

1'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo 91a (0,1 g, 0,19 mmol) en 1 mL de DCM, se añadieron 0,5 mL de ácido trifluoroacético, agitando durante 0,5 h a t.a. Se añadieron 30 mL de disolución acuosa de NaOH 1 N, la mezcla se extrajo con DCM (30 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (30 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL × 1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto 1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona 91b (110, sólido amarillo).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,18 (t, J = 7,40 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,23 (d, J = 7,78 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 6,78 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 2,59 (br. s., 2H), 2,46 (br. s., 2H), 2,24-2,09 (m, 2H), 1,81 (d, J = 4,77 Hz, 2H), 1,69-1,51 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 2H).

Etapa 2

1-(1-metilciclopropano-1-carbonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-pirrol[2,3-c]piridina]-2'-ona

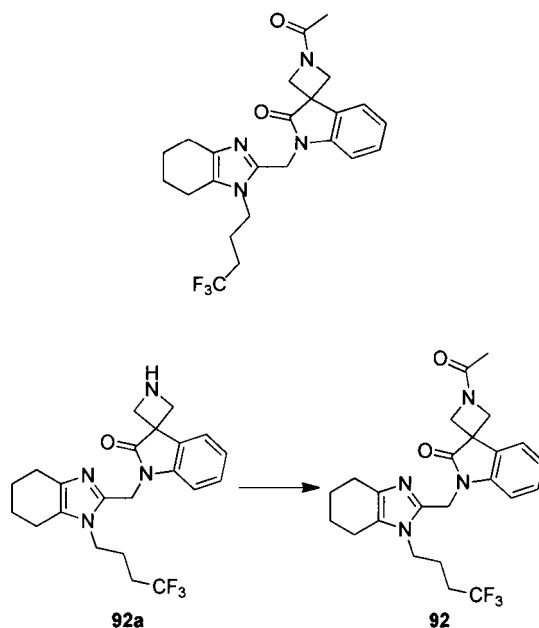
20 Se disolvió 1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona 91b (110 mg, 0,26 mmol) en 1 mL de EA, se añadió ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (32 mg, 0,32 mmol), TEA (53 mg, 0,53 mmol), se añadió gota a gota anhídrido de ácido trifosforoso de tripropilo (251 mg, 0,39 mmol), agitando durante 16 h a t.a. Se añadieron 30 mL de disolución acuosa de NaOH 1 N, la mezcla se extrajo con EA (30 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con disolución acuosa de NaOH 1 N (30 mL × 2), disolución acuosa de HCl 0,1 N (30 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo 1-(1-metilciclopropano-1-carbonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-pirrol[2,3-c]piridina]-2'-ona 91c (60 mg, sólido blanco), rendimiento: 45,6 %.

EM m/z (ESI): 501,4 [M+1]

30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,84-4,64 (m, 2H), 4,38 (br. s., 1H), 4,18 (br. s., 1H), 4,09 (t, J = 7,78 Hz, 2H), 2,59-2,48 (m, 4H), 2,29 (dd, J = 10,54, 16,31 Hz, 2H), 1,91-1,78 (m, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,14 (br. s., 2H), 0,65 (d, J = 2,26 Hz, 2H).

Realización 92

1-acetil-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona



5 Etapa 1

1-acetil-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

10 Se disolvió 1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **92a** (150 mg, 0,36 mmol) en 5 mL de DCM, se añadió TEA (70 mg, 0,69 mmol), se añadió gota a gota cloruro de acetilo (40 mg, 0,51 mmol), agitando durante 1 h a t.a. Se añadieron 30 mL de agua, la mezcla se extrajo con EA (30 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (30 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1-acetil-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **92** (4 mg, sólido blanco), rendimiento: 2,4 %.

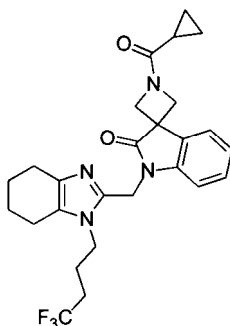
15

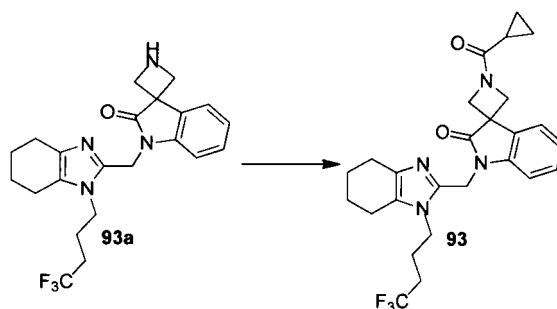
EM m/z (ESI): 461,2 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,73 (br. s., 1H), 7,39 (br. s., 1H), 7,27 (br. s., 1H), 7,06 (br. s., 1H), 5,26 (br. s., 2H), 4,46-4,62 (m, 2H), 4,37 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 4,24 (br. s., 3H), 2,52-2,72 (m, 4H), 2,38 (d, J = 4,77 Hz, 2H), 2,02 (br. s., 5H), 1,90 (d, J = 5,52 Hz, 4H).

20 Realización 93

1-(ciclopropanocarbonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona





Etapa 1

1-(ciclopropanocarbonyl)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

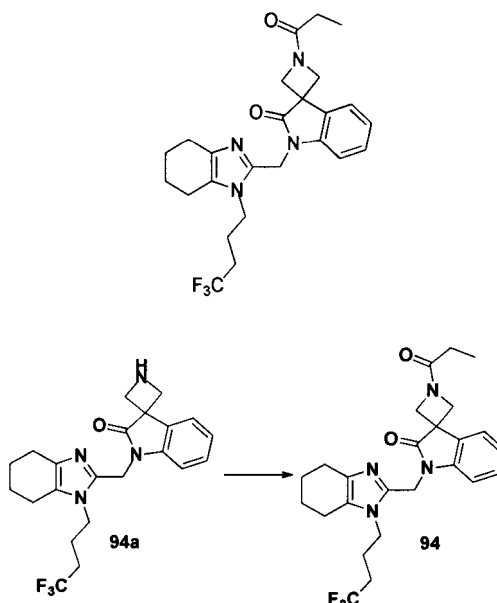
- 5 Se disolvió 1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **93a** (125 mg, 0,30 mmol) en 5 mL de DCM, se añadió TEA (45 mg, 0,45 mmol), se añadió gota a gota cloruro de ciclopropionilo (37 mg, 0,36 mmol), agitando durante 4 h a t.a. Se añadieron 30 mL de agua, la mezcla se extrajo con EA (30 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (30 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1-
- 10 (ciclopropanocarbonyl)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **93** (35 mg, sólido blanco), rendimiento: 24,1 %.

EM m/z (ESI): 487,4 [M+1]

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,70 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 9,54 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 7,78 Hz, 2H), 2,58-2,46 (m, 4H), 2,35-2,21 (m, 2H), 1,93-1,77 (m, 6H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,03-0,87 (m, 4H).

Realización 94

- 20 1-propionil-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona



Etapa 1

- 25 1-propionil-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

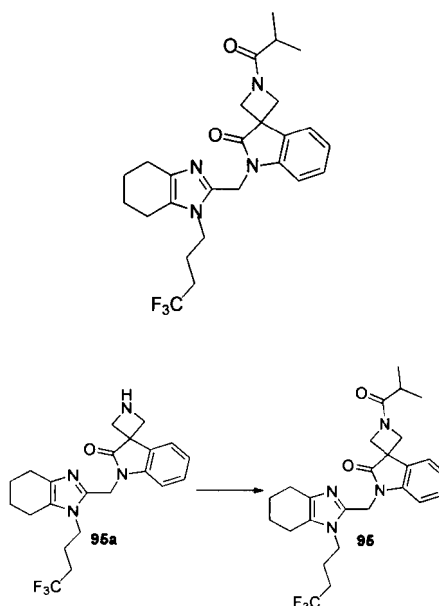
5 Se disolvió 1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **94a** (0,6 g, 0,72 mmol) en 10 mL de DCM, se añadió TEA (0,21 g, 2,15 mmol), se añadió gota a gota cloruro de propionilo (0,13 g, 1,43 mmol), agitando durante 1 h a t.a. Se añadieron 100 mL de agua, la mezcla se extrajo con EA (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1-propionil-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **94** (60 mg, sólido blanco), rendimiento: 17,6 %.

EM m/z (ESI): 475,2 [M+1]

10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,63 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,48 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,34-2,19 (m, 4H), 1,91-1,73 (m, 6H), 1,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Realización 95

15 1-isobutiril-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona



Etapa 1

20 1-isobutiril-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

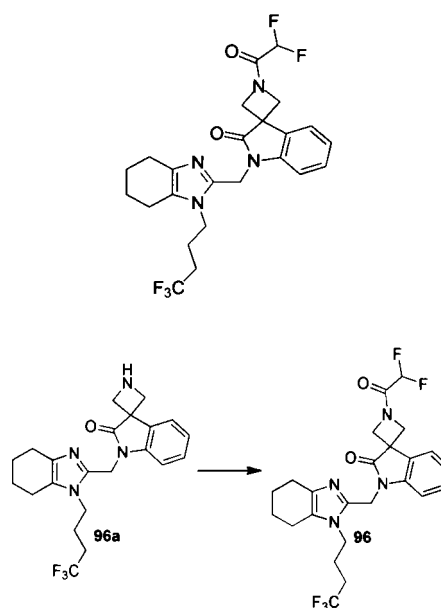
25 Se disolvió 1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **95a** (0,1 g, 0,24 mmol) en 10 mL de DCM, se añadió TEA (73 mg, 0,72 mmol), se añadió gota a gota cloruro de 2-metilpropionilo (38 mg, 0,36 mmol), agitando durante 1 h a t.a. Se añadieron 30 mL de agua, la mezcla se extrajo con EA (30 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (30 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1-(isobutiril)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **95** (30 mg, sólido blanco), rendimiento: 24,9 %.

30 EM m/z (ESI): 489,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,61 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,28 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 5,05-4,92 (m, 2H), 4,56 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 9,29 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 9,54 Hz, 1H), 4,10-3,91 (m, 2H), 2,63-2,44 (m, 5H), 2,31-2,05 (m, 2H), 1,81 (br. s., 6H), 1,20 (d, *J* = 6,78 Hz, 6H).

Realización 96

35 1-(2,2-difluoroacetil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona



Etapa 1

5 1-(2,2-difluoroacetil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

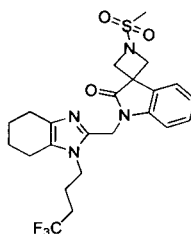
10 Se disolvió 1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona 96a (0,1 g, 0,24 mmol) en 2 mL de EA, se añadió TEA (48 mg, 0,478 mmol), ácido difluoroacético (23 mg, 0,24 mmol), anhídrido de ácido trifosforoso de tripropilo (0,23 g, 0,36 mmol), agitando durante 1,5 h a t.a. Se añadieron 30 mL de agua, la mezcla se extrajo con EA (30 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (30 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1-(2,2-difluoroacetil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **96** (22 mg, sólido blanco), rendimiento: 18,2 %.

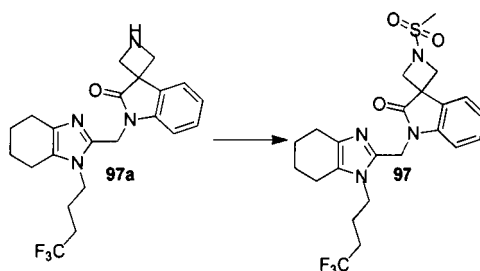
EM m/z (ESI): 519,3 [M+1]

15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,68 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,77 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,92-1,75 (m, 6H).

Realización 97

20 1-(metilsulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona





Etapa 1

1-(metilsulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

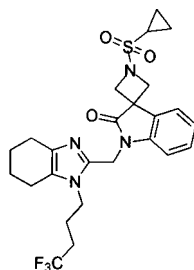
- 5 Se disolvió 1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **97a** (0,1 g, 0,24 mmol) en 2 mL de DCM, se añadió TEA (24 mg, 0,24 mmol), se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (50 mg, 0,44 mmol), agitando durante 2 h a t.a. Se añadieron 30 mL de disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, la mezcla se extrajo con EA (30 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (30 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1-(metilsulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **97** (25 mg, sólido blanco), rendimiento: 21,1 %.

EM m/z (ESI): 497,3 [M+1]

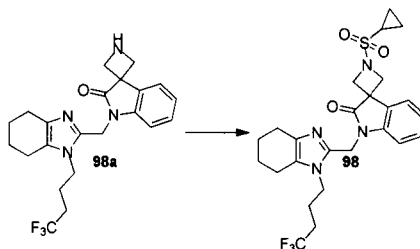
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,72 (d, *J* = 7,28 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,38 (d, *J* = 8,53 Hz, 2H), 4,14 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H), 4,03-4,11 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,45-2,59 (m, 4H), 2,24-2,35 (m, 2H), 1,77-1,94 (m, 6H).

Realización 98

1-(ciclopropilsulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona



20



Etapa 1

1-(ciclopropilsulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

- 25 Se disolvió 1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **98a** (0,12 g, 0,29 mmol) en 2 mL de DCM, se añadió TEA (87 mg, 0,86 mmol), se añadió gota a gota cloruro de ciclopropanosulfonilo (48 mg, 0,34 mmol), agitando durante 2 h a t.a. Se añadieron 30 mL de agua, la mezcla se extrajo con EA (30 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (30 mL × 2),

ES 2 757 570 T3

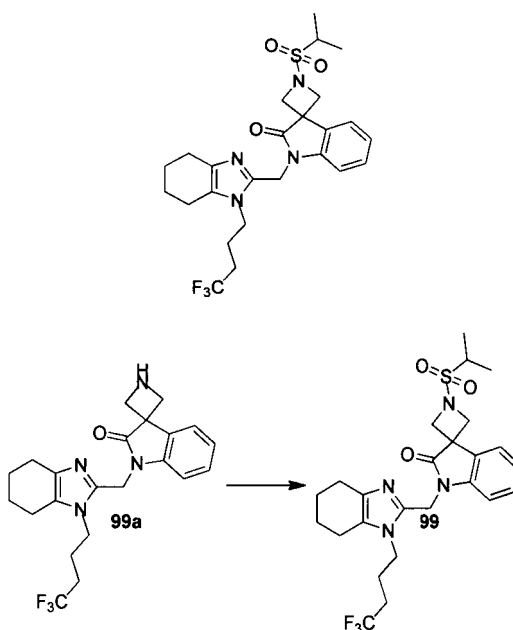
disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1-(ciclopropilsulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **98** (35,6 mg, sólido blanco), rendimiento: 22,6 %.

5 EM m/z (ESI): 523,4 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,12-6,99 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 2,62-2,43 (m, 4H), 2,37-2,21 (m, J = 5,5 Hz, 2H), 2,02-1,63 (m, J = 8,0 Hz, 6H), 1,23-1,10 (m, 4H).

Realización 99

10 1-(isopropilsulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona



Etapa 1

15 1-(isopropilsulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

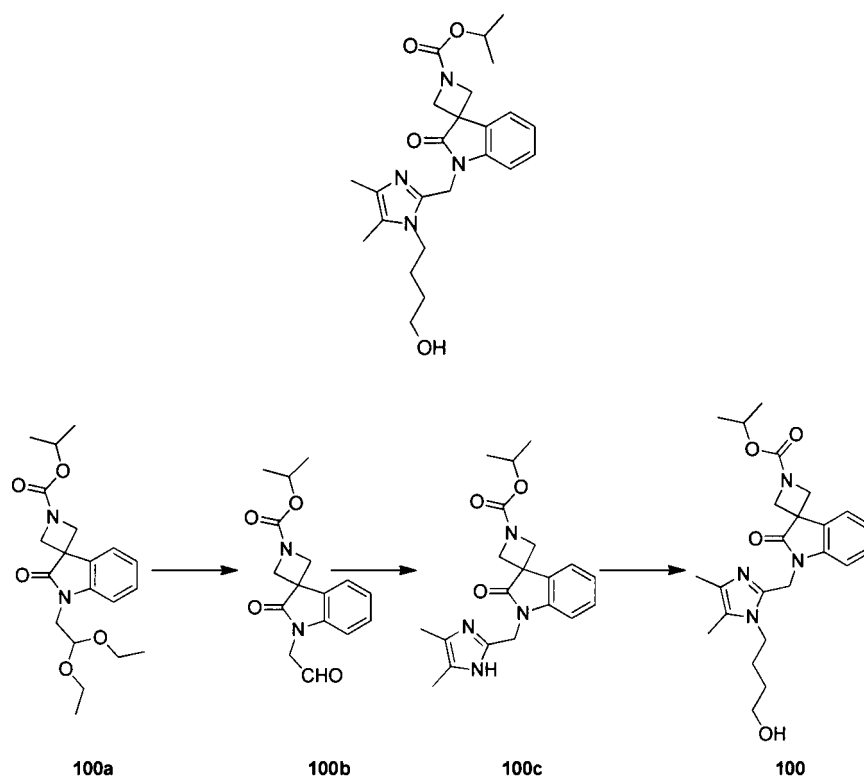
Se disolvió 1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **99a** (0,38 g, 0,91 mmol) en 4 mL de DCM, se añadió TEA (0,46 g, 4,54 mmol), se añadió gota a gota cloruro de isopropanosulfonilo (0,39 g, 2,72 mmol) a 0 °C, agitando durante 3 h a t.a. Se añadieron 50 mL de agua, la mezcla se extrajo con EA (50 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1-(isopropanosulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **99** (5 mg, sólido blanco), rendimiento: 1,05 %.

25 EM m/z (ESI): 525,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,94 (m., 1H), 4,38 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,33-2,19 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 6H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Realización 100

30 1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



Etapa 1

2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

5 Se disolvió

1'-(2,2-dietoxietil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **100a** (0,60 g, 1,59 mmol) en 4,5 mL de DCM y 1,5 mL de H₂O, se añadieron 4,5 mL de ácido trifluoroacético a 0 °C, agitando durante 1 h a t.a. en atmósfera de gas nitrógeno. Se añadió carbonato de potasio para neutralizar la disolución de reacción, la mezcla se extrajo con DCM (15 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (15 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (15 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto 2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **100b** (0,41 g, aceite amarillo), rendimiento: 75,9 %.

Etapa 2

1'-((4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

15 Se disolvió 2'-oxo-1'-(2-oxoetil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **100b** (0,90 g, 2,67 mmol) en 5 mL de etanol, se añadió 2,3-butanodiona (0,14 g, 1,58 mmol), acetato de amonio (0,51 g, 6,6 mmol), agitando a reflujo durante 4 h en atmósfera de gas nitrógeno. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (15 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (15 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 1'-((4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **100c** (0,60 g, sólido blanco), rendimiento: 74,0 %.

EM m/z (ESI): 369,1 [M+1]

Etapa 3

25 1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

1'-((4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **100c** (0,36 g, 0,98 mmol) en 5 mL de acetonitrilo, se añadió acetato de 4-bromobutilo (0,23 g, 1,17 mmol), carbonato de potasio

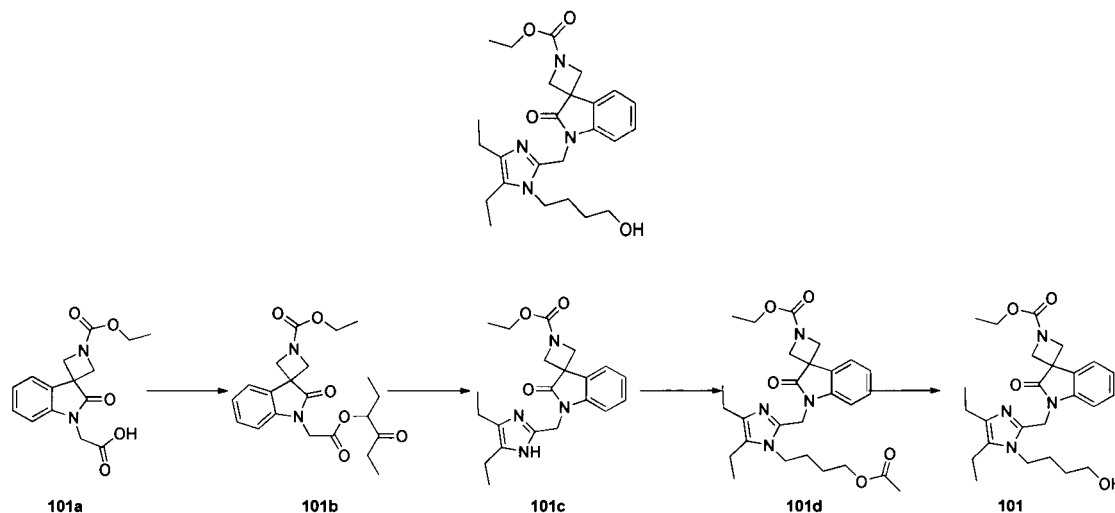
(0,14 g, 0,98 mmol) y yoduro de potasio (0,16 g, 0,98 mmol), la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 18 h en atmósfera de gas nitrógeno. La disolución de reacción se filtró, se lavó con agua, se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (15 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (15 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un sólido amarillo. Se añadieron 3 mL de disolución acuosa de NaOH 1 M para disolver, agitando durante 1 h a t.a. Se añadieron 30 mL de agua a la disolución de reacción, la mezcla se extrajo con EA (30 mL × 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **100** (0,14 g, sólido blanco), rendimiento: 47,5 %.

EM m/z (ESI): 441,1 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,63(d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41-6,95 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,99 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,64-1,57 (m, 4H), 1,31 (t, *J* = 6 Hz, 6H).

Realización 101

1'-((4,5-dietil-1-(4-hidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo



Etapa 1

2'-oxo-1'-(2-oxo-2-((4-oxobutil-3-il)oxi)etil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

Se disolvió ácido 2-(1-(etoxicarbonil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]acético **101a** (1,00 g, 3,29 mmol) en 5 mL de DCM, se añadió cloruro de oxalilo (1,67 g, 13,16 mmol), agitando durante 1 h a t.a., se añadió 4-hidroxihexano-3-ona (0,46 g, 3,94 mmol) en 5 mL de DCM, agitando durante 3 h a t.a. Se añadieron 50 mL de agua a la disolución de reacción, la mezcla se extrajo con EA (50 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 2'-oxo-1'-(2-oxo-2-((4-oxobutil-3-il)oxi)etil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **101b** (0,90 g, aceite amarillo), rendimiento: 61,2 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J* = 4,3, 7,8 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,53-4,40 (m, 3H), 4,24-4,12 (m, 4H), 2,43 (dq, *J* = 1,5, 7,2 Hz, 2H), 1,94-1,71 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,05 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Etapa 2

1'-((4,5-dietil-1H-imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

Se disolvió

2'-oxo-1'-(2-oxo-2-((4-oxobutil-3-il)oxi)etil)espiro [azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **101b** (0,80 g, 1,99 mmol) en 4 mL de xileno, se añadió acetato de amonio (1,53 g, 19,88 mmol), haciendo reaccionar durante 40 min en

microondas a 16 °C. Se añadieron 10 mL de agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con EA (10 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (10 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (10 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema eluyente C para obtener 1'-((4,5-dietil-1H-imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **101c** (60 mg, aceite amarillo), rendimiento: 7,1 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,15 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,23-4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,53-2,47 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 1,30 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

Etapa 3

1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5-dietil-1H-imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

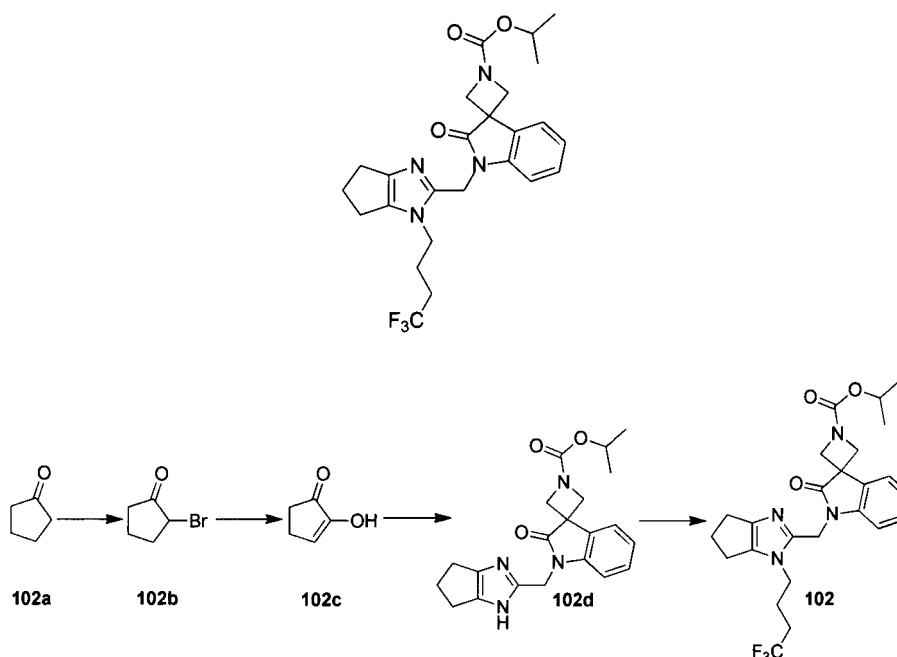
Se disolvió 1'-((4,5-dietil-1H-imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **101c** (70 mg, 0,18 mmol) en 5 mL de DMF, se añadió acetato de 4-bromobutilo (107 mg, 0,55 mmol), carbonato de cesio (179 mg, 0,55 mmol) y yoduro de potasio (3,0 mg, 0,01 mmol) a 90 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h a 90 °C. La disolución de reacción se filtró, se lavó con agua, se extrajo con EA (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (15 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (15 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo de purificó mediante cromatografía en capa fina con el sistema eluyente C para obtener un aceite amarillo. Se añadieron 3 mL de disolución acuosa de NaOH 1 M para disolver, agitando durante 0,5 h a t.a. Se añadieron 30 mL de agua a la disolución de reacción, la mezcla se extrajo con EA (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5-dietil-1H-imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo **101** (7 mg, sólido blanco), rendimiento: 38,2 %.

EM m/z (ESI): 455,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,28-7,21 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 7,17-7,11 (t, J = 7,92 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 4H), 3,97 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,57 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,67-1,45 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 4H), 1,11 (dt, J = 4,2, 7,6 Hz, 6H).

Realización 102

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



Etapa 1

2-bromociclopentan-1-ona

Se añadió ciclopentanona 102a (5,04 g, 59,9 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (1,14 g, 5,99 mmol) al matraz con tres bocas, se añadió N-bromosuccinimida (10,66 g, 59,9 mmol) en porciones a 0 °C, agitando durante 2 h a t.a. Se añadieron 200 mL de agua, la mezcla se extrajo con EA (200 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (200 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (200 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 2-bromociclopentan-1-ona 102b (7,6 g, líquido amarillo claro), rendimiento: 62,3 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,26-4,18 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,28-2,16 (m, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H).

10 Etapa 2

2-hidroxíciclopenta-2-en-1-ona

Se disolvió 2-bromociclopentan-1-ona 102b (0,84 g, 5,14 mmol) en 10 mL de H₂O (precalentada a 98 °C), se añadieron 10 mL de FeCl₃ (1,65 g, 10,17 mmol) en H₂O (precalentada a 80 °C), agitando durante 10 min a 98 °C. La disolución de reacción se enfrió a 40 °C, se añadieron 10 mL de disolución acuosa saturada de sulfato de amonio, la mezcla se extrajo con EA (200 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (200 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (200 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto 2-hidroxíciclopenta-2-en-1-ona **102c** (0,24 g, aceite amarillo).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,57 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 5,65 (br. s., 1H), 2,54-2,50 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, 2H).

20 Etapa 3

2'-oxo-1'-((1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió 2-hidroxíciclopenta-2-en-1-ona 102c (85 mg, 0,87 mmol) en 4 mL de etanol, se añadió 2'-oxo-1'-(2-etoxi)-espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo (0,26 g, 0,87 mmol), carbonato de amonio (0,33 g, 4,33 mmol), agitando durante 2 h a 80 °C. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 20 mL de disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, la mezcla se extrajo con EA (20 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 2'-oxo-1'-((1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 102d (50 mg, sólido amarillo).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,53 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,69-2,58 (m, 4H), 2,47-2,41 (m, 2H), 1,29 (d, J = 4,0 Hz, 6H).

Etapa 4

35 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

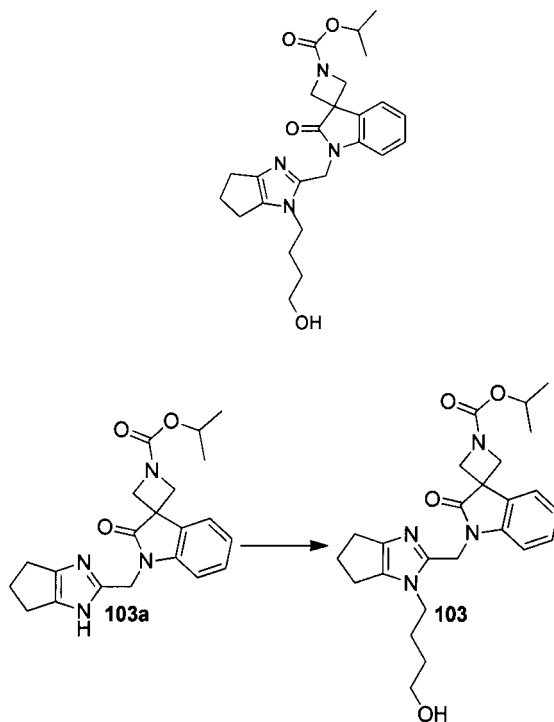
2'-oxo-1'-((1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 102d (50 mg, 0,13 mmol) en 1 mL de DMF, se añadió 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (30 mg, 0,16 mmol), carbonato de cesio (85 mg, 0,26 mmol), agitando durante 2 h a 80 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de agua, se extrajo con EA (30 mL x 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 102 (7,5 mg, sólido blanco), rendimiento: 11,6 %.

EM m/z (ESI): 491,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,94-4,93 (m, 1H), 4,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,59-2,56 (m, 2H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,24-2,17 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 6H).

Realización 103

1cenium carbonato-((1-(4-hidroxibutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



5 Etapa 1

1'-((1-(4-hidroxibutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

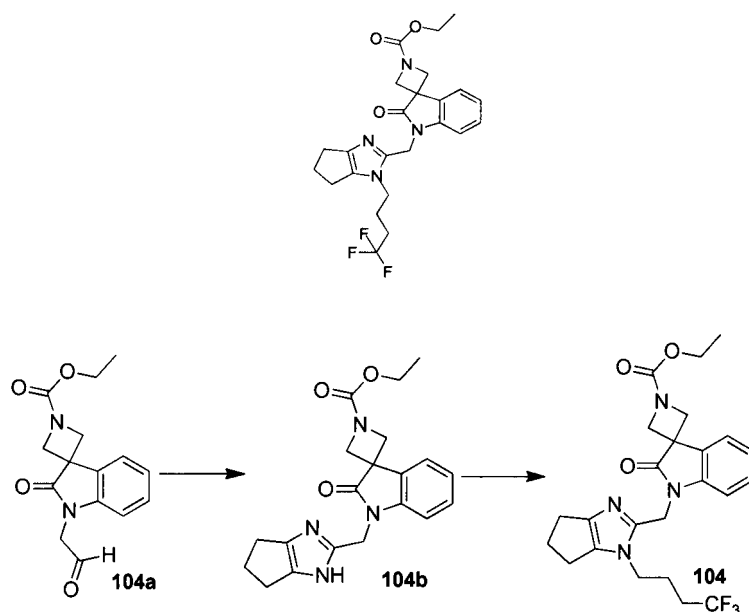
10 2'-oxo-3'-((1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)-2',3'-dihidroespiro[azetidina-3,1'-indeno]-1-carboxilato de isopropilo **103a** (0,1 g, 0,26 mmol) en 2 mL de DMSO, se añadió acetato de 4-bromobutilo (62 mg, 0,32 mmol), carbonato de cesio (0,17 g, 0,53 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 80 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de agua, se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un aceite amarillo. Se añadieron 2 mL de disolución acuosa de NaOH 1 M para disolver, agitando durante 1 h a t.a. Se añadieron 30 mL de agua a la disolución de reacción, la mezcla se extrajo con EA (30 mL × 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1'-((1-(4-hidroxibutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **103** (21 mg, sólido blanco), rendimiento: 14,99 %.

EM m/z (ESI): 453,3 [M+1]

25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,51-2,42 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 6H).

Realización 104

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo



Etapa 1

2'-oxo-1'-((1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

- 5 Se disolvió 2'-oxo-1'-(2-etoxi)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo 102c (1 g, 3,47 mmol) en 10 mL de etanol, se añadió 2-hidroxiciclopentano-2-enona (0,34 g, 3,47 mmol), acetato de amonio (1,34 g, 17,34 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 7 h a 80 °C. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 100 mL de disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, se extrajo con EA (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 2'-oxo-1'-((1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo 104b (200 mg, sólido amarillo), rendimiento: 15,74 %.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,18 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H), 2,70-2,50 (m, 4H), 2,50-2,39 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

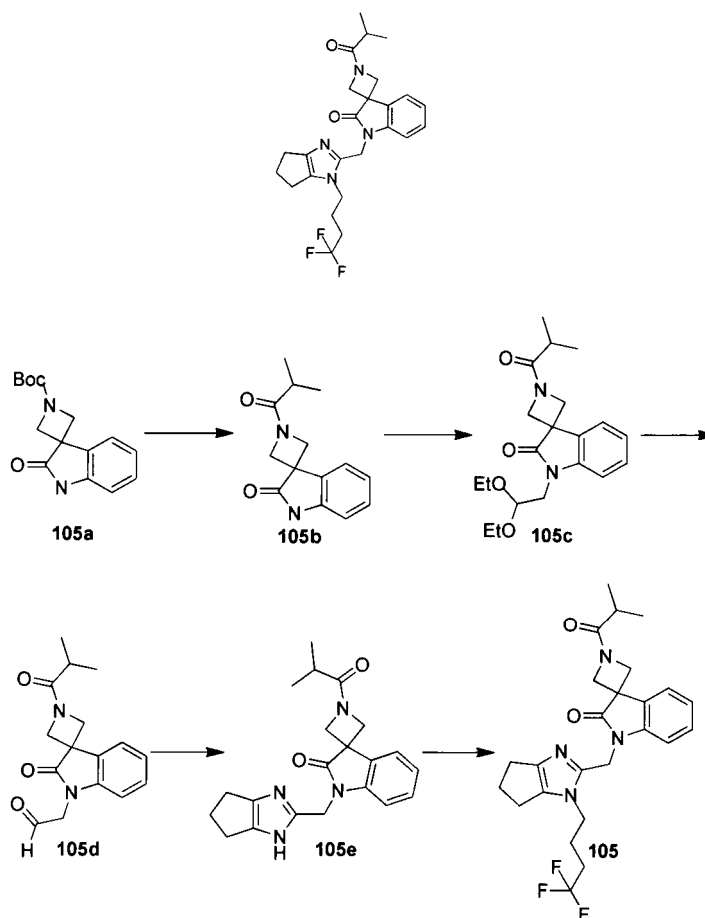
- 20 Se disolvió 2'-oxo-1'-((1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo 104b (0,2 g, 0,55 mmol) en 10 mL de DMF, se añadió 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (0,10 g, 0,55 mmol), carbonato de cesio (0,36 g, 1,09 mmol), agitando durante 1 h a 80 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de agua, se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo 104 (90 mg, sólido blanco), rendimiento: 34,6 %.

EM m/z (ESI): 477,3 [M+1]

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,65 (d, *J* = 7,28 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,37 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H), 4,24-4,15 (m, 4H), 4,11 (t, *J* = 7,40 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,78 Hz, 2H), 2,60 (d, *J* = 6,27 Hz, 2H), 2,54-2,44 (m, 2H), 2,29-2,13 (m, 2H), 1,91 (br. s., 2H), 1,31 (t, *J* = 7,03 Hz, 3H).

Realización 105

- 35 1-isobutil-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona



Etapa 1

1-isobutirilespiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

- 5 Se disolvió 2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo 105a (6,0 g, 21,87 mmol) en 50 mL de DCM, se añadió ácido trifluorometanosulfónico (22,5 g, 197,3 mmol), agitando durante 16 h a t.a. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para obtener un aceite negro. Se añadieron 25 mL de DCM (7,86 g, 77,72 mmol), se añadió cloruro de isobutirilo (2,8 g, 26,25 mmol) a 0 °C, agitando durante 4 h a t.a. Se añadieron 100 mL de agua, la mezcla se extrajo con DCM (80 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (80 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (80 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 1-isobutirilespiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **105b** (4,2 g, sólido amarillo), rendimiento: 78,1 %.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,62 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,33 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 1,70 (d, *J* = 8,03 Hz, 6H).

Etapa 2

1'-(2,2-dietoxi)-1-isobutirilespiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

- 20 Se disolvió 1-isobutirilespiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona 105b (4,2 g, 17,1 mmol) en 20 mL de DMF, se añadió 2-bromo-1,1-dietoxi-etano (3,37 g, 17,1 mmol), carbonato de cesio (9,30 g, 28,54 mmol), yoduro de potasio (0,24 g, 1,43 mmol), agitando durante 16 h a 90 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 100 mL de agua, se extrajo con DCM (80 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (80 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (200 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 1'-(2,2-dietoxi)-1-isobutirilespiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **105c** (4,2 g, aceite amarillo), rendimiento: 67,0 %.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,62 (m, 1H) 7,41-7,32 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,70 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H) 4,50 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 8,03 Hz, 3H),

3,80-3,60 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 2 H), 2,50-2,40 (m, 1H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

Etapa 3

2-(1-isobutiril-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1'-il)acetaldehído

5 Se disolvió 1'-(2,2-dietoxi)-1'-isobutirilespiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **105c** (3,50 g, 9,71 mmol) en 30 mL de DCM, se añadieron 10 mL de ácido trifluoroacético a 0 °C, agitando durante 2 h a t.a. Se añadieron 30 mL de disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, la mezcla se extrajo con EA (20 mL \times 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL \times 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL \times 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto 1'-(2,2-dietoxi)-1'-isobutirilespiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **105d** (3,0 g, aceite marrón oscuro).

10 Etapa 4

1-isobutiril-1'-((1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

15 Se disolvió 1'-(2,2-dietoxi)-1'-isobutirilespiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **105d** (3,21 g, 11,21 mmol) en 50 mL de etanol, se añadió 2-hidroxiciclopentano-2-enona (1 g, 10,19 mmol), acetato de amonio (3,93 g, 50,95 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 7 h a 80 °C. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 100 mL de disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, se extrajo con EA (100 mL \times 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL \times 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL \times 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 1-isobutiril-1'-((1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **105e** (500 mg, sólido amarillo), rendimiento: 11,44 %.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 4,91 (d, $J = 11,04$ Hz, 2H), 4,57 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 4,41 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J = 9,54$ Hz, 1H), 2,66-2,59 (m, 4H), 2,53 (td, $J = 6,78, 13,55$ Hz, 1H), 2,47-2,39 (m, 2H), 1,19 (d, $J = 6,78$ Hz, 6H).

25 Etapa 5

1-isobutiril-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

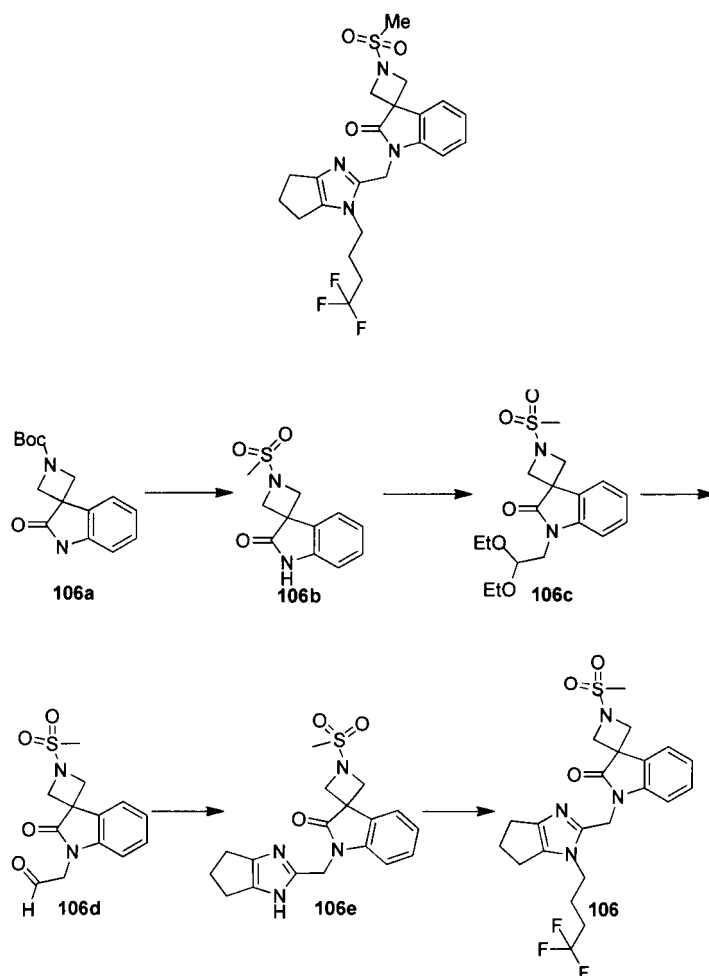
30 Se disolvió 1-isobutiril-1'-((1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **105e** (0,2 g, 0,55 mmol) en 10 mL de DMF, se añadió 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (0,12 g, 0,60 mmol), carbonato de cesio (0,36 g, 1,10 mmol), agitando durante 1 h a 80 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de agua, se extrajo con EA (20 mL \times 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL \times 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL \times 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1-isobutiril-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **105** (100 mg, sólido amarillo), rendimiento: 38,0 %.

35 EM m/z (ESI): 475,2 [M+1]

40 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,14 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,59 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 4,48 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 9,79$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 9,79$ Hz, 1H), 4,12 (t, $J = 7,53$ Hz, 2H), 2,72 (t, $J = 6,78$ Hz, 2H), 2,69-2,56 (m, 3H), 2,50 (d, $J = 6,27$ Hz, 2H), 2,31-2,13 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,18 (d, $J = 7,03$ Hz, 6H).

Realización 106

1-(metilsulfonyl)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona



Etapa 1

1-(metilsulfonil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

- 5 Se disolvió 2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de terc-butilo 106a (12,0 g, 43,75 mmol) en 50 mL de DCM, se añadió ácido trifluoroacético (22,5 g, 197,3 mmol), agitando durante 16 h a t.a. La disolución de reacción se concentró a presión reducida para obtener un aceite negro. Se añadieron 25 mL de DCM, TEA (7,86 g, 77,72 mmol), se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,67 g, 23,32 mmol) a 0 °C, se añadieron 50 mL de agua, la mezcla se extrajo con DCM (80 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (80 mL x 2),
- 10 disolución saturada de cloruro de sodio (80 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 1-(metilsulfonil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona 106b (4,2 g, sólido amarillo), rendimiento: 77,1 %.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,68-7,62 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,33 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 8,03 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H).

Etapa 2

1'-(2,2-dietoxi)-1-(metilsulfonil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

- 20 Se disolvió 1-(metilsulfonil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona 106b (3,6 g, 14,27 mmol) en 20 mL de DMF, se añadió 2-bromo-1,1-dietoxil-etano (3,37 g, 17,12 mmol), carbonato de cesio (9,30 g, 28,54 mmol), yoduro de potasio (0,24 g, 1,43 mmol), agitando durante 16 h a 90 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 100 mL de agua, se extrajo con EA (100 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL x 2), disolución saturada de cloruro de sodio (200 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema de elución C para obtener 1'-(2,2-dietoxi)-1-(metilsulfonil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona 106c (4,2 g, aceite amarillo), rendimiento: 75,89 %.
- 25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,62 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,31 (d, *J* = 8,03 Hz, 2H), 4,33 (d, *J* = 8,03 Hz, 2H), 4,18 (d, *J* = 8,03 Hz, 2H), 3,80-3,60 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,16 (t, *J* = 8,03 Hz, 6H).

Etapa 3

5 2-(1-(metilsulfonyl)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1'-il)acetaldehído

Se disolvió 1'-(2,2-dietoxi)-1-(metilsulfonyl)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **106c** (4,2 g, 11,4 mmol) en 20 mL de DCM y 8 mL de H₂O, se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (31,0 g, 271,9 mmol) a 0 °C, agitando durante 2 h a t.a. Se añadió carbonato de sodio para ajustar el pH a 9, la mezcla se extrajo con DCM (80 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (80 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (80 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto 2-(1-(metilsulfonyl)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1'-il)acetaldehído **106d** (3,2 g, sólido amarillo).

Etapa 4

1'-(metilsulfonyl)-1'-((1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

15 Se disolvió 2-(1-(metilsulfonyl)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1'-il)acetaldehído **106d** (3,1 g, 10,53 mmol) en 25 mL de etanol, se añadió 2-hidroxiciclopentano-2-enona (1,24 g, 12,64 mmol), acetato de amonio (4,06 g, 52,65 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 8 h a 80 °C. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 100 mL de disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, se extrajo con EA (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema de elución C para obtener 1-(metilsulfonyl)-1'-((1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **106e** (420 mg, sólido amarillo), rendimiento: 8,57 %.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,62 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 8,03 Hz, 2H), 4,18 (d, *J* = 8,03 Hz, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,68-2,58 (m, 3H), 2,48-2,39 (m, 2H).

Etapa 5

1-(metilsulfonyl)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona

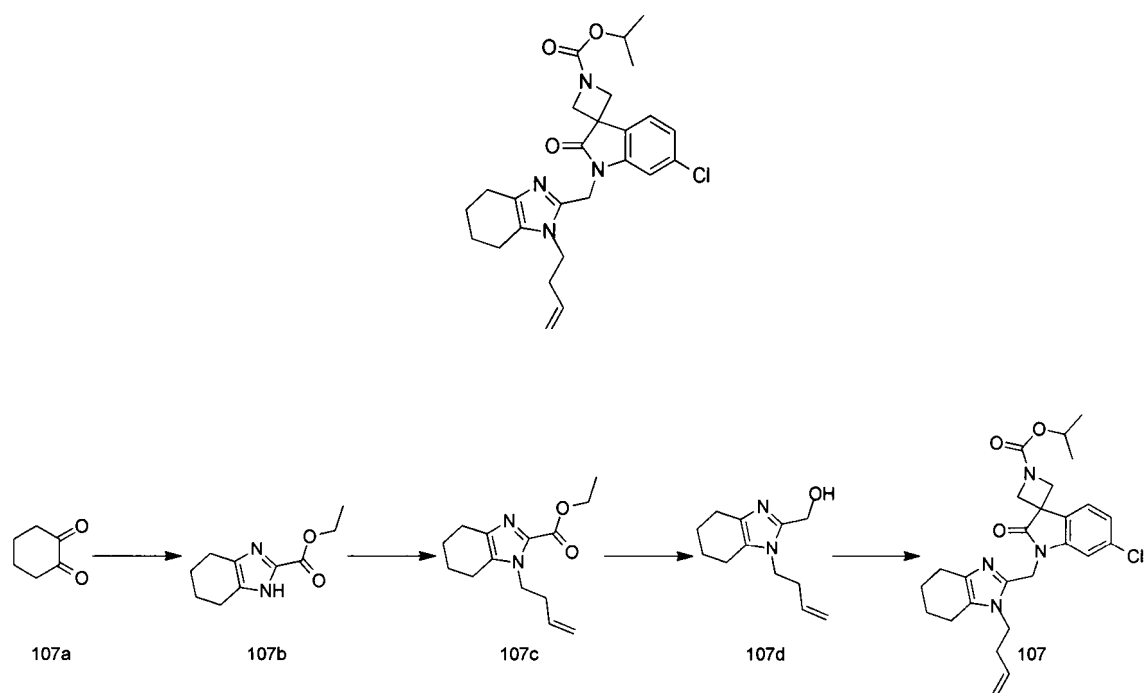
30 Se disolvió 1-(metilsulfonyl)-1'-((1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **106e** (0,2 g, 0,54 mmol) en 5 mL de DMF, se añadió 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (0,12 g, 0,64 mmol), carbonato de cesio (0,35 g, 1,07 mmol) y yoduro de potasio (8,9 mg, 0,05 mmol), agitando durante 8 h a 90 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de agua, se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1-(metilsulfonyl)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona **106** (42 mg, sólido blanco), rendimiento: 15,56 %.

EM m/z (ESI): 483,2 [M+1]

40 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,75-7,69 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 5,00 (br. s., 2H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 2H), 4,18-4,08 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,54-2,44 (m, 2H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H).

Realización 107

45 1'-((1-(but-3-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6'-cloro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



Etapa 1

5 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilato de etilo

Se disolvió ciclohexano-1,2-diona 107a (200,00 g, 1,78 mol) y formiato de formilmetilo en 2,00 L de etanol, se añadió acetato de amonio (687,5 g, 3,57 mol), agitando durante 12 h a 90 °C. La disolución de reacción se filtró y se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilato de etilo 107b (48,00 g, sólido blanco), rendimiento: 13,61 %.

RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,65-2,55 (m., 4H), 1,84-1,73 (m, 4H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2

1-(but-3-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilato de etilo

15 Se disolvió 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilato de etilo 107b (1,00 g, 5,15 mmol) en 8 mL de DMF anhidro, se añadió secuencialmente 4-bromobutil-1-eno (1,06 g, 7,85 mmol), carbonato de cesio (3,36 g, 10,30 mmol), yoduro de potasio (85,49 mg, 515,00 μmol), agitando durante 2 h a 90 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 100 mL de EA, se lavó secuencialmente con agua (100 mL × 2) y disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1-(but-3-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilato de etilo 107c (1,2 g, aceite amarillo).

Etapa 3

(1-(but-3-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol

25 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (596,57 mg, 15,72 mmol) en 10 mL de THF anhidro, se añadió lentamente gota a gota 1-(but-3-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxilato de etilo 107c (1,30 g, 5,24 mmol) en 10 mL de THF en estado de baño de hielo y, durante el periodo de adición, la temperatura de la disolución de reacción no fue superior a 5 °C. Después de agitar durante 1 h a t.a., se añadió agua de hielo para enfriar rápidamente la reacción en estado de baño de hielo, la disolución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener (1-(but-3-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol 107d (450 mg, sólido blanco).

30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 5,90-5,65 (m, 1H), 4,99-5,30 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,89-4,06 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 6H), 1,83-1,82 (m, 4H).

Etapa 4

1'-((1-(but-3-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6'-cloro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-

carboxilato de isopropilo

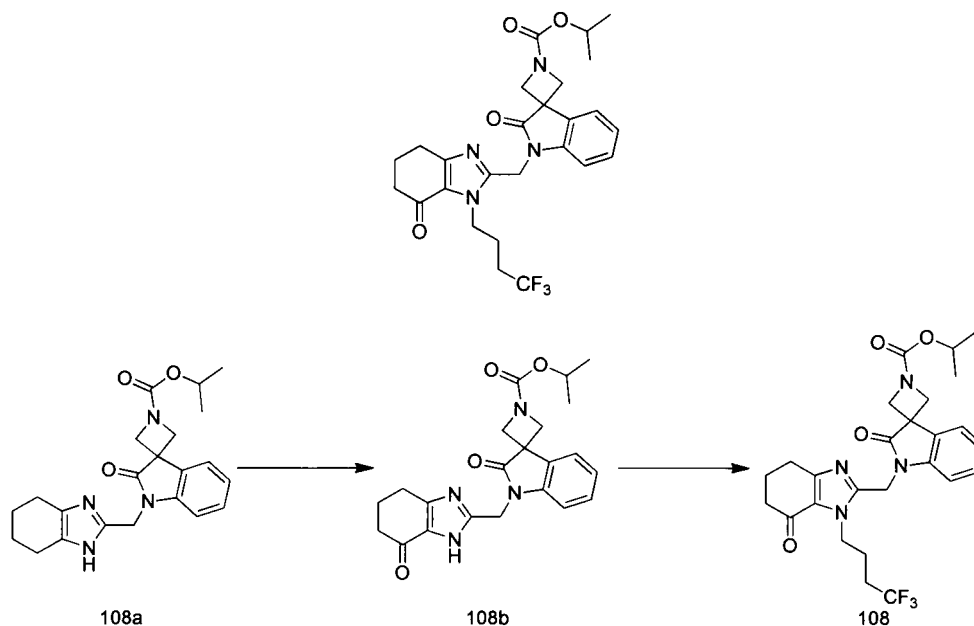
Se disolvió (1-(but-3-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol **107d** (100,00 mg, 0,48 mmol) en 5 mL de THF anhidro, se añadió secuencialmente 6'-cloro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo (171,45 mg, 0,58 mmol) y trifetilfosfina (152,58 mg, 0,58 mmol), a continuación se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (117,63 mg, 0,58 mmol) en estado de baño de hielo. Después de agitar durante 16 h a t.a., la disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 30 mL de agua, se extrajo con EA (30 mL x 2), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (30 mL x 3), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1'-((1-(but-3-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6'-cloro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **107** (30 mg, sólido blanco), rendimiento: 12,81 %.

EM m/z (ESI): 483,3 [M+1]

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,85-5,73 (m, 2H), 5,12-5,02 (m, 3H), 4,37-4,26 (m, 3H), 4,22-4,12 (m, 3H), 4,09-3,96 (m, 3H), 2,61-2,47 (m, 2H), 2,43-2,30 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 4H), 1,30 (d, *J* = 6,27 Hz, 6H).

Realización 108

2'-oxo-1'-((7-oxo-1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



Etapa 1

2'-oxo-1'-((7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]azetidina-2-il)metil)espiro[imidazol-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió 2'-oxo-1'-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]azetidina-2-il)metil)espiro[imidazol-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **108a** (1,00 g, 2,54 mmol) en 20 mL de ácido acético y 20 mL de agua, se añadió nitrato cérico de amonio (8,34 g, 15,21 mmol), agitando durante 2 h a t.a. Se añadieron 30 mL de agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con EA (30 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (30 mL x 3), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 2'-oxo-1'-((7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]azetidina-2-il)metil)espiro[imidazol-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **108b** (300 mg, sólido amarillo), rendimiento: 28,92 %.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,03 (br. s., 1H), 5,14-4,85 (m, 3H), 4,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,18-4,12 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,52 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,28-1,26 (m, 6H).

Etapa 2

2'-oxo-1'-((7-oxo-1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

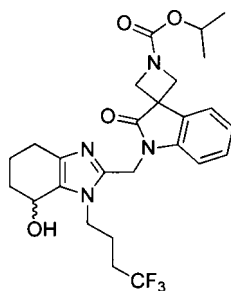
Se disolvió 2'-oxo-1'-((7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]azetidina-2-il)metil)espiro[imidazol-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 108b (298,17 mg, 0,73 mmol) y 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (139,42 mg, 0,73 mmol) en 20 mL de DMF anhidro, se añadió carbonato de cesio (475,70 mg, 1,46 mmol), agitando durante 4 h a 80 °C. Se añadieron 30 mL de agua, la mezcla se extrajo con EA (30 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (30 ml x 3), disolución saturada de cloruro de sodio (30 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 2'-oxo-1'-((7-oxo-1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo **108** (60 mg, sólido blanco), rendimiento: 28,92 %.

EM m/z (ESI): 541,2 [M+23]

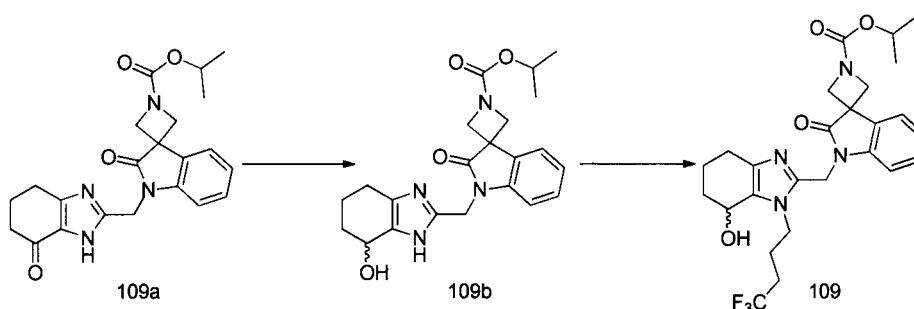
RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,65 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,95-4,94 (m, 1H), 4,46 (t, J₂ = 7,8 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,30-2,29 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

Realización 109

1'-((7-hidroxi-1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo



20



Etapa 1

1'-((7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió 2'-oxo-1'-((7-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]azetidina-2-il)metil)espiro[imidazol-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 109a (600 mg, 1,47 mmol) en 10 mL de metanol, se añadió borohidruro de sodio (166,83 mg, 4,41 mmol), agitando durante 12 h a t.a. Se añadieron 50 mL de agua, la mezcla se extrajo con DCM (50 mL x 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 mL x 3), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 1'-((7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 109b (360 mg, sólido amarillo).

30

Etapa 2

1'-((7-hidroxi-1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-

indolina]-1-carboxilato de isopropilo

Se disolvió

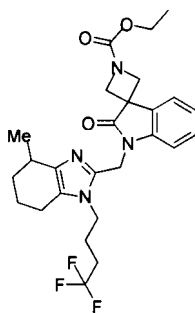
5 1'-((7-hidroxi-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo 109b (360 mg, 0,877 mmol) y 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (335,01 mg, 1,75 mmol) en 10 mL de DMF anhidro, se añadió carbonato de cesio (571,51 mg, 1,75 mmol), agitando durante 2 h a 80 °C. Se añadieron 50 mL de agua, la mezcla se extrajo con EA (50 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (50 ml × 3), disolución saturada de cloruro de sodio (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se separaron un par de enantiómeros 109 mediante CFS, 1'-((7-hidroxi-1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo (10 mg, sólido blanco), rendimiento: 28,92 % y (12 mg, sólido blanco), rendimiento: 28,92 %, respectivamente.

EM m/z (ESI): 521,3 [M+1]

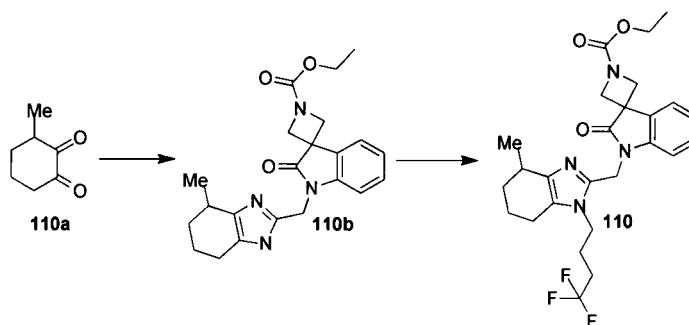
15 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,65 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,95-4,94 (m, 1H), 4,46 (t, J₂ = 7,8 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,30-2,29 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

Realización 110

Etil 1'-((4-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo



20



Etapla 1

1'-((7-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

25 Se disolvió 3-metilciclohexa-1,2-diona 110a (0,52 g, 4,16 mmol) en 30 mL de etanol, se añadió 2'-oxo-1'-(2-etoxi)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo (1,2 g, 4,16 mmol) y acetato de amonio (1,6 g, 20,8 mmol), agitando durante 8 h a 80 °C. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron 100 mL de disolución acuosa saturada de carbonato de sodio, se extrajo con EA (100 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (100 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (100 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con el sistema eluyente C para obtener 1'-((7-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo 110b (1,1 g, sólido amarillo), rendimiento: 67,70 %.

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 7,37-7,25 (m, 2H), 7,20-7,11 (m, 1H), 4,97-4,84 (m, 2H), 4,41 (dd, *J* = 3,01, 8,28 Hz, 2H), 4,20 (q, *J* = 7,19 Hz, 2H), 4,15-4,10 (m, 2H), 2,49 (t, *J* = 5,40 Hz, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,73-1,57 (m, 1H), 1,42-1,25 (m, 5H), 1,20 (d, *J* = 7,03 Hz, 3H).

Etapa 2

5 1'-((4-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo

Se disolvió

10 1'-((7-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo 110b (0,2 g, 0,51 mmol) en 10 mL de DMF, se añadió 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (0,11 g, 0,56 mmol), carbonato de cesio (0,33 g, 1,01 mmol), agitando durante 1 h a 80 °C. La disolución de reacción se enfrió a t.a., se añadieron 30 mL de agua, se extrajo con EA (20 mL × 3), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con agua (20 mL × 2), disolución saturada de cloruro de sodio (20 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, el filtrado se concentró a presión reducida, se usó CLAR preparativa para purificar y se obtuvo el producto deseado 1'-((4-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo 110 (100 mg, sólido blanco), rendimiento: 38,3 %.

EM m/z (ESI): 505,5 [M+1]

20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (d, *J* = 7,28 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 5,02 (d, *J* = 14,56 Hz, 2H), 4,37 (d, *J* = 7,78 Hz, 2H), 4,20 (q, *J* = 7,03 Hz, 4H), 4,04 (t, *J* = 7,91 Hz, 2H), 2,66-2,79 (m, 1H), 2,46-2,58 (m, 2H), 2,25 (dd, *J* = 10,67, 16,44 Hz, 2H), 1,90-2,02 (m, 2H), 1,68-1,87 (m, 3H), 1,38-1,48 (m, 1H), 1,31 (t, *J* = 7,03 Hz, 3H), 1,17-1,26 (m, 3H).

Experimento 1: evaluación *in vitro*

Ensayo de ECP de cepa larga de VRS

Objetivo experimental:

25 Detectar los valores de CE₅₀ y CC₅₀ de compuestos anti-virus del tracto respiratorio VRS mediante el ensayo del efecto citopático.

Materiales experimentales:

Líneas celulares: Hep2

Cepa de virus: virus del tracto respiratorio VRS (cepa larga A)

30 Medio de cultivo celular (DMEM/F12, Gibco n.º 11330, añadir 10 % de suero Gibco n.º 16140 y 1 % de penicilina-estreptomicina (penicilina 5000 UI/mL, estreptomicina 10 mg/mL), Gibco n.º 15140)

Tripsina (Gibco n.º 12605010)

PBS (Thermo n.º SH30264.01)

Azul de tripano (Cat. Invitrogen n.º 15250061)

CCK-8 (Dojindo n.º CK04-20)

35 Incubadora de CO₂, Thermo 240 I

Multidrop, Thermo

Ensamblador de placas POD 810, Labcyte

Contador de células portátil automatizado Scepter, Millipore

Espectrofotómetro de microplacas, Molecular Device.

40 Procedimiento y método experimental:

A) Vacunación de células (células Hep2)

1) absorber el medio de cultivo del cultivo celular, lavar con 10 mL de PBS;

2) añadir tripsina precalentada a un matraz limpio, girar el matraz para que quede cubierto uniformemente de tripsina. Y, a continuación, aspirarlo y colocarlo en la incubadora de CO₂ al 5 % y 37 °C para digerir;

3) se usaron 10~15 mL de medio de cultivo para suspender las células cada T150, absorber 0,1 mL y a continuación diluirlo 2 veces contadas mediante disolución de azul de tripano;

4) diluir las células a 5×10^4 /mL con el medio de cultivo, las células diluidas se añadieron a una placa Coming 384 (Cat. 3701) (30 μ L/pocillo, 1500 células/pocillo) con un separador de líquidos automático (Scientific Thermo). La placa de células se centrifugó (300 rpm) para hacer las células adherentes a la pared, se colocó en una incubadora de CO₂ al 5 % y 37 °C durante la noche.

B) Toma de muestras de compuesto

1) El compuesto en 100 % de DMSO se sometió a una dilución semilogarítmica, a continuación se añadió a la placa de células con un manipulador de líquidos Echo. Garantizar que la concentración final de DMSO sea 1 %.

CE ₅₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
50-0,07 μ M (dilución semilogarítmica de 8 puntos)	100-0,14 μ M (dilución semilogarítmica de 8 puntos)

2) Pocillo de control de células: no se añadió ningún compuesto ni virus; pocillo de control de virus: no se añadió ningún compuesto.

c) Inoculación de virus:

diluir los virus VRS a 100 DICT50/30 μ L con medio cultivado con células a 4 °C y a continuación añadir los virus diluidos a una placa de células (30 μ L/pocillo) con un distribuidor automático de líquidos Multidrop® y a continuación colocar en una incubadora de cultivos de CO₂ al 5 % y 37 °C durante 5 días.

d) Detección de citopatía:

1) después de 5 días, observar el cambio patológico en cada pocillo. En condiciones normales, no hay cambio patológico en el pocillo de control de células y hay un cambio patológico completo en el pocillo de control de virus;

2) añadir CCK-8 (Dojindo-CK04-20, 6 μ L/pocillo) a una placa de 384 pocillos con el

distribuidor automático de líquidos Multidrop®;

3) colocar la placa en una incubadora de CO₂ al 5 % y 37 °C durante 3~4 h, leer el valor de absorbancia con el dispositivo SPECTRA max 340PC_Molecular device a 450 nm y 630 nm;

4) análisis de datos.

Los resultados del experimento se presentan en la Tabla 1:

Tabla 1 Resultados experimentales de CE₅₀/CC₅₀ del ensayo de ECP

Muestra de ensayo (Compuesto obtenido a partir de la realización)	CE ₅₀ /CC ₅₀ (μ M) del ensayo de ECP	
	CE50	CC50
BMS433771	A	> 100
Realización 62	A	> 100
Realización 63	A	> 100
Realización 64	A	> 100
Realización 65	A	> 100
Realización 66	A	> 100
Realización 67	B	> 100
Embodiment68	B	> 100
Realización 69	A	> 100

ES 2 757 570 T3

(continuación)

Muestra de ensayo (Compuesto obtenido a partir de la realización)	CE ₅₀ /CC ₅₀ (µM) del ensayo de ECP	
	CE50	CC50
Realización 70	A	> 100
Realización 71	B	> 100
Realización 72	A	> 100
Realización 73	A	> 100
Realización 74	A	> 100
Realización 75	A	> 100
Realización 76	A	> 100
Realización 77	A	> 100
Realización 78	A	> 100
Realización 79	A	> 100
Realización 80	A	> 100
Realización 81	A	> 100
Realización 82	A	> 100
Realización 83	A	> 100
Realización 84	A	> 100
Realización 85	A	> 100
Realización 86	A	> 100
Realización 87	A	> 100
Realización 88	A	> 100
Realización 89	A	> 100
Realización 90	A	> 100
Realización 91	A	> 100
Realización 92	A	> 100
Realización 93	A	> 100
Realización 94	A	> 100
Realización 95	A	> 100
Realización 96	A	> 100
Realización 97	A	> 100
Realización 98	A	> 100
Realización 99	A	> 100
Realización 100	A	> 100
Realización 101	-	> 100

ES 2 757 570 T3

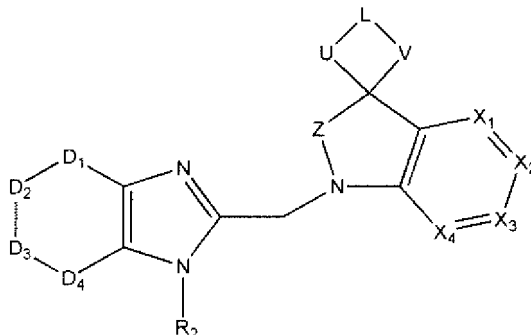
Realización 102	A	> 100
Realización 103	A	> 100
Realización 104	A	> 100
Realización 105	A	> 100
Realización 106	A	> 100
Realización 107	A	> 100
Realización 108	B	> 100
Realización 109	B	> 100
Realización 110	B	> 100

Nota: CE₅₀ muestra la actividad *in vitro* de la molécula anti-virus respiratorio. Según el grado de actividad, se dividen dos intervalos: A (CE₅₀ < 0,1 µM); B (0,1 µM < CE₅₀ < 1 µM). El valor numérico de CC₅₀ indica el grado de toxicidad de la molécula *in vitro*.

Conclusión: en comparación con BMS433771, la actividad y toxicidad *in vitro* del compuesto de la presente invención son similares o incluso mejores.

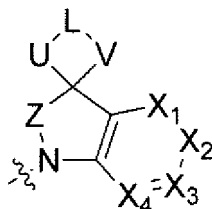
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (XI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

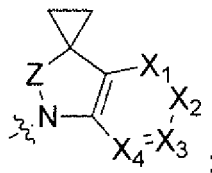


(XI),

5 en donde la unidad estructural



se puede sustituir por



cada uno de X₁, X₂, X₃, X₄ representa independientemente N o CH opcionalmente sustituido;

10 R₂ se selecciona entre un alquilo C₁₋₆ o un alquenilo C₂₋₆ que está opcionalmente sustituido por 0~3 halógenos, NH₂, CN u OR₄, uno de -C(=O)-, -S(=O)- o -S(=O)₂- está opcionalmente insertado en la cadena carbonada; R₄ es H;

Z representa NH, (R₅)_t(CH₂)_q o (CH₂)_q(R₅)_t opcionalmente sustituido, R₅ se selecciona entre C=O, C=S, S(=O), S(=O)₂, O S, t es 0 o 1, q es 0, 1, 2 o 3, t y q no son 0 al mismo tiempo;

15 cada uno de U o V representa independientemente (NH)_{r1}(R₆)_{r2}(CH₂)_{r3}, (R₆)_{r2}(NH)_{r1}(CH₂)_{r3}, (CH₂)_{r3}(NH)_{r1}(R₆)_{r2}, (NH)_{r1}(CH₂)_{r3}(R₆)_{r2}, (R₆)(CH₂)_{r3}(NH)_{r1} o (CH₂)_{r3}(R₆)_{r2}(NH)_{r1} opcionalmente sustituido, R₆ se selecciona entre C=O, C=S, S(=O), S(=O)₂, O S, cada uno de r₁, r₃ se selecciona independientemente entre 0, 1, 2 o 3, r₂ es 0 o 1, que r₁, r₂ y r₃ sean 0 simultáneamente significa que U o V representa un enlace sencillo solo para la conexión, y U y V no son enlaces sencillos al mismo tiempo;

20 L representa O, S, S=O, S(=O)₂ o NH opcionalmente sustituido;

el sustituyente en L se selecciona del grupo que consiste en -C(=O)Oalquilo C₁₋₆, -C(=O)alquilo C₁₋₆, -S(=O)₂alquilo C₁₋₆,

-S(=O)₂cicloalquilo C₃₋₆, -C(=O)cicloalquilo C₃₋₅, -C(=O)Ocicloalquilo C₃₋₆ y -CHO que no está sustituido o está sustituido por un halógeno o un hidroxilo o un amino;

25 el sustituyente en Z, U, V, X₁, X₂, X₃, X₄ se selecciona entre un halógeno, CN, =O, =S, OH, SH, NH₂, PH₂;

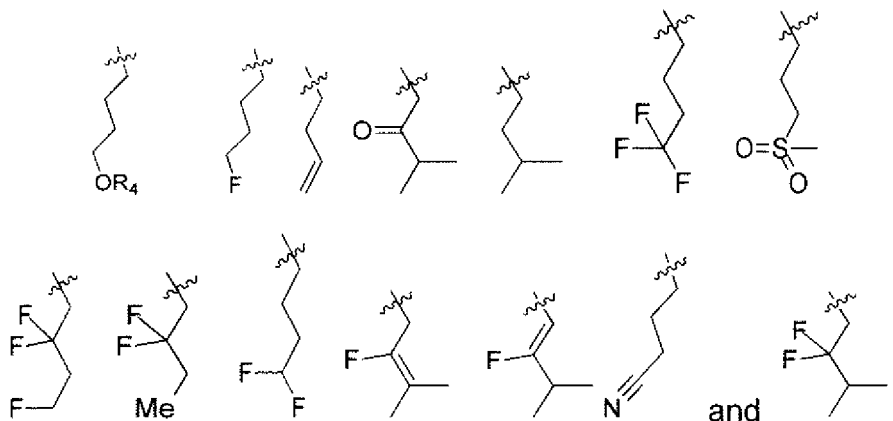
opcionalmente, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo contiene uno o más de uno centros quirales;

uno de D_{1-4} se selecciona entre un enlace sencillo o $-C(R_{d1})(R_{d2})-$, otro se selecciona entre $-C(R_{d1})(R_{d2})-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ o $-S(=O)_2-$, los dos restantes se seleccionan entre $-C(R_{d1})(R_{d2})-$;

5 cada uno de R_{d1} , R_{d2} se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , NH_2 , CH_3 , CH_2NH_2 o $CH(NH_2)_2$.

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde

R_2 se selecciona entre



10 R_4 es H.

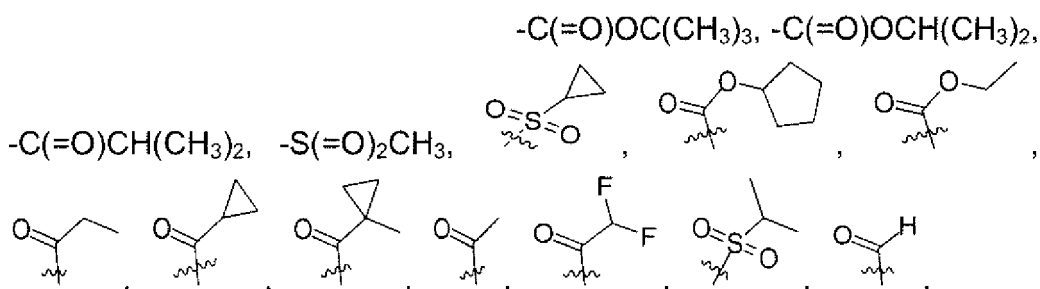
3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde Z representa $C=O$, $C=S$ o CH_2 opcionalmente sustituido.

4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en donde cada uno de U, V representa independientemente $C=O$, CH_2 , $(CH_2)_2$, $O(CH_2)_2$, $(CH_2)_2O$, $NH(C=O)$, $(C=O)NH$ opcionalmente sustituido.

15

5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde

el sustituyente en L se selecciona entre



20 6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que se selecciona entre

62) Isopropil

1'-((1-(4-hidroxi-butil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

64) Isopropil

25

1'-((1-(4,4-difluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

65) Isopropil

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

66) Isopropil

5 2'-oxo-1'-((1-(2,2,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

67) Isopropil

1'-((1-(2,2-difluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

68) Isopropil

10 1'-((1-(3-metil-2-oxobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

69) Isopropil

1'-((1-(2,2-difluoro-3-metilbutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

15 70) (Z)-Isopropil

1'-((1-(2-fluoro-3-metilbut-1-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de (Z)-isopropilo;

71) Isopropil

20 1'-((1-(2-fluoro-3-metilbut-2-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

72) Etil

1'-((1-isopentil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo;

73) Etil

25 1'-((1-(3-fluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo;

74) Etil

1'-((1-(3-cianopropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo;

30 75) Etil

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo;

76) Etil

35 1'-((1-(3-(metilsulfonyl)propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo;

77) Ciclopentil

1'-((1-(3-hidroxiutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de ciclopentilo;

78) Isopropil

40 5'-bromo-1'-((1-(4-hidroxiutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

79) Isopropil

5'-bromo-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-

indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

80) Isopropil

5'-cloro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

5 81) Isopropil

6'-cloro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

82) Isopropil

10 6'-fluoro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

83) Etil

6'-fluoro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo;

84)

15 1-(ciclopropanocarbonil)-6'-fluoro-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

85) Isopropil

4'-cloro-1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

20 86) Isopropil

4'-cloro-2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

87) Etil

25 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de etilo;

88) Isopropil

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1',2'-dihidroespiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-1-carboxilato de isopropilo;

30 89) 1-(ciclopropanocarbonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-2'(1'H)-ona;

90) 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carbaldehído;

91) 1-(1-metilciclopropanocarbonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-pirrolo[2,3-c]piridina]-2'-ona;

35 92) 1-acetil-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

93) 1-(ciclopropanocarbonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

40 94) 1-propionil-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

95) 1-isobutil-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

96) 1-(2,2-difluoroacetil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

97)

1-(metilsulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

5 98) 1-(ciclopropilsulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

99) 1-(isopropilsulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

100) Isopropil

10 1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

101) Etil

1'-((4,5-dietil-1-(4-hidroxibutil)-1H-imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo;

102) 2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

15 103) 1'-((1-(4-hidroxibutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

104) Etil

2'-oxo-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo;

20 105) 1-isobutil-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

106) 1-(metilsulfonil)-1'-((1-(4,4,4-trifluorobutil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-2'-ona;

25 107) 1'-((1-(but-3-en-1-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-6'-cloro-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

108) 2'-oxo-1'-((7-oxo-1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

109) 1'-((7-hidroxi-1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de isopropilo;

30 110) Etil

1'-((4-metil-1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2'-oxoespiro[azetidina-3,3'-indolina]-1-carboxilato de etilo.

7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que es

63) 1'-((1-(4-hidroxibutil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)espiro[ciclopropano-1,3'-indolina]-2'-ona.

35 8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso en el tratamiento de infección por virus respiratorio sincitial.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 10. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 9 para uso en el tratamiento de infección por virus respiratorio sincitial.