



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 854**

51 Int. Cl.:

A61K 31/404 (2006.01)	A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)	A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)	A61K 31/541 (2006.01)
C07D 209/40 (2006.01)	C07D 405/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)	C07D 409/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07820103 .5**

96 Fecha de presentación : **11.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2066318**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.06.2009**

54 Título: **Derivados de oxindol como agentes anticancerosos.**

30 Prioridad: **21.09.2006 US 846201 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.07.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.07.2010

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Chen, Li;**
Zhang, Jing;
Zhang, Zhuming y
Yang, Song

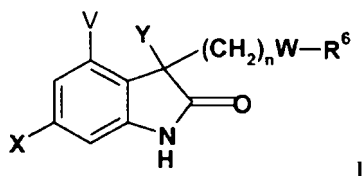
74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Derivados de oxindol como agentes anticancerosos.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I

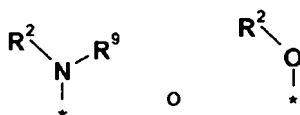


en que

X se escoge del grupo formado por hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, nitro, metilsulfonilo, sulfonamido y ciclopropilo,

V se elige entre hidrógeno o halógeno,

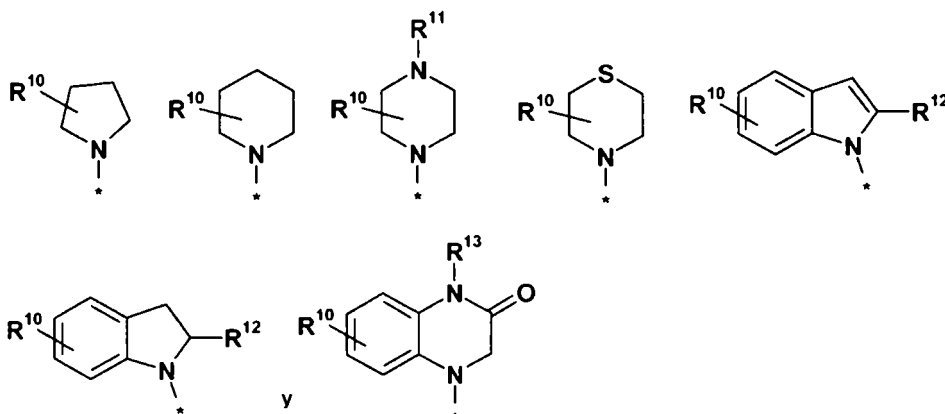
Y se elige entre



R² se escoge del grupo formado por alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, alqueno sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, R⁶ se escoge del grupo formado por arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido,

R⁹ se escoge del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido,

y en el caso de R² y R⁹ éstos se pueden unir independientemente para formar una estructura cíclica elegida entre heteroarilo o heterociclo sustituidos o sin sustituir, los cuales están escogidos del grupo formado por



donde

R¹⁰ se escoge del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alqueno inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, aminocarbonilo, carboxilo, NO₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, alquilcarbonilo inferior, alquilcarbonilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, alquilcarbonilo inferior-NH, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoyl-alcoxi inferior, hidroxialcoxi inferior, NH₂-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, aminosulfonilo sustituido con mono- o dialquilo inferior y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, NH₂, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂,

R^{11} se escoge del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alqueno inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF_3 , NH_2 , N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, alquilcarbonilo inferior, alquilcarboniloxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoyl-alcoxi inferior, hidroxialcoxi inferior, NH_2 -alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, aminosulfonilo sustituido con mono- o dialquilo inferior y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, NH_2 , N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂, N(H, alquilo inferior)-carbonilo, N(alquilo inferior)₂-carbonilo,

R^{12} se escoge del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, aminocarbonilo, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, alquilcarbonilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, fluoro-alquilo inferior, N(H, alquilo inferior)-carbonilo, N(alquilo inferior)₂-carbonilo, aminosulfonilo sustituido con mono- o dialquilo inferior y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, NH_2 , N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂,

R^{13} se escoge del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alqueno inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), hidroxilo, CN, NH_2 , N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilcarboniloxi inferior, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoyl-alcoxi inferior, hidroxialcoxi inferior, NH_2 -alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, NH_2 , N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂, N(H, alquilo inferior)-carbonilo, N(alquilo inferior)₂-carbonilo,

W es O, N o un enlace simple,

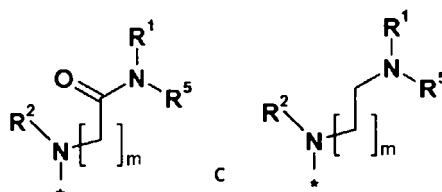
n es 1-3,

y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que el compuesto de la fórmula I no sea O-bencil-3-bencil-dioxindol.

La p53 es una proteína supresora de tumores que juega un papel primordial en la protección contra el desarrollo del cáncer. Preserva la integridad celular y evita la propagación de clones celulares permanentemente dañados, induciendo la detención del crecimiento o la apoptosis. A nivel molecular la p53 es un factor transcriptor capaz de activar un panel de genes implicados en la regulación del ciclo celular y de la apoptosis. La p53 es un potente inhibidor del ciclo celular que está fuertemente regulado por la MDM2 a nivel celular. La MDM2 y la p53 forman un bucle de control retroalimentado. La MDM2 puede fijar p53 e inhibir su capacidad de transactivar genes regulados por p53. Asimismo, la MDM2 interviene en la degradación de p53 dependiente de ubiquitina. La p53 puede activar la expresión del gen MDM2, aumentando así el nivel celular de la proteína MDM2. Este bucle de control retroalimentado asegura que tanto la MDM2 como la p53 se mantengan a un bajo nivel en las células de proliferación normal. La MDM2 también es un cofactor de la E2F, que tiene un papel principal en la regulación del ciclo celular.

La relación de MDM2 a p53 (E2F) se desregula en muchos cánceres. Se ha demostrado que los defectos moleculares que a menudo se producen en el locus p16INK4/p19ARF, por ejemplo, afectan a la degradación proteica por MDM2. La inhibición de la interacción MDM2-p53 en células tumorales con p53 de tipo natural debería causar acumulación de p53, parada del ciclo celular y/o apoptosis. Por lo tanto los antagonistas de MDM2 pueden ofrecer un nuevo enfoque para la terapia del cáncer, bien como agentes simples o combinados con un amplio espectro de otras terapias antitumorales. La viabilidad de esta estrategia ha sido demostrada por el uso de distintas herramientas moleculares para inhibir la interacción MDM2-p53 (p.ej. anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, péptidos). La MDM2 se une también a la E2F mediante una región fijadora conservada como p53 y activa la transcripción de ciclina A dependiente de E2F, lo cual sugiere que los antagonistas de MDM2 podrían tener efectos en las células mutantes p53.

Se prefieren los compuestos en que Y es



R^1 y R^5 se escogen independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, alquino inferior, alquino inferior sustituido, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido,

ES 2 342 854 T3

y en el caso de R^1 y R^5 éstos se pueden unir independientemente para formar una estructura cíclica elegida entre heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, o heterociclo sustituido o sin sustituir,

R^2 se elige entre alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo o cicloalquilo sustituido,

R^6 es un fenilo sustituido con halógeno en posición meta,

X es Cl o Br,

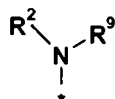
V es hidrógeno,

W es un enlace,

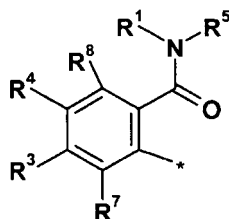
n es 1 y

m es 1-3.

También se prefieren los compuestos en que Y es



R^2 es



R^1 y R^5 se escogen independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, alquinilo inferior, alquinilo inferior sustituido, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido,

y en el caso de R^1 y R^5 éstos se pueden unir independientemente para formar una estructura cíclica elegida entre heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, o heterociclo sustituido o sin sustituir,

R^3 , R^4 , R^7 y R^8 se escogen del grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior y cicloalquilo,

R^9 es hidrógeno,

R^6 es un fenilo sustituido con halógeno en posición meta,

X es Cl o Br,

V es hidrógeno,

W es un enlace,

n es 1 y

m es 1-3.

ES 2 342 854 T3

Además se prefieren los compuestos inmediatamente anteriores en que

$R^7 = H$,

$R^8 = H$,

R^3 se elige entre halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, y

R^4 se elige entre hidrógeno, halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior.

Se prefieren especialmente los compuestos de la fórmula

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-isopropoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2,6-difluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-fluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2,4-difluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-etil-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-isopropoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3,4-difluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-hidroximetil-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-difluorometoxi-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-difluorometoxi-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-3-(3-acetil-fenilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-fenilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-metoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-3-ilamino]-benzonitrilo,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-cloro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-3-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(5-fluoro-2-metil-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-trifluorometil-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-fluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-fluoro-2-metil-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-cloro-3-metil-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3,4,5-trifluoro-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-cloro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-hidroxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

ES 2 342 854 T3

- rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-metoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona,
5 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclobutilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona,
10 *rac*-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-3-il]-piperidin-3-carboxilamida,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
15 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(1R)-hidroximetil-2,2-dimetil-propilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-4-carboxilamida,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
20 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
25 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-tiomorfolin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclopropilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
30 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-hidroxi-ciclohexilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
35 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-(2S)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoato de terc-butilo,
ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino}-acético,
40 *rac*-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-5-bromo-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona,
45 *rac*-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-5-bromo-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
50 *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-acetato de etilo,
ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-acético,
rac-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
55 *rac*-1-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-acetil)-1,3-diisopropilurea,
60 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{ciclohexil-[2-oxo-2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etil]-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{ciclohexil-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
65 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclohexil-{2-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

ES 2 342 854 T3

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-(2-morfolin-4-iletíl)-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-ciclobutil-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-(1,1-dimetil-propil)-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-(2-dimetilamino-1-metil-etil)-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-piperidin-1-il-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-furan-2-ilmetil-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

ácido *rac*-(2R)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-metil-butírico,

rac-1-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino]-acetil)-piperidin-4-carboxilamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenil-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-([2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil]-fenil-amino)-1,3-dihidroindol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenil-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida,

rac-{(2S)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoil}-piperidin-4-carboxil-amida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(1S)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-3-metil-butilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(1S)-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-3-metil-butilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-(2S)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoil-(2-hidroxi-etil)-amida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(1S)-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-3-metil-butilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-ciclohexil-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-fenil-acetamida,

rac-N-terc-butil-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-ciclopropil-acetamida,

rac-(2S)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoato de metilo,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

ES 2 342 854 T3

- rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 5 *rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-ciclohexil-acetamida,
- rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-isopropil-acetamida,
- 10 *rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-ciclopentil-acetamida,
- rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-ciclopropil-acetamida,
- rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-fenil-acetamida,
- 15 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-({2-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-ciclobutil-acetamida,
- 20 *rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-acetamida,
- rac*-4-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-acetil)-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo,
- 25 *rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-piperidin-1-il-acetamida,
- rac*-(2S)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-fenilpropionamida,
- 30 *rac*-(2S)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-3-fenilpropionamida,
- rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-fenil-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 35 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-piperazin-1-il-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-3-(4-bencenosulfonil-piperazin-1-il)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 40 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico,
- ácido *rac*-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carboxílico,
- 45 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-3-[3-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 50 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 55 *rac*-1-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carbonil}-piperidin-4-carboxilamida,
- rac*-3-[3-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-il]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 60 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(morfolin-4-carbonil)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 65 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-piperidin-1-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

ES 2 342 854 T3

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-(4-{ 1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carbonil}-piperazin-1-il)-nicotino-nitrilo,

rac-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-[3-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-il]-1,3-dihidroindol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-carbonil]-piperidin-1-il}-1,3-dihidroindol-2-ona,

rac-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carboxil-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida,

rac-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carboxil-(2-morfolin-4-iletil)-amida,

rac-(1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carbonil)-amino)-acetato de etilo,

rac-1-{2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoil}-piperidin-4-carboxilamida,

rac-1-{3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoil}-piperidin-4-carboxilamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-(4-metil-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il})-amida,

rac-4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida,

rac-morfolin-4-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida,

rac-4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida,

rac-4-acetil-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclopropilmetil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{ciclohexil-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-1-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-acetil)-piperidin-4-carboxil-amida,

rac-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-(ciclohexil-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclohexil-{2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

ácido *rac*-4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-1-{4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoil}-piperidin-4-carboxil-amida,

ES 2 342 854 T3

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(4-metil-piperazine-1-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
5 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{5-cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-cloro-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
10 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(2-hidroxi-etil)-fenil-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-acetamida,
15 *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1-H-indol-3-il]-(3-metoxifenil)-amino]-acetato de etilo,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(2-etoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-difluoro-benzoico,
20 ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-dimetoxi-benzoico,
ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metoxil-benzoico,
25 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4,5-difluoro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4,5-dimetoxi-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-metoxi-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
30 *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-difluoro-N,N'-dimetil-benzamida,
rac-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-difluoro-N-metil-benzamida,
35 *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-difluoro-N-(2-morfolin-4-iletil)-benzamida,
rac-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-difluoro-N-(2-morfolin-4-il-propil)-benzamida,
40 *rac*-4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclobutil-benzamida,
rac-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carboxil-ciclobutilamida,
45 *rac*-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo,
rac-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxilato de etilo,
ácido *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxílico,
50 *rac*-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-(morfolin-4-carbonil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona,
rac-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2'-oxo-2,3,2',3'-tetra-hidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclobutilamida,
55 *rac*-2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona,
rac-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclobutilamida,
rac-2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6,6'-dicloro-3-(3-cloro-bencil)-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2'-ona,
60 ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-etinil-benzoico,
ácido *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico,
65 *rac*-3-[5-bromo-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-etinil-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

ES 2 342 854 T3

ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-iloxi]-3-isopropil-benzoico,
rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-etinil-fenil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
5 *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[2-isopropil-6-(morfolin-4-carbonil)-fenoxi]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6-isopropil-fenoxi]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
10 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-4-{4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-bencenosulfonilamino}-pi-
peridin-1-carboxilato de terc-butilo,
15 ácido *rac*-4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-iloxi]-benzoico,
rac-4-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoilamino}-piperidin-
1-carboxilato de terc-butilo,
20 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenoxi]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-cloro-fenoxi]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
25 *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-piperidin-4-il-benzamida,
rac-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-
benzamida,
30 *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino]-acetamida,
rac-3-[(2-amino-etil)-isopropil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-N-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-metanosulfonami-
35 da,
rac-N-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-acetamida,
rac-3-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-1,1-dimetilurea,
40 *rac*-4-acetil-piperazin-1-carboxil-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-ami-
no]-etil)-amida,
rac-morfolin-4-carboxil-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-
45 amida,
rac-ciclobutanocarboxil-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-
amida,
50 *rac*-1-acetil-piperidin-4-carboxil-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-ami-
no]-etil)-amida,
rac-N-(2-acetilamino-etil)-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metoxibenza-
55 mida,
rac-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-4-metoxi-
benzamida,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-metoxi-2-(morfoline-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
60 *rac*-N-(2-acetilamino-etil)-2,4-dicloro-6-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-ben-
zamida,
rac-2,4-dicloro-6-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-
65 benzamida,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3,5-dicloro-2-(morfoline-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

ES 2 342 854 T3

- rac*-3-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclohexil-benzamida,
- rac*-3-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclobutil-benzamida,
- 5 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{2-cloro-6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclohexil-3-metoxi-benzamida,
- 10 *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclobutil-3-metoxi-benzamida,
- rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-6-metoxi-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 15 *rac*-1-{2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-metoxi-benzofl}-piperidin-4-carboxilamida,
- rac*-1-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]- (3-cloro-fenil)-amino]-acetil}-piperidin-4-carboxilamida,
- 20 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-((3-cloro-fenil)-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-1-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]- (1-etilpropil)-amino]-acetil}-piperidin-4-carboxilamida,
- 25 *rac*-1-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acetil)-piperidin-4-carboxil-amida,
- 30 *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]- (1-etilpropil)-amino]-N-ciclobutil-acetamida,
- rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-({2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-isopropil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 35 *rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino}-N-ciclohexil-acetamida,
- rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]- (1-etilpropil)-amino]-acetato de etilo,
- rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino}-N-ciclobutil-acetamida,
- 40 *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]- (1-etilpropil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida,
- ácido *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]- (3-clorofenil)-amino]-acético,
- 45 *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino}-acetato de etilo,
- ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino}-acético,
- 50 ácido *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]- (1-etilpropil)-amino]-acético,
- rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-(morfolin-4-carbonil)-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2'-ona,
- rac*-2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2'-ona,
- 55 *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclobutilamida,
- rac*-2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona,
- 60 *rac*-2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona,
- rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-(morfolin-4-carbonil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona,
- rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6-etoxi-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 65 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[2-etoxi-6-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-etoxi-benzoico,

ES 2 342 854 T3

- ácido *rac*-5-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico,
 ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-5-metil-benzoico,
 5 ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3,5-dimetil-benzoico,
 ácido *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxílico,
 10 *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-4-il-amino]-N-ciclobutil-acetamida,
rac-4-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutilcarbamoílmethyl-amino]-piperidin-1-carboxil-dimetilamida,
 15 *rac*-2-[(1-acetil-piperidin-4-il)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amino]-N-ciclobutil-acetamida,
rac-4-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutilcarbamoílmethyl-amino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,
 20 *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6-isopropil-fenil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino]-N-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-acetamida,
 25 *rac*-N-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-acetamida,
rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino]-N-piperidin-4-il-acetamida,
rac-4-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-acetilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,
 30 *rac*-3-[2-[(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-metil]-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidroindol-2-ona,
rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 40 *rac*-3-[5-bromo-2-[(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-metil]-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-4-[4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-bencilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,
 45 *rac*-3-(5-bromo-2-ciclobutilaminometil-fenilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-3-(5-bromo-2-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 50 *rac*-3-(5-bromo-2-hidroximetil-fenilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida,
 55 *rac*-N-(2-[4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-bencilamino]-etil)-acetamida,
rac-3-[5-bromo-2-[(2,2-difluoro-etilamino)-metil]-fenil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 60 *rac*-3-[5-bromo-2-[(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-fenil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidroindol-2-ona,
rac-3-[5-bromo-2-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-fenil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 65 *rac*-N-(2-acetilamino-etil)-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzamida,

ES 2 342 854 T3

- rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(2,2-difluoro-etil)-benzamida,
- rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-benzamida,
- rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida,
- rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzamida,
- rac*-3-{5-bromo-2-[(3-morfolin-4-il-propilamino)-metil]-fenil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-3-{5-bromo-2-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-fenil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidroindol-2-ona,
- rac*-3-{5-bromo-2-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- ácido *rac*-4-cloro-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino}-benzoico,
- rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{[5-cloro-2-(morfolino-4-carbonil)-fenil]-metil-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-4-cloro-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino}-N-(3-imidazol-1-il-propil)-benzamida,
- rac*-N-(2-acetilamino-etil)-4-cloro-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metilamino}-benzamida,
- rac*-4-cloro-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino}-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida,
- rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-ciclopentil-acetamida,
- ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentilamino}-acético,
- ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino}-acético,
- rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino}-N-ciclobutil-acetamida,
- rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino}-N-ciclopentil-acetamida,
- rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino}-N-ciclohexil-acetamida,
- rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino}-N-ciclopropil-acetamida,
- rac*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-(ciclobutil-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-1-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino}-acetil)-piperidin-4-carboxil-amida,
- rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentil-amino}-N-ciclopropil-acetamida,
- rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentil-amino}-N-ciclobutil-acetamida,
- rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentil-amino}-N-ciclopentil-acetamida,
- rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentil-amino}-N-ciclohexil-acetamida,
- rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclopentil-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-1-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentil-amino}-acetil)-piperidin-4-carboxil-amida,

ES 2 342 854 T3

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino}-N-ciclopropil-acetamida,
rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino}-N-ciclobutil-acetamida,
5 *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino}-N-ciclopentil-acetamida,
rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino}-N-ciclohexil-acetamida,
10 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(cicloheptil-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-1-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino}-acetil)-piperidin-4-carboxil-amida,
15 *rac*-(S)-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-2,4-dimetil-pentanoíl-ciclopropilamida,
rac-(S)-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoíl-ciclobutilamida,
20 *rac*-(S)-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoíl-ciclopentilamida,
rac-(S)-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoíl-ciclohexilamida,
rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-acetamida,
25 *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxilato de metilo,
ácido *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino}-acético,
30 ácido *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxílico,
rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N,N-dimetil-acetamida,
rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-metil-acetamida,
35 *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclobutilamida,
rac-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclohexilamida,
40 *rac*-1-[6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carbonil]-piperidin-4-carboxil-amida,
rac-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-6-metoxi-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2'-ona,
45 *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2-(morfolin-4-carbonil)-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2'-ona,
ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-metil-benzoico,
50 ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-fluoro-benzoico,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[2-metil-6-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclobutil-4-fluoro-benzamida,
55 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-fluoro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-fluoro-fenil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
60 *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclohexil)-amino]-N-ciclobutil-acetamida,
rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclohexil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida,
65 *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclohexil)-amino]-N-morfolin-4-il-acetamida,

ES 2 342 854 T3

- rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(((R)-3-metil-ciclohexil)-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amino)-1,3-dihidroindol-2-ona,
- 5 ácido *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclopentil)-amino]-acético,
- rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclopentil)-amino]-N-ciclobutil-acetamida,
- 10 *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclopentil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida,
- rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclopentil)-amino]-N-morfolin-4-il-acetamida,
- 15 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(((R)-3-metil-ciclopentil)-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amino)-1,3-dihidroindol-2-ona,
- ácido *rac*-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-ciclohexanocarboxílico,
- 20 *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2-metilciclohexil)-amino]-N-ciclobutilacetamida,
- rac*-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-ciclohexanocarboxil-ciclobutilamida,
- 25 *rac*-3-[1-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopropilmetil-amino}-N-ciclobutil-acetamida,
- 30 *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-amino]-ciclobutil-acetamida,
- rac*-2-{(R)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amino}-N-ciclobutil-acetamida,
- 35 *rac*-2-[(6-cloro-3-ciclohexilmetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-ciclohexil-amino]-N-ciclobutil-acetamida,
- rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 40 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(3-morfolin-4-il-propil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[isopropil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[isopropil-(3-morfolin-4-il-propil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 45 *rac*-2-[4-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acetil)-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida,
- rac*-1-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acetil)-piperidin-4-carboxil-dimetilamida,
- 50 *rac*-2-{sec-butil-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amino}-N-ciclobutil-acetamida,
- rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(isopropil-{2-[4-(2-metano-sulfonil-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 55 *rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-N-[1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-acetamida,
- rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida,
- 60 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-metano-sulfonil-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[isopropil-(2-metano-sulfonil-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- 65 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{isopropil-[2-(4-metano-sulfonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

ES 2 342 854 T3

rac-2-{terc-butil-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amino}-N-ciclobutil-acetamida,

rac-N-[1-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acetil)-piperidin-4-il]-metanosulfonamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1,2-dimetil-propil)-amino]-N-ciclobutilacetamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-((1,2-dimetil-propil)-{2-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1,2-dimetil-propil)-amino]-N-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-N-ciclobutil-acetamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-((2,2-dimetil-propil)-{2-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona y

rac-1-[2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-acetil]-piperidin-4-carboxilamida.

En la descripción, ahí donde esté indicado, los diversos grupos pueden estar sustituidos con 1-5 o preferiblemente 1-3 sustituyentes escogidos independientemente del grupo formado por alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alqueno inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, aminocarbonilo, carboxilo, NO₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, alquilcarbonilo inferior, alquilcarbonilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, alquilcarbonilo inferior-NH, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, hidroxil-alcoxi inferior, NH₂-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, aminosulfonilo sustituido con mono- o dialquilo inferior y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, NH₂, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂. Los sustituyentes preferidos para los anillos alquílicos, arílicos, heteroarílicos y heterocíclicos son halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior y amino.

El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados saturados de cadena recta o ramificada de 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono, incluyendo los grupos de 1 hasta aproximadamente 7 átomos de carbono. En algunas formas de ejecución los sustituyentes alquílicos pueden ser de alquilo inferior. El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de 1 hasta 6 átomos de carbono y en ciertas formas de ejecución de 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos de grupos alquilo cabe mencionar metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.

Tal como se usa aquí, "cicloalquilo" quiere decir cualquier sistema monocíclico o policíclico estable formado solamente por átomos de carbono, cuyos anillos sean saturados, y el término "cicloalqueno" quiere decir cualquier sistema monocíclico o policíclico estable constituido solamente por átomos de carbono, con al menos un anillo parcialmente insaturado. Como ejemplos de cicloalquilo cabe citar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, bicicloalquilos, incluyendo biciclooctanos como el [2.2.2]biciclooctano o [3.3.0]biciclooctano, biciclonoananos como el [4.3.0]biciclonoanano, y biciclodecanos como el [4.4.0]biciclodecano (decalina), o espirocompuestos. Como ejemplos de cicloalqueno cabe citar ciclopentenilo o ciclohexenilo.

Tal como se usa aquí, el término "alqueno" significa un grupo hidrocarburo alifático insaturado de cadena recta o ramificada de 2 a 6, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, que contiene un doble enlace. Como ejemplos de dicho "grupo alqueno" cabe citar vinilo (etenilo), alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.

Tal como se usa aquí, el término "alquino" significa un grupo hidrocarburo alifático insaturado de cadena recta o ramificada de 2 a 6, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, que contiene un triple enlace. Como ejemplos de dicho "grupo alquino" cabe citar etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

Tal como se emplea en las definiciones el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor y cloro.

"Arilo" significa un radical monovalente de hidrocarburo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico, preferiblemente un sistema de anillo aromático de 6-10 miembros. Los grupos arilo preferidos son fenilo, naftilo, tolilo y xililo.

ES 2 342 854 T3

“Heteroarilo” significa un sistema heterocíclico aromático de hasta dos anillos. Entre los grupos heteroarilo preferidos cabe mencionar tienilo, furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazol y tetrazolilo.

5 En caso de arilo o heteroarilo bicíclico debe entenderse que un anillo puede ser arilo mientras el otro es heteroarilo y que ambos pueden estar sustituidos o no.

“Heterociclo” significa un hidrocarburo mono o bicíclico no aromático, sustituido o sin sustituir, de 5 a 8 miembros, en el cual 1 a 3 átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo escogido entre nitrógeno, oxígeno o azufre.
10 Como ejemplos cabe mencionar pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidinilo y morfolin-4-ilo.

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

15 “Alcoxi, alcoxilo o alcoxi inferior” se refiere a cualquiera de los grupos alquilo arriba citados unido a un átomo de oxígeno. Como grupos alcoxi inferior típicos cabe citar metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi y butiloxi. El significado de alcoxi también incluye muchas cadenas laterales, p.ej. etoxi etoxi, metoxi etoxi, metoxi etoxi etoxi y cadenas laterales alcoxi sustituidas, p.ej. dimetilamino etoxi, dietil-amino etoxi y dimetoxi-fosforil metoxi.

20 “Metilsulfonilo” indica un grupo $-(SO_2)-CH_3$.

“Sulfonamida” o “aminosulfonilo” indica un grupo $-(SO_2)-NR'R''$ en el cual R' y R'' son independientemente H o alquilo inferior.

25 “Dioxo-alquilen inferior” indica un ligando bidentado de la siguiente fórmula $-O$ -alquilen inferior- O -. Estos grupos pueden formar, por ejemplo, un grupo benzodioxilo con un grupo arilo al que vayan unidos.

“Aminocarbonilo” indica un grupo $-(C=O)-NHR'R''$ en el cual R' y R'' son independientemente H o alquilo inferior.

30 “Carboxi” indica un grupo $-(C=O)-O$ -.

“Tio-alcoxi inferior” indica un grupo $-S$ -alquilo inferior.

35 “Alquilsulfonilo inferior” significa un grupo $-(SO_2)$ -alquilo inferior.

“Alquilcarbonilo inferior” significa un grupo $-(C=O)$ -alquilo inferior.

“Alquilcarboniloxi inferior” indica un grupo $-O-(C=O)$ -alquilo inferior.

40 “Alcoxycarbonilo inferior” significa un grupo $-(C=O)-O$ -alquilo inferior.

“Alquilcarbonilo inferior-NH” indica un grupo $-NH-(C=O)$ -alquilo inferior.

45 “Alcoxycarbonilo inferior-alcoxi inferior” significa un grupo $-O$ -alquilen inferior- $(C=O)-O$ -alquilo inferior.

“Carboxi-alcoxi inferior” indica un grupo $-O$ -alquilen inferior- $(C=O)-OH$.

50 “Carbamoyl-alcoxi inferior” indica un grupo $-O$ -alquilen-ilo inferior- $(C=O)-NR'R''$ en el cual R' y R'' son independientemente H o alquilo inferior.

“N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior” indica un grupo $-O$ -alquilen inferior-NH(alquilo inferior).

“Benciloxi-alcoxi inferior” indica un grupo $-O$ -alquilen-ilo inferior- O -bencilo.

55 “Farmacéuticamente aceptable” - tal como soporte, excipiente farmacéuticamente aceptable - significa farmacológicamente aceptable y esencialmente no tóxico para el sujeto a quien se administra el compuesto en cuestión.

60 “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales convencionales de adición de ácido o de adición de base que conservan la efectividad y las propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención. Están formadas a partir de ácidos o álcalis no tóxicos apropiados, de tipo orgánico o inorgánico. Como ejemplos de sales de adición de ácido cabe citar las derivadas de ácidos inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico, y las derivadas de ácidos orgánicos como p-tolueno-sulfónico, salicílico, metanosulfónico, oxálico, succínico, cítrico, málico, láctico, fumárico y trifluoroacético. Como ejemplos de sales de adición de base cabe citar las derivadas de los hidróxidos de amonio, potasio, sodio y amonio cuaternario, como por ejemplo el hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, de un fármaco) en una sal es una técnica bien conocida de los químicos farmacéuticos para obtener mejor estabilidad física y química, higroscopicidad, fluidez y solubilidad de los compuestos. Véase p.ej. H. Ansel y otros, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery

Systems [*Formas de dosificación farmacéutica y sistemas de liberación de fármacos*] (6ª Ed. 1995) en págs. 196 y 1456-1457.

Los compuestos de la fórmula I, así como sus sales, que tienen al menos un átomo de carbono asimétrico pueden encontrarse en forma de mezclas racémicas o como estereoisómeros distintos. Los diferentes isómeros se pueden aislar mediante métodos de separación conocidos, p.ej. por cromatografía.

Los compuestos aquí revelados y englobados por la fórmula I pueden presentar tautomerismo. Se pretende que la presente invención comprenda cualquier forma tautómera de estos compuestos o mezclas de dichas formas y no quede limitada a una cualquiera de las formas tautómeras representadas en la fórmula I.

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar o controlar trastornos de proliferación celular, sobre todo de tipo oncológico. Estos compuestos y las formulaciones que los contienen pueden servir para tratar o controlar tumores sólidos, como, por ejemplo, los de mama, colon, pulmón y próstata.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa, según la presente invención, aquella que es eficaz para evitar, aliviar o mejorar síntomas patológicos o para prolongar la supervivencia del sujeto sometido a tratamiento. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva es práctica común del estado técnico.

La cantidad terapéuticamente efectiva o dosis de un compuesto, conforme a la presente invención, puede variar dentro de amplios límites y se puede determinar del modo conocido en el estado técnico. La dosis se ajustará a los requerimientos individuales de cada caso concreto, incluyendo el o los compuestos que deben administrarse, la vía de administración, el estado y el paciente sometidos al tratamiento. Generalmente, en caso de administración oral o parenteral a humanos adultos de 70 kg de peso aproximadamente, podría ser idónea una dosis diaria de unos 10 mg hasta 10.000 mg, con preferencia de unos 200 mg hasta 1.000 mg, aunque el límite superior puede excederse cuando está indicado. La posología diaria puede administrarse como dosis única o dividida, o, para la administración parenteral, en forma de infusión continua.

Las formulaciones de la presente invención incluyen las que son apropiadas para la administración oral, nasal, tópica (incluyendo la administración bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitarias y pueden prepararse por cualquier método bien conocido de la técnica farmacéutica. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material soporte para producir una forma simple de dosificación variará según el huésped sometido al tratamiento y también según el modo concreto de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material soporte para producir una forma simple de dosificación será en general la que produzca un efecto terapéutico. En general, aparte del uno por ciento, esta cantidad variará desde el 1 por ciento hasta el noventa y cinco por ciento, con preferencia desde el 5 por ciento hasta el 70 por ciento, sobre todo desde el 10 por ciento hasta el 30 por ciento.

Los métodos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de combinar un compuesto de la presente invención con el excipiente y opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con soportes líquidos o sólidos finamente divididos, o con ambos, y luego, si es necesario, moldeando el producto.

Las formulaciones de la presente invención apropiadas para la administración oral pueden ir en forma de cápsulas, sellos, sobres, píldoras, tabletas, pastillas (empleando una base aromatizada, normalmente de sacarosa y acacia o tragacanto), polvo, granulado, o en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, como emulsión líquida del tipo aceite-en-agua o agua-en-aceite, o como elixir o jarabe, o en forma de grageas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia), y/o como colutorios y similares, cada uno de los cuales contiene una cantidad prefijada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse en forma de bolo, electuario o pasta.

“Cantidad efectiva” significa aquella que es eficaz para evitar, aliviar o mejorar síntomas patológicos o prolongar la supervivencia del sujeto sometido a tratamiento.

“IC₅₀” se refiere a la concentración de un compuesto en concreto que se necesita para inhibir el 50% de una actividad específica medida. La IC₅₀ puede medirse, entre otras formas, del modo descrito subsiguientemente.

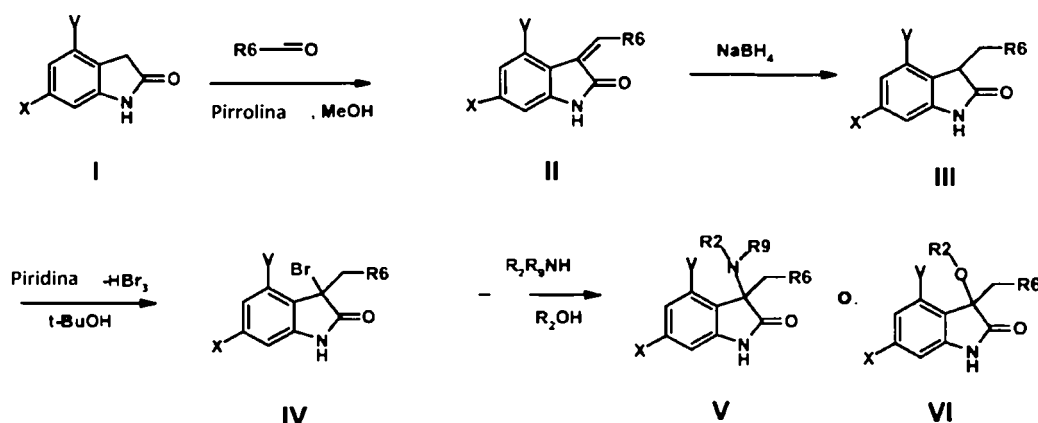
Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar según los esquemas generales siguientes.

Síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar según los siguientes esquemas generales. Los expertos habituales en la materia notarán fácilmente que los compuestos de la fórmula I se pueden preparar por sustitución de los reactivos o agentes en las rutas de síntesis generales. Los materiales de partida son comercialmente asequibles o pueden sintetizarse mediante métodos bien establecidos de la literatura y conocidos de los especialistas. Por ejemplo, los materiales de partida como el oxindol 6-sustituido I se encontraron en el comercio o se prepararon partiendo del respectivo 2-nitro-fluoro o clorobenceno 4-sustituido según Kraynack, E. A.; Dalgard, J. E.; Gaeta, F. C. A. *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 7679 - 7682. La 1,3-dihidro-indol-2-ona 3-mono-sustituida II se puede sintetizar por varios

métodos, incluyendo, entre otros, los de Hewawasam, P.; Erway, M.; Moon, S. L.; Knipe, J.; Weiner, H.; Boissard, C. G.; Post-Munson, D. J.; Gao, Q.; Huang, S.; Gribkoff, V. K.; Meanwell, N. A. J. Med. Chem. 2002, 45, 1487 - 1499 o Elliott, I. W.; Rivers, P. J. Org. Chem. 1964, 29, 2438 - 2440 y Andreani, A.; Rambaldi, M.; Locatelli, A.; Bossa, R.; Galatulas, I.; Ninci, M. Eur. J. Med. Chem. 1990, 25, 187 - 190 (esquema 1). El oxindol I puede hacerse reaccionar con un aldehído adecuadamente sustituido, en presencia de una base y calentando en un disolvente prótico como metanol, etanol, para dar el intermedio II. La base normalmente empleada es pirrolidina o piperidina. Luego el intermedio II se puede reducir fácilmente con NaBH_4 en metanol o etanol para dar el intermedio IV. La bromación de la posición 3 con tribromuro de piridinio se puede conseguir en terc-butanol a temperatura ambiente. El subsiguiente desplazamiento nucleófilo del bromuro por $\text{R}_2\text{R}_9\text{NH}$ o R_2OH conduce al producto deseado V o VI (esquema 1).

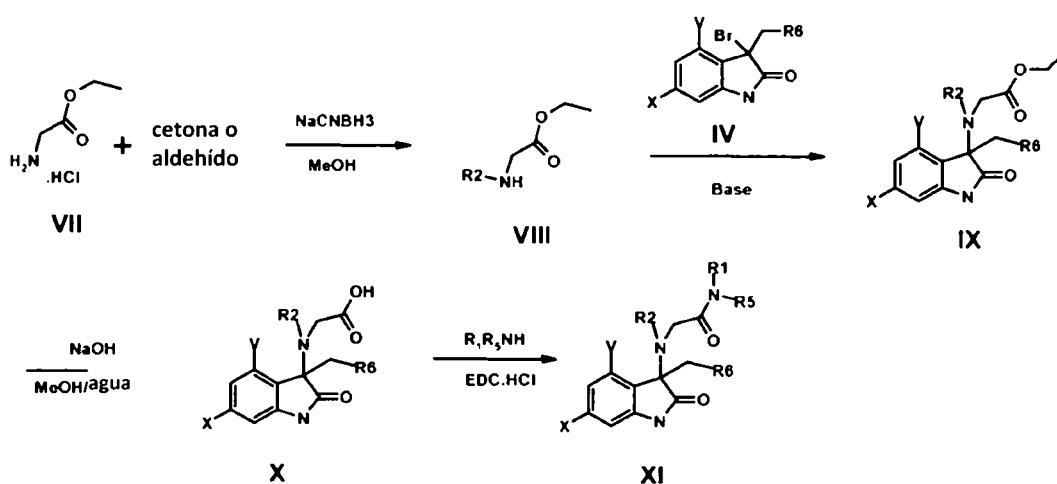
Esquema 1



El intermedio de glicina modificada VIII se puede preparar por aminación reductora del material inicial de glicina VII con varios aldehídos o cetonas empleando NaCNBH_3 . La sustitución nucleófila del bromuro en V por el intermedio VIII genera IX.

La hidrólisis de IX lleva a la formación del ácido carboxílico intermedio X. El compuesto derivado XI se puede preparar a partir del ácido X, empleando métodos de acoplamiento bien conocidos para la formación de carboxamida (esquema 2).

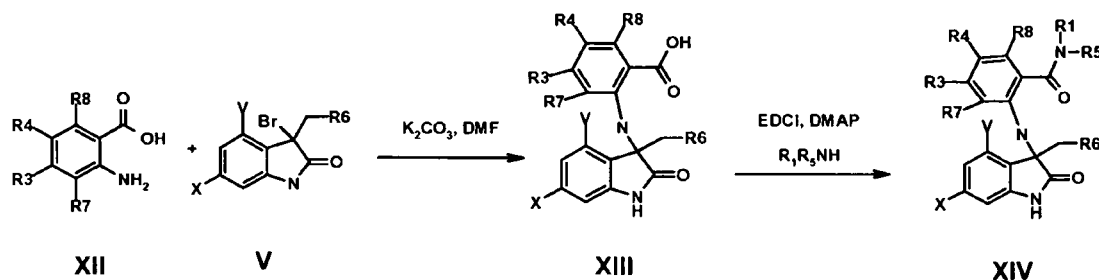
Esquema 2



ES 2 342 854 T3

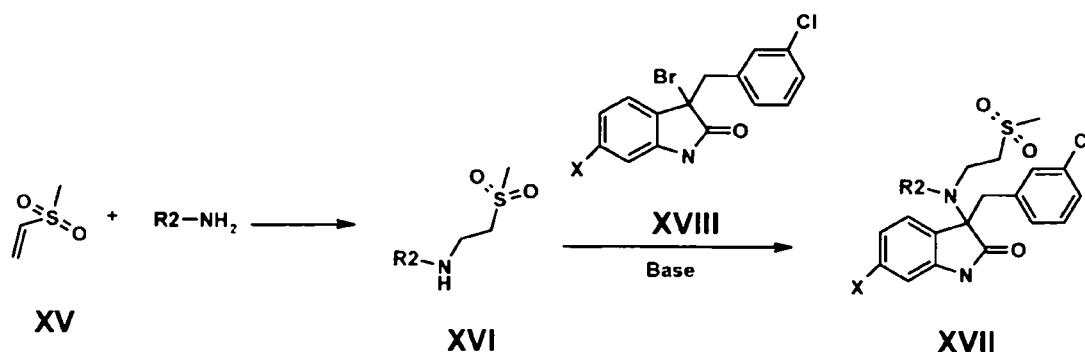
De manera similar al método descrito en el esquema 1 el ácido antranílico XIII se puede preparar a partir del intermedio V y del ácido antranílico XII. XII se puede adquirir en el comercio o se puede preparar fácilmente según el procedimiento bien establecido de la literatura. Se pueden preparar varios compuestos XIV a partir del ácido XIII y de la amina R_1R_5NH , empleando métodos de acoplamiento bien conocidos para la formación de carboxamida (esquema 3).

Esquema 3



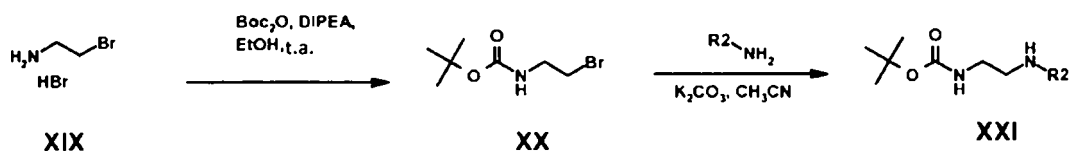
El análogo de sulfona XVII se puede formar a partir de los intermedios XVI y XVIII de modo similar a V del esquema 1 (esquema 4). El intermedio XVI se sintetiza en una sola etapa a partir del α,β -insaturado XV y de diferentes aminas R_2NH_2 mediante una reacción tipo adición de Michael.

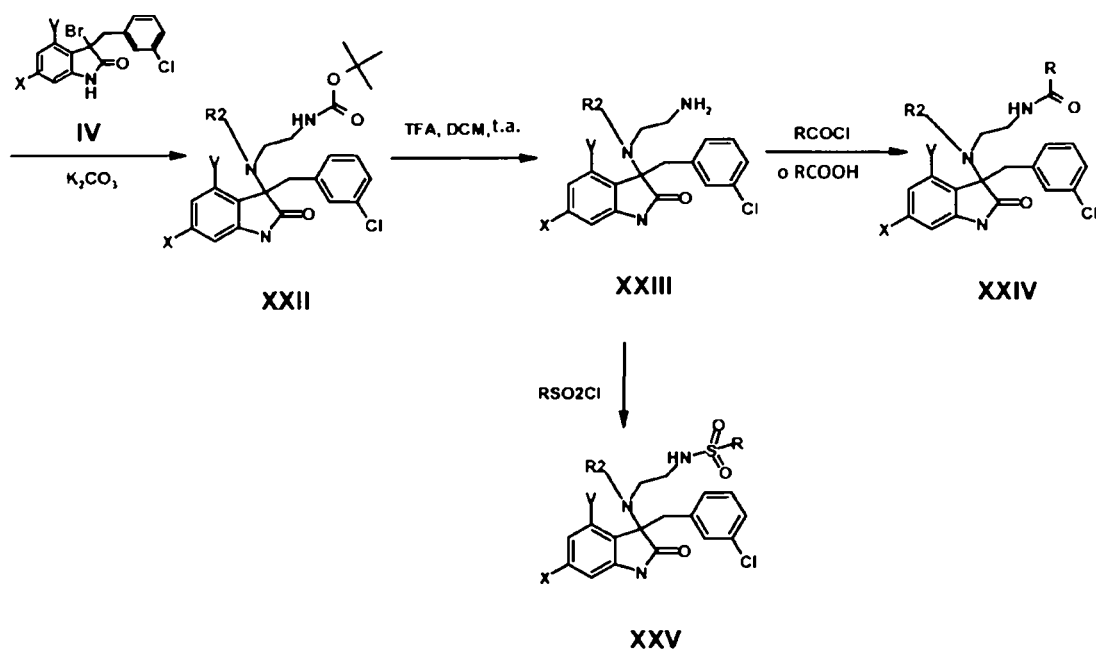
Esquema 4



Se pueden obtener diversos derivados XXIV y XXV según el esquema general 5. El intermedio XXI se prepara en dos etapas a partir del compuesto XIX comercialmente disponible. De modo similar al método del esquema 1, el compuesto XXII se forma por desplazamiento nucleófilo del Br con XXI. La desprotección del grupo Boc con ácido trifluoroacético conduce a la amina intermedia XXIII. Después el compuesto XXIV o XXV puede prepararse por unión selectiva de un derivado de grupo acilo o sulfonilo al R_2NH . R es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido,

Esquema 5



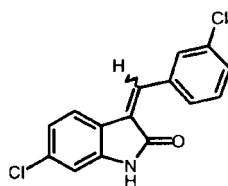


donde R es alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueniilo, cicloalqueniilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido.

Los siguientes ejemplos y referencias se ofrecen como ayuda para comprender la presente invención, cuyo verdadero alcance queda establecido en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1a

Preparación del intermedio E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benciliden)-1,3-dihidro-indol-2-ona



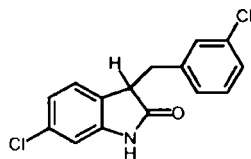
PM 290,15

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}$

A la mezcla de 6-clorooxindol (16,7 g, 0,1 moles) (Crescent) y 3-clorobenzaldehído (14,1 g, 0,1 moles) (Aldrich) en metanol (100 ml) se le añadió pirrolidina (7,1 g, 0,1 moles) (Aldrich) gota a gota. La mezcla se calentó luego a 70°C durante 3 h. Después de enfriar a 4°C el precipitado resultante se recogió y se secó para dar 20 g de E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benciliden)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de un sólido de color amarillo brillante. MS: 291 (M+H)⁺.

Ejemplo 1b

Preparación del intermedio *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



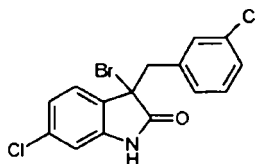
PM 292,17

 $C_{15}H_{11}Cl_2NO$

Se añadió borohidruro sódico (3,0 g, 79 mmoles) (Aldrich) en pequeñas porciones a una suspensión de E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benciliden)-1,3-dihidro-indol-2-ona (19 g, 66 mmoles) (del anterior ejemplo 1a) en metanol (200 ml) y DMSO (50 ml), de tal modo que el desprendimiento de gas no fuera demasiado vigoroso. Una vez completada la adición la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 - 1 h. Después de agregar agua (200 ml) el precipitado resultante se recogió y se secó para dar 18 g de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. MS: 293 (M+H)⁺.

Ejemplo 1c

Preparación del intermedio *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



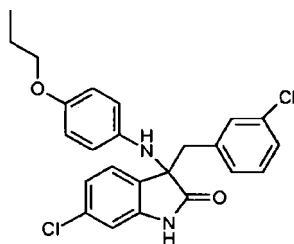
PM 371,06

 $C_{15}H_{10}BrCl_2NO$

Se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (21,7 g, 68 mmoles) (Aldrich) en una sola porción a una solución de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (18 g, 62 mmoles) (del anterior ejemplo 1b) en t-BuOH (400 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente, agitando. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h la mezcla se diluyó con agua (500 ml) y se agitó durante 1 h. El precipitado resultante se recogió y se secó para dar 22 g de *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: 371 (M+H)⁺.

Ejemplo 1d

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 441,36

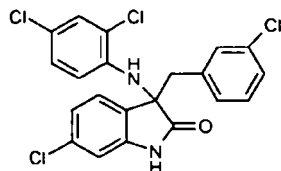
 $C_{24}H_{22}Cl_2N_2O_2$

La mezcla de *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (100 mg, 0,27 mmoles) (del anterior ejemplo 1c), 4-propoxi-fenilamina (61 mg, 0,41 mmoles) y DIPEA (104,5 mg, 0,81 mmoles) en propan-2-ol (10 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 h. Después se añadió agua (10 ml) y el producto deseado se precipitó, se filtró y se secó, para dar 98 mg de *rac*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-(4-propoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona, en forma de un sólido blanco. MS: 441 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 2

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2,4-dicloro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



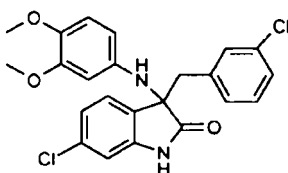
PM 452, 17

C₂₁H₁₄Cl₄N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3,4-dimetoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



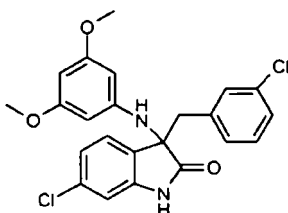
PM 443, 33

C₂₃H₂₀Cl₂N₂O₃

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 443 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



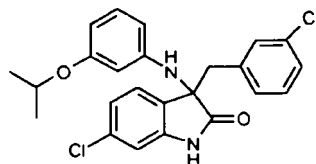
PM 443, 33

C₂₃H₂₀Cl₂N₂O₃

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 443 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-isopropoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



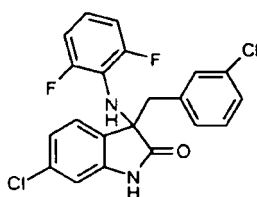
PM 441, 36

C₂₄H₂₂Cl₂N₂O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2,6-difluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



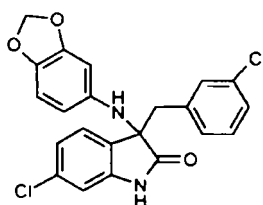
PM 419, 26

C₂₁H₁₄Cl₂F₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

Preparación de *rac*-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 427, 29

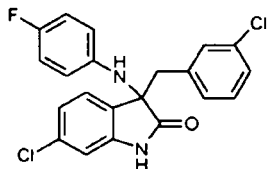
C₂₂H₁₆Cl₂N₂O₃

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 427 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 8

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-fluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



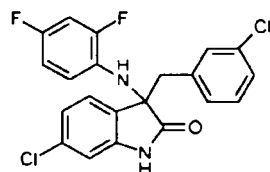
PM 401,27

C₂₁H₁₅Cl₂FN₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 401 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2,4-difluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



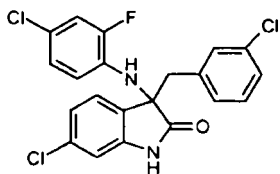
PM 419,26

C₂₁H₁₄Cl₂F₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 435,72

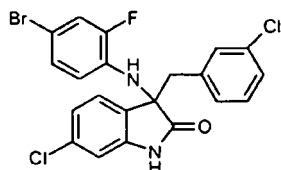
C₂₁H₁₄Cl₃FN₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 435 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 11

Preparación de *rac*-3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



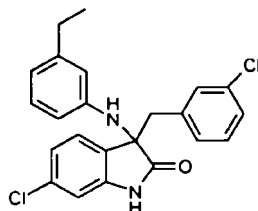
PM 480, 17

C₂₁H₁₄BrCl₂FN₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-etil-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



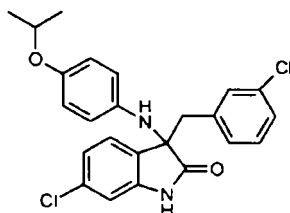
PM 411, 33

C₂₃H₂₀Cl₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 411 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-isopropoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 441, 36

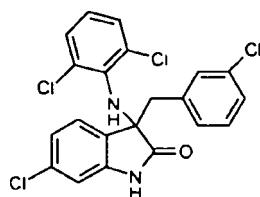
C₂₄H₂₂Cl₂N₂O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 441 (M+H)⁺. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,54 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,54 (m, 2H), 6,18 (m, 3H), 4,28 (m, 1H), 3,24 (dd, 2H), 1,13 (d, 6H).

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 14

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2,6-dicloro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



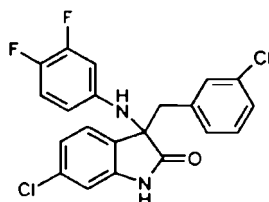
PM 452, 17

C₂₁H₁₄Cl₄N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3,4-difluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



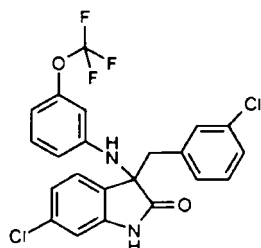
PM 419, 26

C₂₁H₁₄Cl₂F₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 419 (M+H)⁺. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,68 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,96 (m, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,14 (d, 1H).

Ejemplo 16

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-trifluorometoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



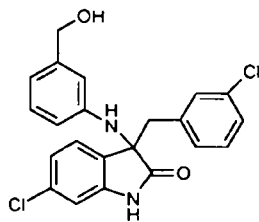
PM 467, 28

C₂₂H₁₅Cl₂F₃N₂O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 467 (M+H)⁺. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,73 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,05 (m, 3H), 6,86 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,19 (dd, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,15 (d, 1H).

Ejemplo 17

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-hidroxi-metil-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



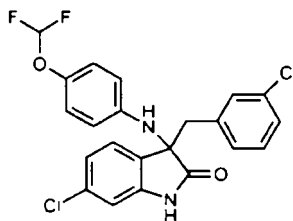
PM 413, 31

 $C_{22}H_{18}Cl_2N_2O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-difluorometoxi-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



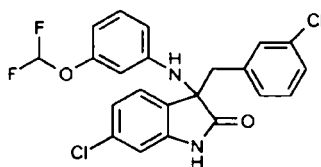
PM 449, 29

 $C_{22}H_{16}Cl_2F_2N_2O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 449 (M+H)⁺. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,63 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,03 (dd, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,22 (m, 2H), 3,29 (d, 1H), 3,15 (d, 1H).

Ejemplo 19

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-difluorometoxi-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 449, 29

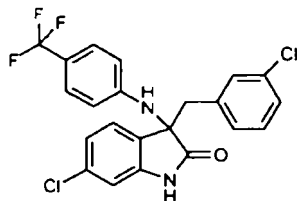
 $C_{22}H_{16}Cl_2F_2N_2O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 449 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 20

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



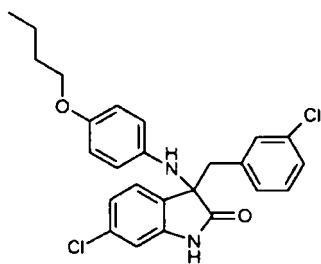
PM 451, 28

C₂₂H₁₅Cl₂F₃N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

Preparación de rac-3-(4-butoxi-fenilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



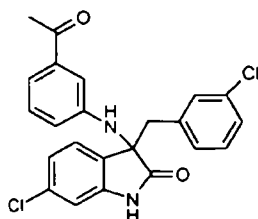
PM 455, 39

C₂₅H₂₄Cl₂N₂O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 455 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

Preparación de rac-3-(3-acetil-fenilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 425, 32

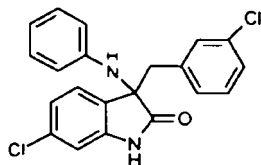
C₂₃H₁₈Cl₂N₂O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 425 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 23

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-fenil-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona



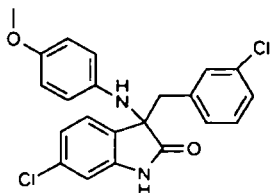
PM 383,28

C₂₁H₁₆Cl₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 383 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-metoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



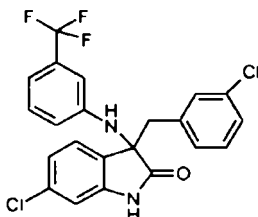
PM 413,31

C₂₂H₁₈Cl₂N₂O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-trifluorometil-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



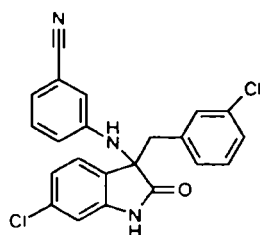
PM 451,28

C₂₂H₁₅Cl₂F₃N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 451 (M+H)⁺. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,73 (s, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,03 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,35 (dd, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,17 (d, 1H).

Ejemplo 26

Preparación de *rac*-3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-3-ilamino]-benzonitrilo



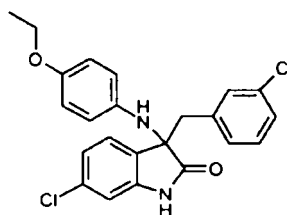
PM 408,29

C₂₂H₁₅Cl₂N₃O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 408 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-etoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



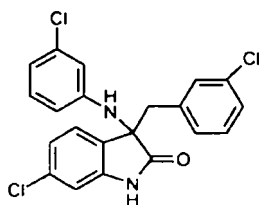
PM 427,33

C₂₃H₂₀Cl₂N₂O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 427 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-cloro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 417,73

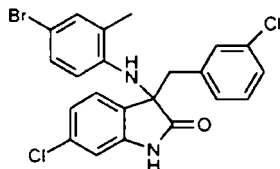
C₂₁H₁₅Cl₃N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 417 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 29

Preparación de *rac*-3-(4-bromo-2-metil-fenil-amino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



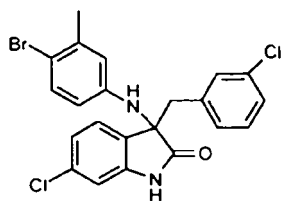
PM 476,20

C₂₂H₁₇BrCl₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

Preparación de *rac*-3-(4-bromo-3-metil-fenil-amino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



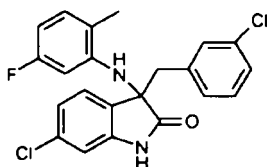
PM 476,20

C₂₂H₁₇BrCl₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 31

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(5-fluoro-2-metilfenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 415,30

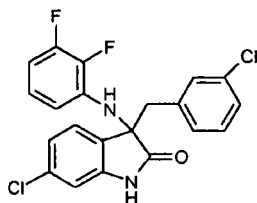
C₂₂H₁₇Cl₂FN₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 415 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 32

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2,3-difluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



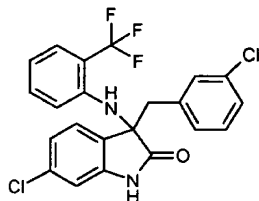
PM 419,26

C₂₁H₁₄Cl₂F₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-trifluorometil-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



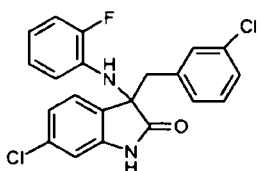
PM 451,28

C₂₂H₁₅Cl₂F₃N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-fluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 401,27

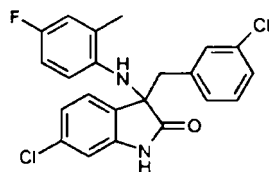
C₂₁H₁₅Cl₂FN₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 401 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 35

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-fluoro-2-metilfenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



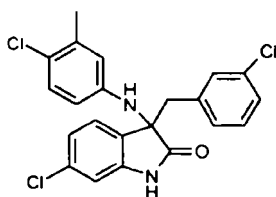
PM 415,30

$C_{21}H_{17}Cl_2FN_2O$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-cloro-3-metilfenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



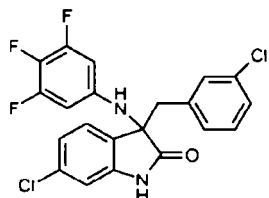
PM 431,75

$C_{21}H_{17}Cl_3N_2O$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3,4,5-trifluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 437,25

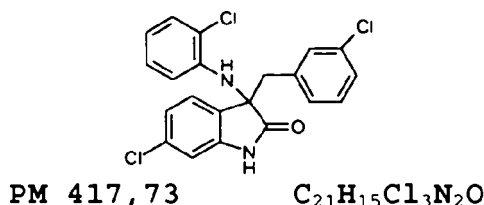
$C_{21}H_{13}Cl_2F_3N_2O$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 437 (M+H)⁺. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,76 (s, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,07 (dd, 2H), 6,84 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,96 (m, 2H), 3,31 (d, 1H), 3,14 (d, 1H).

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 38

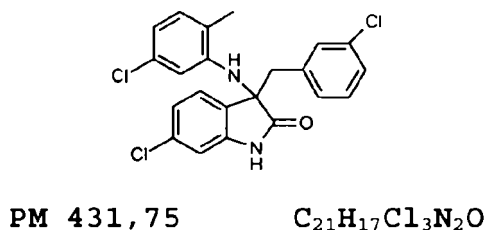
Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-cloro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 417 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

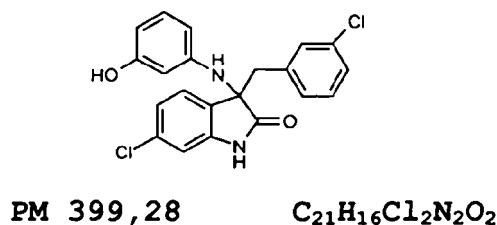
Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(5-cloro-2-metilfenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

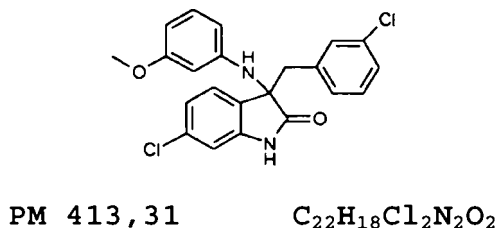
Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-hidroxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 399 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-metoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona

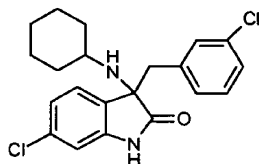


El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 413 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 42

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclo-hexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona



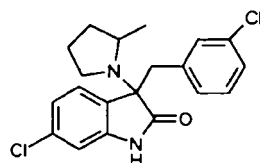
PM 389,33

C₂₁H₂₂Cl₂N₂O₂

La mezcla de *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (100 mg, 0,27 mmoles) (del anterior ejemplo 1c), ciclohexilamina (40 mg, 0,41 mmoles) y DIPEA (104,5 mg, 0,81 mmoles) en dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se añadió agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Se concentró la capa orgánica combinada y el residuo se purificó por HPLC preparativa, para obtener 51 mg de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de un sólido blanco. MS: 389 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



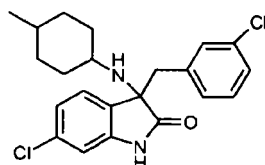
PM 375,30

C₂₀H₂₀Cl₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 375 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-metil-ciclohexilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



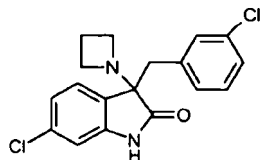
PM 403,36

C₂₂H₂₄Cl₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

Preparación de *rac*-3-azetidin-1-il-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



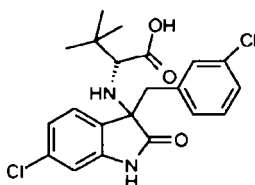
PM 347, 25

C₁₈H₁₆Cl₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 347 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

Preparación de ácido *rac*-(2R)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-3-ilamino]-3,3-dimetil-butírico



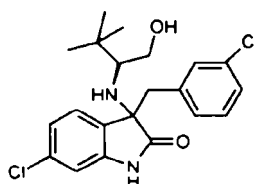
PM 421, 33

C₂₁H₂₂Cl₂N₂O₃

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 421 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(1S)-hidroximetil-2,2-dimetil-propilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



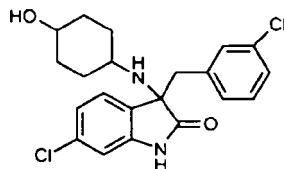
PM 407, 34

C₂₁H₂₄Cl₂N₂O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 48

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-hidroxi-ciclohexilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



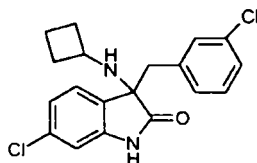
PM 405,33

C₂₁H₂₂Cl₂N₂O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 405 (M+H)⁺.

Ejemplo 49

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclo-butilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona



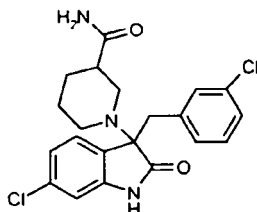
PM 361,27

C₁₉H₁₈Cl₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 361 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

Preparación de *rac*-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-3-il]-piperidin-3-carboxilamida



PM 418,33

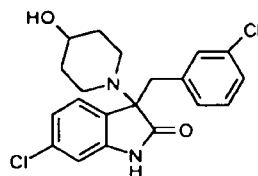
C₂₁H₂₁Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 418 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 51

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



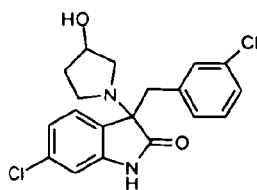
PM 391,30

C₂₀H₂₀Cl₂N₂O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



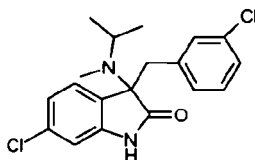
PM 377,27

C₁₉H₁₈Cl₂N₂O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 377 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



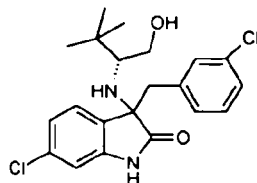
PM 363,29

C₁₉H₂₀Cl₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 363 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(1*R*)-hidroximetil-2,2-dimetil-propilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



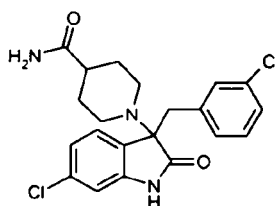
PM 407,34

 $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

Preparación de *rac*-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-piperidin-4-carboxilamida



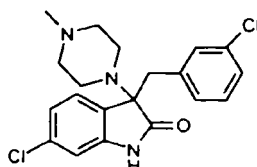
PM 418,33

 $C_{21}H_{21}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 418 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



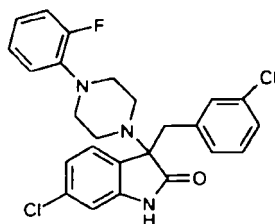
PM 390,32

 $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 390 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



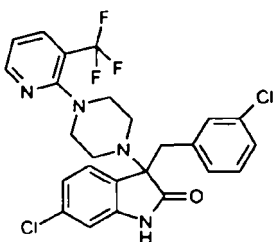
PM 470, 38

 $C_{25}H_{22}Cl_2FN_3O$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 470 (M+H)⁺.

Ejemplo 58

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



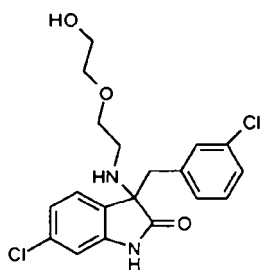
PM 521, 37

 $C_{25}H_{21}Cl_2F_3N_4O$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 521 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 395, 29

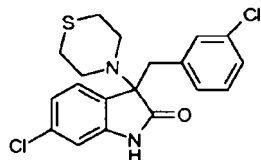
 $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 395 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 60

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-tiomorfolin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona



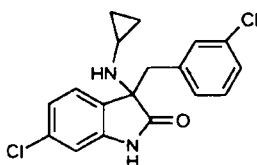
PM 393, 34

C₁₉H₁₈Cl₂N₂OS

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 393 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclo-propilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona



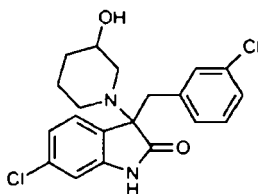
PM 347, 25

C₁₈H₁₆Cl₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 347 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 391, 30

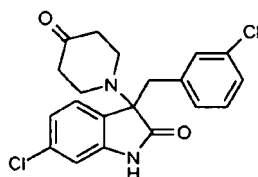
C₂₀H₂₀Cl₂N₂O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 391 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 63

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-oxo-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



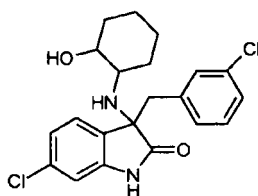
PM 389,28

C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 390 (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,46 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,37 (dd, 2H), 2,88 (s, 4H), 2,33 (s, 4H).

Ejemplo 64

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-hidroxi-ciclohexilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



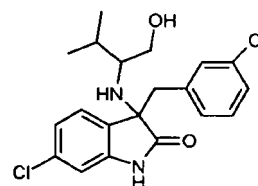
PM 405,33

C₂₁H₂₂Cl₂N₂O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 405 (M+H)⁺.

Ejemplo 65

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 393,32

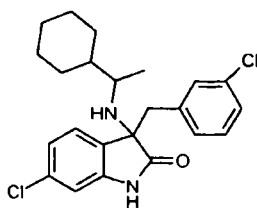
C₂₀H₂₂Cl₂N₂O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 393 (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,39 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,00 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 6,66 (t, 1H), 4,21 (t, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,31 (d, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 0,70 (dd, 6H).

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 66

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(1-ciclohexil-etilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



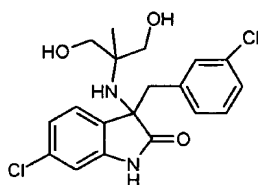
PM 417,38

C₂₃H₂₆Cl₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 417 (M+H)⁺.

Ejemplo 67

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



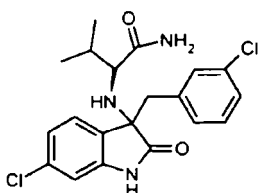
PM 395,29

C₁₉H₂₀Cl₂N₂O₃

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

Preparación de *rac*-(2*S*)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-3-ilamino]-3-metil-butiramida



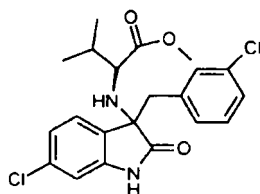
PM 406,32

C₂₀H₂₁Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 406 (M+H)⁺. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,96 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,17 (dd, 2H), 2,84 (d, 1H), 1,72 (m, 1H), 0,80 (dd, 6H).

Ejemplo 69

Preparación de *rac*-(2*S*)-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-3-metil-butirato de metilo



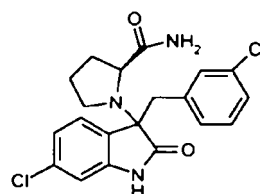
PM 421,33

 $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 421 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

Preparación de *rac*-(*S*)-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-pirrolidin-2-carboxilamida



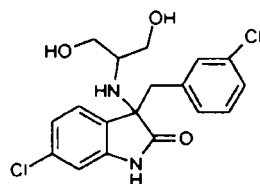
PM 404,30

 $C_{20}H_{19}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 404 (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,19 (dd, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Ejemplo 71

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



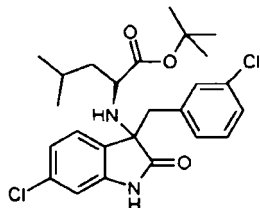
PM 381,26

 $C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 381 (M+H)⁺.

Ejemplo 72

Preparación de *rac*-(2*S*)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoato de *terc*-butilo



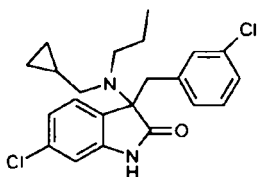
PM 477, 44

 $C_{25}H_{30}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 477 (M+H)⁺.

Ejemplo 73

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclo-propilmetil-propil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



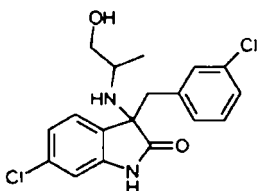
PM 403, 36

 $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 74

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-hidroxi-1-metil-etil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 365, 26

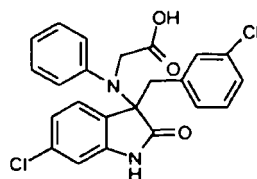
 $C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 365 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 75

Preparación de ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino-acético



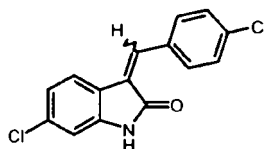
PM 441,32

C₂₃H₁₈Cl₂N₂O₃

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 441 (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,16 (m, 4H), 6,96 (m, 1H), 6,93 (m, 3H), 6,76 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,00 (dd, 2H), 3,31 (dd, 2H).

Ejemplo 76a

Preparación del intermedio *E/Z*-6-cloro-3-(4-cloro-benciliden)-1,3-dihidro-indol-2-ona



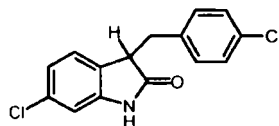
PM 290,15

C₁₅H₉Cl₂NO

A la mezcla de 6-clorooxindol (16,2 g, 92 mmoles) (Crescent) y 4-clorobenzaldehído (12,9 g, 92 mmoles) (Aldrich) en metanol (100 ml) se le añadió pirrolidina (6,55 g, 92 moles) (Aldrich) gota a gota. La mezcla se calentó luego a 70°C durante 3 h. Después de enfriar a 4°C, el precipitado obtenido se recogió y se secó para dar 21 g de *E/Z*-6-cloro-3-(4-cloro-benciliden)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de un sólido de color amarillo brillante. MS: 291 (M+H)⁺.

Ejemplo 76b

Preparación del intermedio *rac*-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 292,17

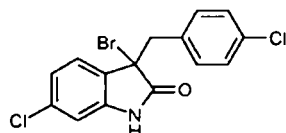
C₁₅H₁₁Cl₂NO

Se añadió borohidruro sódico (3,0 g, 79 mmoles) (Aldrich) en pequeñas porciones a una suspensión de 6-cloro-3-(4-clorobenciliden)-1,3-dihidro-indol-2-ona (19 g, 66 mmoles) (del anterior ejemplo 76a) en metanol (200 ml) y DMSO (50 ml) de tal modo que el desprendimiento de gas no fuera demasiado vigoroso. Una vez completada la adición la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h - 1 h. Después de agregar agua (200 ml) el precipitado obtenido se recogió y se secó, para obtener 18,3 g de *rac*-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido ligeramente amarillo. MS: 293 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 76c

Preparación del intermedio rac-3-bromo-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



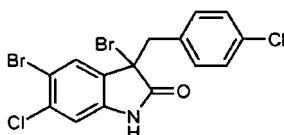
PM 371,06

C₁₅H₁₀BrCl₂NO

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 371 (M+H)⁺.

Ejemplo 76d

Preparación del intermedio rac-3,5-dibromo-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



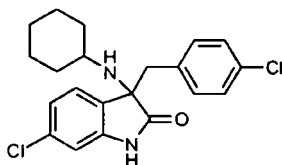
PM 449,96

C₁₅H₉Br₂Cl₂NO

La solución de bromo (2,2 g, 14,4 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota a la disolución de *rac*-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,0 g, 6,85 mmoles) en diclorometano (50 ml). La mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, para obtener 2,2 g de *rac*-3,5-dibromo-6-cloro-3-(4-clorobencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma sólida. MS: 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 76e

Preparación de rac-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-3-ciclo-hexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 389,33

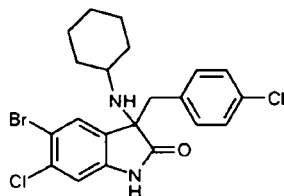
C₂₁H₂₂Cl₂NO

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 389 (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ 7,30 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,05 (dd, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 3,00 (dd, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,15 (m, 5H), 1,00 (m, 5H).

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 77

Preparación de *rac*-5-bromo-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona



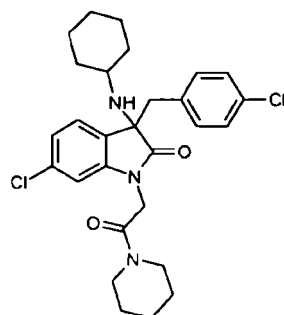
PM 468,22

C₂₁H₂₁BrCl₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 469 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-3-ciclo-hexilamino-1-(2-oxo-2-piperidin-il-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 514,50

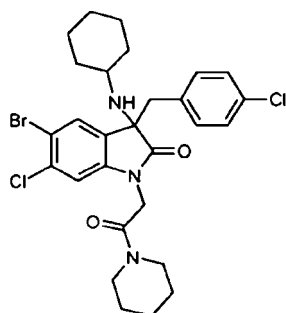
C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₂

A la mezcla de 2-cloro-1-piperidin-1-il-etanona (41 mg, 31 mmoles) y KI (43 mg, 0,26 mmoles) en dimetilformamida (5 ml) se le añadió la *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (100 mg, 0,26 mmoles) preparada en el ejemplo 76c. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h se agregó agua (10 ml) y el producto crudo se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La solución orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, para dar *rac* 6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-3-ciclohexil-amino-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-1,3-dihidroindol-2-ona, en forma de sólido blanco. MS: 514 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 79

Preparación de *rac*-5-bromo-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 593,40

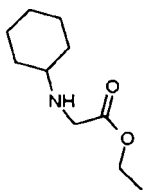
C₂₈H₃₂BrCl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac* 6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona.

MS: 594 (M+H)⁺; RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,84 (d, 2H), 4,33 (dd, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,00 (dd, 2H), 2,62 (d, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,57 (m, 10H), 0,90 (m, 6H).

Ejemplo 80a

Preparación del intermedio ciclohexilamino-acetato de etilo



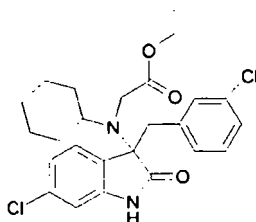
PM 185,27

C₁₀H₁₉NO₂

A una solución de ciclohexilamina (45 g, 0,45 moles) en diclorometano (100 ml) se le añadió lentamente bromoacetato de etilo (15 g, 0,09 moles) en diclorometano (150 ml) a 0°C. Tras la adición la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se lavó con agua (3 x 200 ml). La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (DCM : MeOH = 30:1), para dar ciclohexilamino-acetato de etilo en forma de aceite. MS: 186 (M+H)⁺.

Ejemplo 80b

Preparación de *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-acetato de etilo



PM 475,42

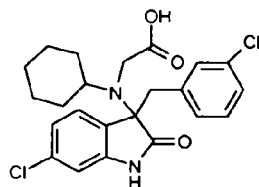
C₂₅H₂₈Cl₂N₂O₃

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac* 6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 476 (M+H)⁺; RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,66 (d, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,59 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,66 (m, 1H), 1,66 (m, 6H), 1,30 (t, 3H), 1,00 (m, 4H).

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 81

Preparación de ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-acético



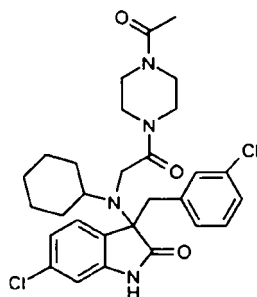
PM 447, 37

$C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_3$

A la mezcla de metanol (120 ml) y agua (30 ml) se añadió *rac*-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidroindol-3-il]-ciclohexil-amino}-acetato de etilo (5 g, 105 mmoles) y KOH (0,8 g, 210 mmoles). Después de calentar la mezcla reaccionante a reflujo por la noche se concentró el producto crudo. Luego se agregó agua (100 ml). La mezcla se acidificó con HCl a pH = 4 y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, para dar 4,7 g de ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-acético, en forma de un sólido ligeramente amarillo. MS: 447 (M+H)⁺.

Ejemplo 82

Preparación de *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 557, 53

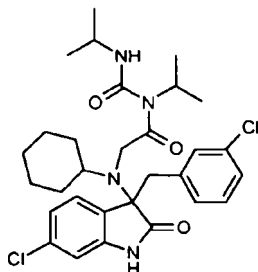
$C_{29}H_{34}Cl_2N_4O_3$

A la mezcla de DIPEA (43 mg, 0,33 mmoles), HATU (64 mg, 0,17 mmoles) y 1-piperazin-1-il-etanona (22 mg, 0,17 mmoles) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-acético (50 mg, 0,11 mmoles). Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h, el producto crudo se lavó con agua (3x10 ml). La solución orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa, para dar 24 mg de *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de un sólido blanco. MS: 557 (M+H)⁺.

5

10

15

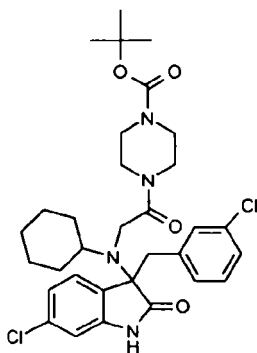


20

25

35

50

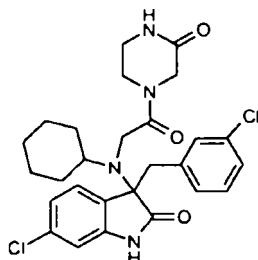


55

60

Ejemplo 85

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{ciclo-hexil-[2-oxo-2-(3-oxo-piperazin-il)-etil]-amino}-1,3-dihidroindol-2-ona



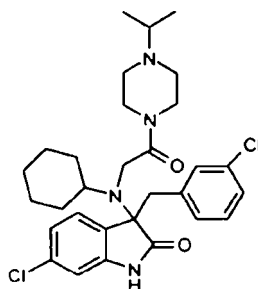
PM 529, 47

 $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 529 (M+H)⁺.

Ejemplo 86

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{ciclo-hexil-[2-(4-isopropil-piperazin-il)-2-oxo-etil]-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona



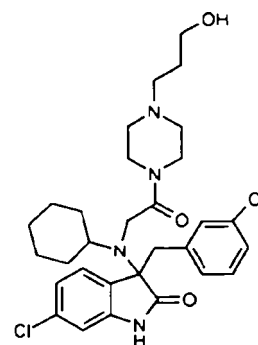
PM 557, 57

 $C_{30}H_{38}Cl_2N_4O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 557 (M+H)⁺.

Ejemplo 87

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclo-hexil-{2-[4-(3-hidroxipropil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



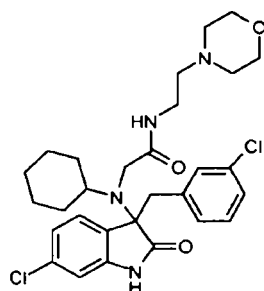
PM 573, 57

 $C_{30}H_{38}Cl_2N_4O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 574 (M+H)⁺.

Ejemplo 88

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida



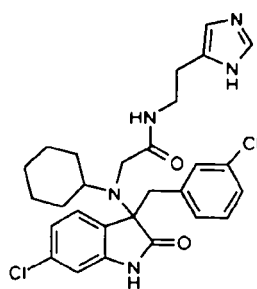
PM 559, 54

 $C_{29}H_{36}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 559 (M+H)⁺.

Ejemplo 89

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino]-N-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-acetamida



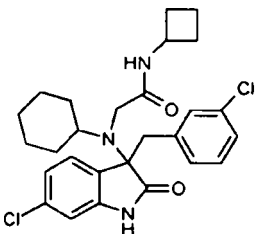
PM 540, 50

 $C_{28}H_{31}Cl_2N_5O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 540 (M+H)⁺.

Ejemplo 90

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino]-N-ciclobutila-cetamida



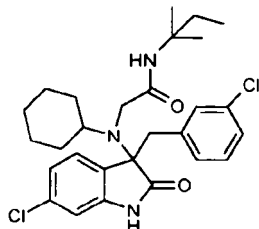
PM 500, 47

 $C_{27}H_{31}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 500 (M+H)⁺. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,21 (dd, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,12 (m, 4H), 1,38 (m, 12H).

Ejemplo 91

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino]-N-(1,1-dimetil-propil)-acetamida



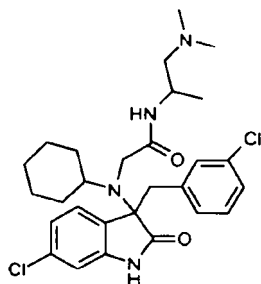
PM 516, 52

 $C_{28}H_{35}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 516 (M+H)⁺.

Ejemplo 92

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino]-N-(2-dimetil-amino-1-metil-etil)-acetamida



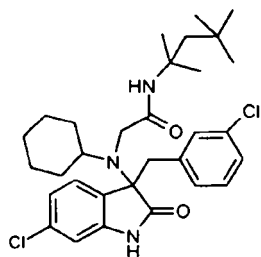
PM 531, 53

 $C_{28}H_{36}Cl_2N_4O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 93

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino]-N-(1,1,3,3-tetra-metil-butil)-acetamida



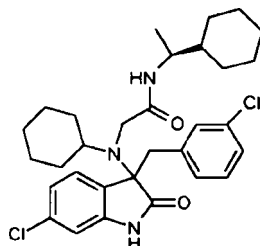
PM 558, 60

 $C_{31}H_{41}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 558 (M+H)⁺.

Ejemplo 94

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-N-[(1S)-ciclohexil-etil]-acetamida



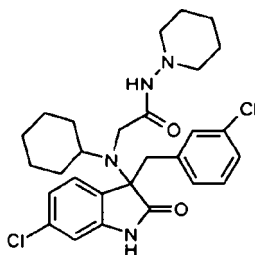
PM 556, 58

 $C_{31}H_{39}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 556 (M+H)⁺.

Ejemplo 95

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-N-piperidin-1-il-acetamida



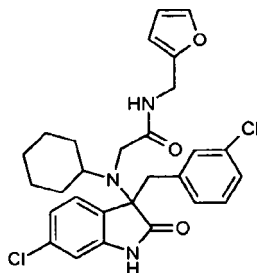
PM 529, 51

 $C_{28}H_{34}Cl_2N_4O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 529 (M+H)⁺.

Ejemplo 96

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-N-furan-2-il-metil-acetamida



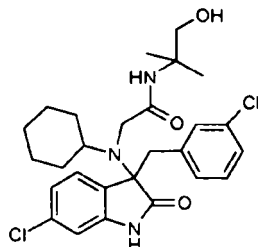
PM 526, 47

 $C_{28}H_{29}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 526 (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,40 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,52 (q, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,03 (t, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,38 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,13 (d, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,17 (dd, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,12 (m, 10H).

Ejemplo 97

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino]-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida



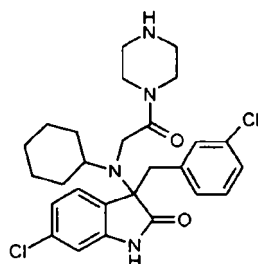
PM 518,49

 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 518 (M+H)⁺.

Ejemplo 98

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclo-hexil-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



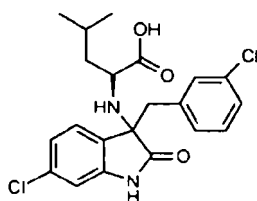
PM 515,49

 $C_{27}H_{32}Cl_2N_4O_2$

Se añadió *rac*-4-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-3-il]-ciclohexil-amino]-acetil)-piperazin-1-carboxilato de butilo (100 mg, 0,163 mmoles) a ácido trifluoroacético (1 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h el producto crudo se concentró al vacío, para dar 68 mg de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma sólida. MS: 515 (M+H)⁺; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,86 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 3,99 (m, 6H), 3,30 (m, 6H), 2,82 (m, 1H), 1,22 (m, 10H).

Ejemplo 99

Preparación de ácido *rac*-(2S)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoico



PM 421,33

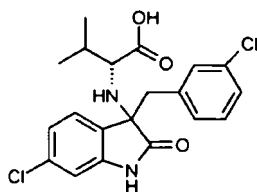
 $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_3$

ES 2 342 854 T3

A la solución acuosa de K_2CO_3 (1,6 μ l, 1 N) se le añadió ácido (2S)-amino-4-metil-pentanoico (106 mg, 0,81 mmoles) y luego *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidroindol-2-ona (200 mg, 0,54 mmoles) en dioxano (5 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h la mezcla reaccionante se concentró al vacío. Se agregó agua (10 ml) y el producto crudo se acidificó con HCl a pH = 4. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (DCM : MeOH = 80:1), para obtener 184 mg de ácido *rac*-(2S)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoico, en forma de sólido blanco. MS: 421 (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,04 (s, 1H), 7,12 (m, 5H), 6,93 (t, 1H), 6,76 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,16 (dd, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 0,90 (dd, 6H).

Ejemplo 100

Preparación de ácido *rac*-(2R)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-metil-butírico



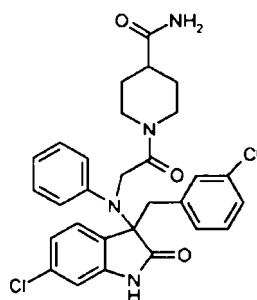
PM 407,30

$C_{20}H_{20}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener el ácido *rac*-(2S)-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoico. MS: 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 101

Preparación de *rac*-1-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-acetil)-piperidin-4-carboxilamida



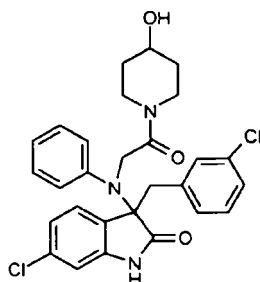
PM 551,48

$C_{29}H_{28}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 551 (M+H)⁺.

Ejemplo 102

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{{2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil}-fenil-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona



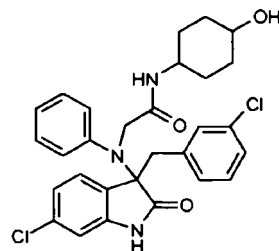
PM 524,45

 $C_{28}H_{27}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-{{2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil}-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 103

Preparación de *rac*-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino}-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida



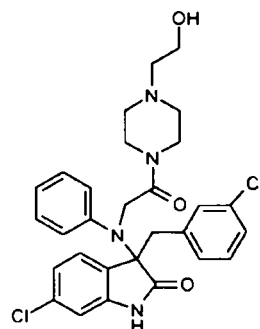
PM 538,48

 $C_{29}H_{29}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-{{2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil}-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 538 (M+H)⁺.

Ejemplo 104

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-oxo-etil}-fenil-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 553,49

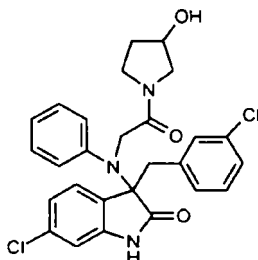
 $C_{29}H_{30}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-{{2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil}-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 553 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 105

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenil-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



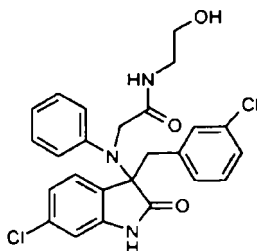
PM 510,42

$C_{27}H_{25}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 510 (M+H)⁺.

Ejemplo 106

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-(2-hidroxietil)-acetamida



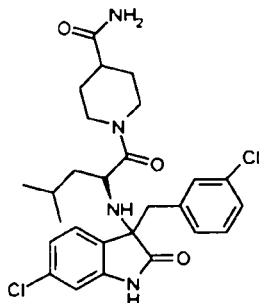
PM 484,39

$C_{25}H_{23}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 484 (M+H)⁺.

Ejemplo 107

Preparación de *rac*-{(2S)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoil}-piperidin-4-carboxilamida



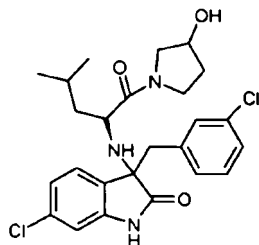
PM 531,49

$C_{27}H_{32}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 108

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(1*S*)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-3-metil-butilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



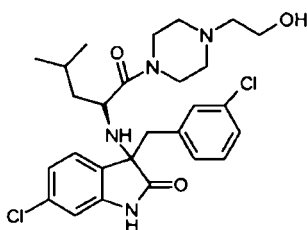
PM 490, 43

 $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 490 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(1*S*)-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-carbonil]-3-metil-butilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



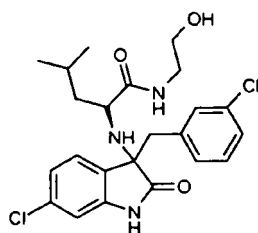
PM 533, 50

 $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 532 (M+H)⁺.

Ejemplo 110

Preparación de *rac*-(2*S*)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoil-(2-hidroxi-etil)-amida



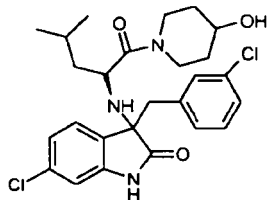
PM 464, 40

 $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 464 (M+H)⁺.

Ejemplo 111

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(1*S*)-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-3-metil-butilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



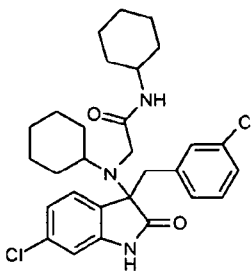
PM 504,46

 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 504 (M+H)⁺.

Ejemplo 112

Preparación de *rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-*N*-ciclohexil-acetamida



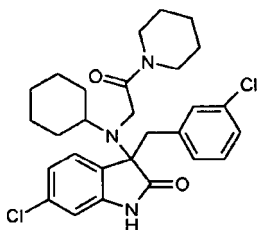
PM 528,53

 $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 528 (M+H)⁺.

Ejemplo 113

Preparación de *rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-*N*-fenilacetamida



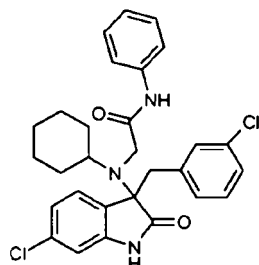
PM 514,50

 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 514 (M+H)⁺.

Ejemplo 114

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino]-N-fenilacetamida



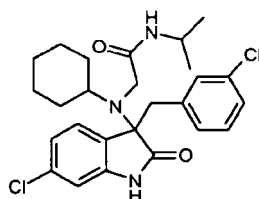
PM 522,48

 $C_{29}H_{29}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 115

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino]-N-fenilacetamida



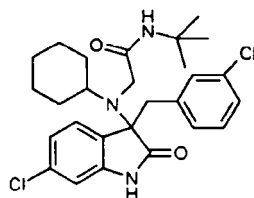
PM 488,46

 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 116

Preparación de *rac*-N-terc-butil-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino]-acetamida



PM 502,49

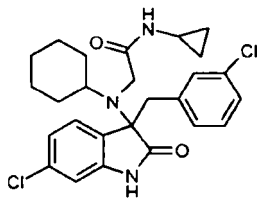
 $C_{27}H_{33}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 502 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 117

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino]-N-ciclopropil-acetamida



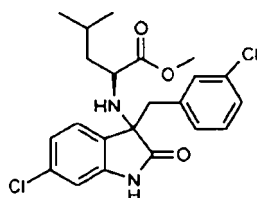
PM 486, 45

C₂₆H₂₉Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 486 (M+H)⁺.

Ejemplo 118

Preparación de *rac*-(2S)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoato de metilo



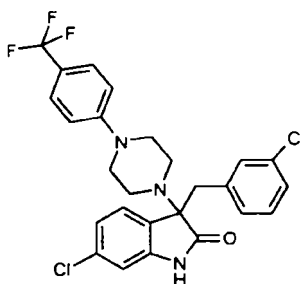
PM 435, 35

C₂₂H₂₄Cl₂N₂O₃

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 435 (M+H)⁺.

Ejemplo 119

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



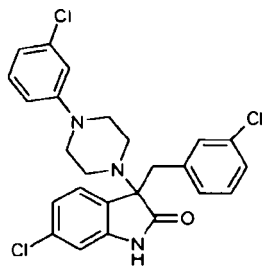
PM 520, 39

C₂₆H₂₂Cl₂F₃N₃O

La mezcla de *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (100 mg, 0,270 mmoles), 1-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (75 mg, 0,324 mmol) y DIPEA (42 mg, 0,324 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente por la noche. El producto crudo se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa, para dar 76 mg de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de un sólido blanco. MS: 520 (M+H)⁺. RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,584 (s, 1H), 7,493 (d, 2H), 7,240 (d, 1H), 7,081 (t, 2H), 7,011 (t, 1H), 6,908 (d, 3H), 6,766 (d, 1H), 6,684 (d, 1H), 3,431 (d, 1H), 3,329-3,206 (m, 5H), 2,947 (t, 4H).

Ejemplo 120

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



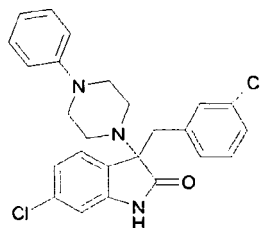
PM 486,83

 $C_{25}H_{22}Cl_3N_3O$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS m/z 486 (M+H)⁺.

Ejemplo 121

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



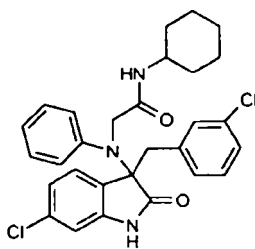
PM 452,39

 $C_{25}H_{23}Cl_2N_3O$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS m/z 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino]-N-ciclohexilacetamida



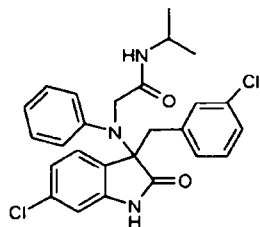
PM 522,48

 $C_{29}H_{29}Cl_2N_3O_2$

La mezcla de ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino}-acético (70 mg, 0,159 mmoles), ciclohexilamina (19 mg, 0,191 mmoles) EDC.HCl (36 mg, 0,191 mmoles), HOBt (26 mg, 0,191 mmoles) y DIPEA (25 mg, 0,191 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla reaccionante se concentró y el residuo se purificó por cromatografía, para obtener 45 mg de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-ciclohexil-acetamida en forma de un sólido amarillo. MS m/z 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 123

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-isopropilacetamida



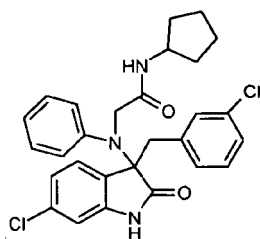
PM 482,41

 $C_{26}H_{25}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS m/z 482 (M+H)⁺.

Ejemplo 124

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-ciclopentilacetamida



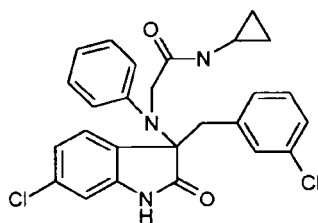
PM 508,45

 $C_{28}H_{27}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS m/z 508 (M+H)⁺.

Ejemplo 125

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-ciclopropilacetamida



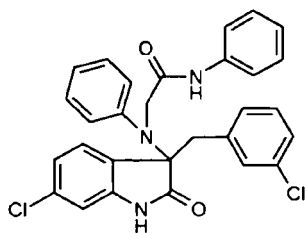
PM 480,40

 $C_{26}H_{23}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS m/z 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 126

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-fenil-acetamida



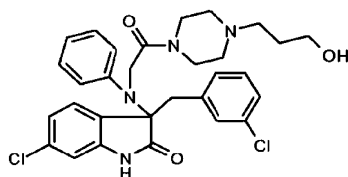
PM 516, 43

 $C_{29}H_{23}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS m/z 516 (M+H)⁺.

Ejemplo 127

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-({2-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



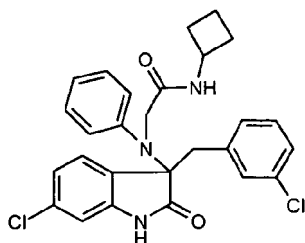
PM 567, 52

 $C_{30}H_{32}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS m/z 567 (M+H)⁺.

Ejemplo 128

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-ciclobutilacetamida



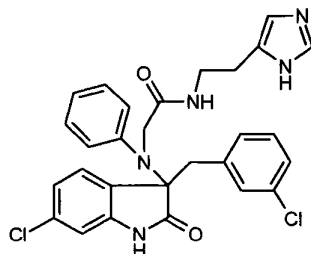
PM 494, 43

 $C_{27}H_{25}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS m/z 494 (M+H)⁺.

Ejemplo 129

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-acetamida



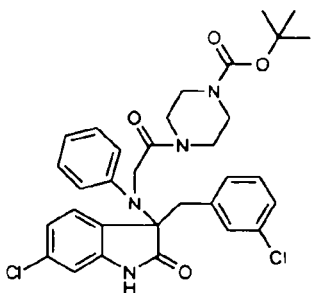
PM 534, 45

 $C_{28}H_{25}Cl_2N_5O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS m/z 535 (M+H)⁺.

Ejemplo 130

Preparación de *rac*-4-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-acetil)-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



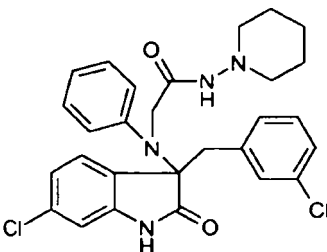
PM 609, 56

 $C_{32}H_{34}Cl_2N_4O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS m/z 609 (M+H)⁺.

Ejemplo 131

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-piperidin-1-il-acetamida



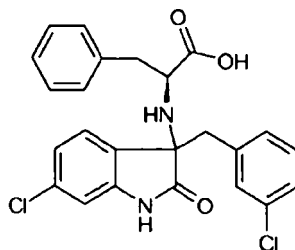
PM 523, 47

 $C_{28}H_{28}Cl_2N_4O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS m/z 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 132

Preparación de ácido *rac*-(2*S*)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-3-fenil-propiónico



PM 455, 34

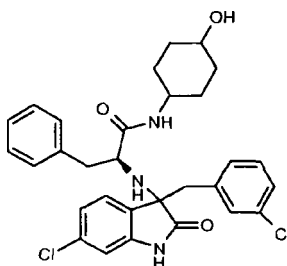
 $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O_3$

A una solución acuosa de NaOH (1 N, 10 ml) a 0°C se le añadió ácido L-2-amino-3-fenil-propiónico (1,47 g, 8,92 mmoles) y luego solución de 3,6-dicloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (3 g, 8,1 mmoles) en 1,4-dioxano (3 ml). Después de agitar la mezcla reaccionante a 0°C durante 4 h, la solución se concentró y se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró.

El residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener ácido *rac*-(2*S*)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-3-fenil-propiónico. MS m/z 455(M+H)⁺.

Ejemplo 133

Preparación de *rac*-(2*S*)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-*N*-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-fenil-propionamida



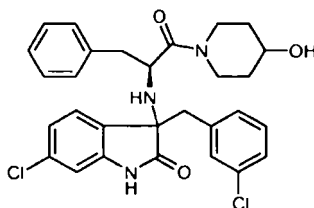
PM 552, 51

 $C_{30}H_{31}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-fenil-amino]-*N*-ciclohexil-acetamida. MS m/z 552 (M+H)⁺.

Ejemplo 134

Preparación de *rac*-3-[(1*S*)-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



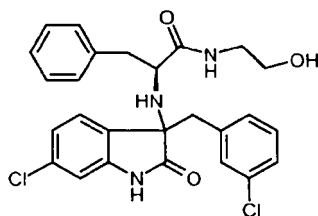
PM 538, 48

 $C_{29}H_{29}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-fenil-amino]-*N*-ciclohexil-acetamida. MS m/z 538 (M+H)⁺.

Ejemplo 135

Preparación de *rac*-(2*S*)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-*N*-(2-hidroxi-etil)-3-fenil-propionamida



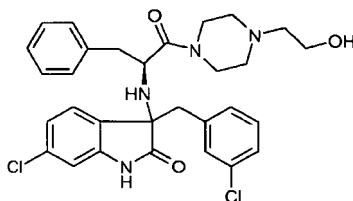
PM 498,41

 $C_{26}H_{25}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-fenil-amino}-*N*-ciclohexil-acetamida. MS *m/z* 498 (*M*+*H*)⁺.

Ejemplo 136

Preparación de *rac*-3-[(1*S*)-bencil-2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



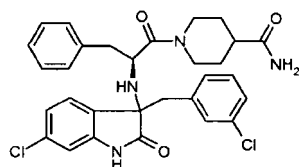
PM 567,52

 $C_{30}H_{32}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-fenil-amino}-*N*-ciclohexil-acetamida. MS *m/z* 567 (*M*+*H*)⁺.

Ejemplo 137

Preparación de *rac*-1-[(2*S*)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-3-fenil-propionil]-piperidin-4-carboxilamida



PM 565,50

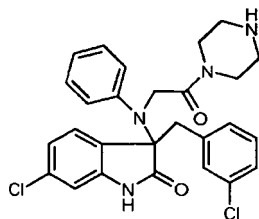
 $C_{30}H_{30}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-fenil-amino}-*N*-ciclohexil-acetamida. MS *m/z* 565 (*M*+*H*)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 138

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-fenil-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 509,44

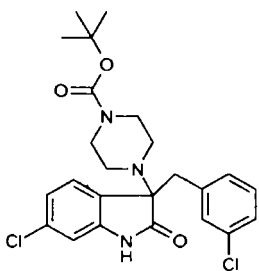
C₂₇H₂₆Cl₂N₄O₂

La mezcla de ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino}-acético (70 mg, 0,159 mmoles), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (36 mg, 0,191 mmoles), EDC.HCl (36 mg, 0,191 mmoles), HOBt (26 mg, 0,191 mmoles) y DIPEA (42 mg, 0,191 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla reactiva se concentró y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después se concentró la solución y el residuo se purificó por HPLC preparativa, para dar 5,8 g de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-fenil-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de un sólido amarillo. MS m/z 509 (M+H)⁺.

Ejemplo 139

Preparación de *rac*-4-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



PM 476,41

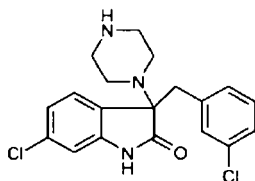
C₂₄H₂₇Cl₂N₃O₃

La mezcla de *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (1 g, 2,703 mmoles), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,604 g, 3,24 mmoles) y DIPEA (0,419 g, 3,24 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla reactiva se concentró y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, para dar 1,1 g de *rac*-4-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo. MS m/z 476 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 140

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-piperazin-1-il-1,3-dihidro-indol-2-ona



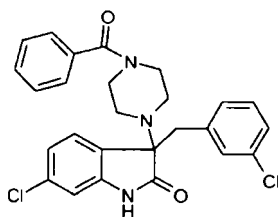
PM 376,29

C₁₉H₁₉Cl₂N₃O

La mezcla de *rac*-4-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 1,89 mmoles) en ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Luego la solución se concentró y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, para obtener 0,6 g de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-piperazin-1-il-1,3-dihidro-indol-2-ona, en forma de un sólido amarillo. MS m/z 376 (M+H)⁺.

Ejemplo 141

Preparación de *rac*-3-(4-benzoíl-piperazin-1-il)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



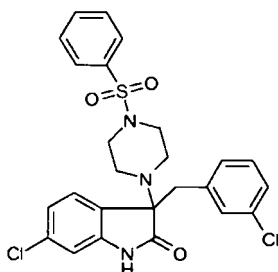
PM 480,40

C₂₆H₂₃Cl₂N₃O₂

La mezcla de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-piperazin-1-il-1,3-dihidro-indol-2-ona (100 mg, 0,266 mmoles), cloruro de benzoílo (37 mg, 0,266 mmoles) y DIPEA (34 mg, 0,266 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se concentró la mezcla y el residuo se purificó por HPLC preparativa, para obtener 29 mg de *rac*-3-(4-benzoíl-piperazin-1-il)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidroindol-2-ona en forma de un sólido de color ligeramente anaranjado. MS m/z 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 142

Preparación de *rac*-3-(4-bencenosulfonil-piperazin-1-il)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



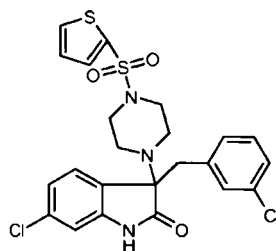
PM 516,45

C₂₅H₂₃Cl₂N₃O₃S

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-(4-benzoíl-piperazin-1-il)-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS m/z 516 (M+H)⁺.

Ejemplo 143

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(tiofen-2-sulfonyl)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



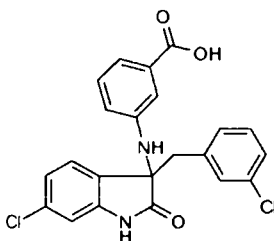
PM 522,48

 $C_{23}H_{21}Cl_2N_3O_3S_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener la *rac*-3-(4-benzoyl-piperazin-1-il)-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS m/z 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

Preparación de ácido *rac*-3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico



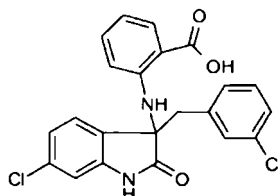
PM 427,29

 $C_{22}H_{16}Cl_2N_2O_3$

La mezcla de *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (740 mg, 2 mmoles), ácido 3-aminobenzoico (301 mg, 2,2 mmoles) y K_2CO_3 (552 mg, 4 mmoles) en DMF (5 ml) se agitó durante 0,5 h y después se vertió en agua (100 ml). La disolución resultante se acidificó con ácido acético y se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y se secó, para dar ácido *rac*-3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico, en forma de un sólido amarillo pálido. MS m/z 425 (M-H)⁻.

Ejemplo 145

Preparación de ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico



PM 427,29

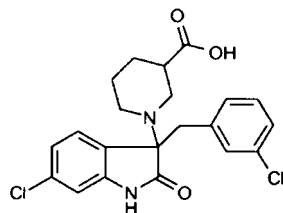
 $C_{22}H_{16}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento utilizado para obtener el ácido *rac*-3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico. MS m/z 425 (M-H)⁻.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 146

Preparación de ácido *rac*-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carboxílico



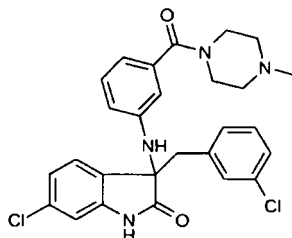
PM 419,31

$C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_3$

A la mezcla de ácido piperidin-3-carboxílico (600 mg, 4,5 mmoles) y NaOH (360 mg, 9 mmoles) en agua (5 ml) y dioxano (5 ml) se agregó *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,1 g, 3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se diluyó con agua (30 ml). La disolución resultante se neutralizó a pH = 7 con ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, para dar ácido *rac*-1-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carboxílico. Rendimiento: (0.9 g, 71%). MS: $[M-H]^- = 417$.

Ejemplo 147

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona



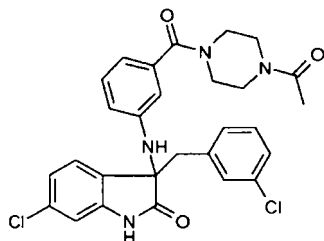
PM 509,44

$C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_2$

La mezcla de ácido *rac*-3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico (60 mg, 0,14 mmoles), 1-metil-piperazina (56 mg, 0,56 mmoles) y EDCI (54 mg, 0,28 mmoles) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente por la noche. La mezcla reactiva se purificó por HPLC preparativa, para dar *rac*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona en polvo. RMN- H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,21-6,74 (m, 9H), 6,49 (d, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,80-3,45 (br, 8H), 3,28-3,15 (q, 2H), 2,66 (s, 3H). MS: $[M+H]^+ = 509$.

Ejemplo 148

Preparación de *rac*-3-[3-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidroindol-2-ona



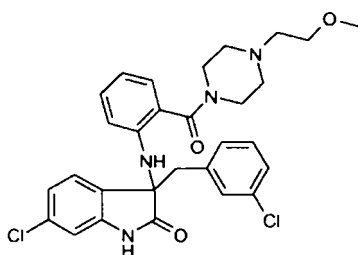
PM 537, 45

 $C_{28}H_{26}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 537$.

Ejemplo 149

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{2-[4-(2-metoxietil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona



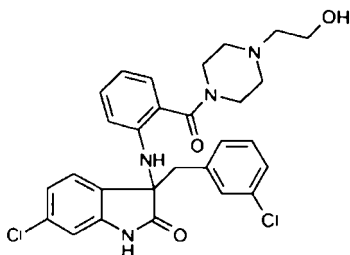
PM 553, 49

 $C_{29}H_{30}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 553$.

Ejemplo 150

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona



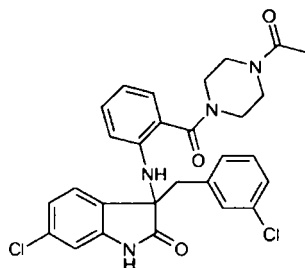
PM 539, 47

 $C_{28}H_{28}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 539$.

Ejemplo 151

Preparación de *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidroindol-2-ona



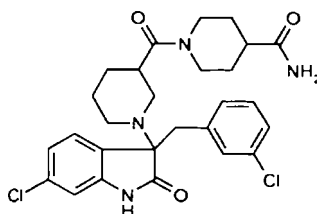
PM 537,45

 $C_{28}H_{26}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 537$.

Ejemplo 152

Preparación de *rac*-1-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carbonil}-piperidin-4-carboxilamida



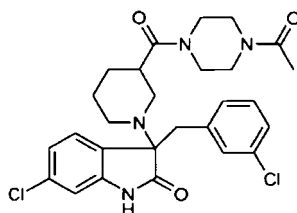
PM 528,48

 $C_{28}H_{31}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 529$.

Ejemplo 153

Preparación de *rac*-3-[3-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-il]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



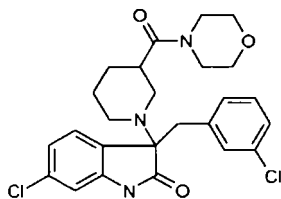
PM 529,47

 $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 529$.

Ejemplo 154

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(morfolin-4-carbonil)-piperidin-1-il]-1,3-dihidroindol-2-ona



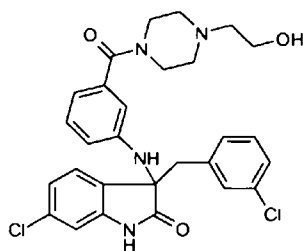
PM 488,42

 $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 488$.

Ejemplo 155

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-{3-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona



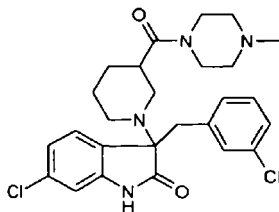
PM 539,47

 $C_{28}H_{28}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 539$.

Ejemplo 156

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-piperidin-1-il]-1,3-dihidroindol-2-ona



PM 501,46

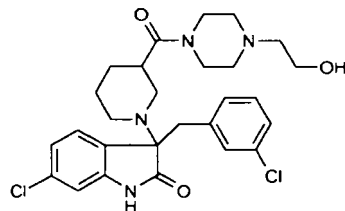
 $C_{26}H_{30}Cl_2N_4O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 501$.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 157

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-piperidin-1-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona



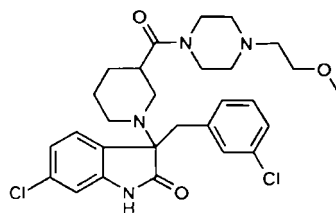
PM 531, 49

$C_{27}H_{32}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 531$.

Ejemplo 158

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-piperidin-1-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona



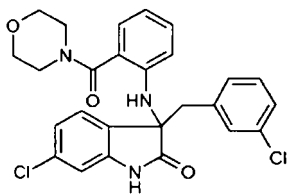
PM 545, 51

$C_{28}H_{34}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 545$.

Ejemplo 159

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 496, 40

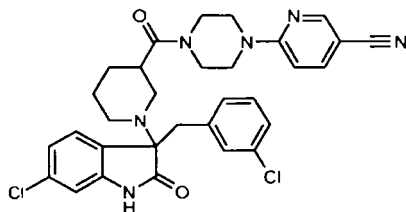
$C_{26}H_{23}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 496$.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 160

Preparación de *rac*-6-(4-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carbonil}-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo



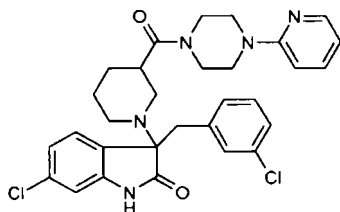
PM 589, 53

C₃₁H₃₀Cl₂N₆O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: [M+H]⁺ = 589.

Ejemplo 161

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-il]-1,3-dihidroindol-2-ona



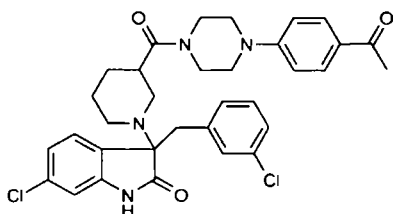
PM 564, 52

C₃₀H₃₁Cl₂N₅O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: [M+H]⁺ = 564.

Ejemplo 162

Preparación de *rac*-3-{3-[4-(4-acetil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-piperidin-1-il}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



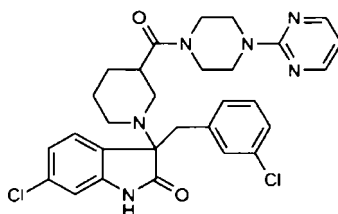
PM 605, 57

C₃₃H₃₄Cl₂N₄O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: [M+H]⁺ = 605.

Ejemplo 163

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



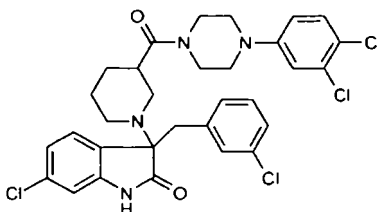
PM 565, 51

 $C_{29}H_{30}Cl_2N_6O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 565$.

Ejemplo 164

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-carbonil]-piperidin-1-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona



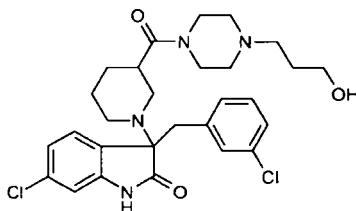
PM 632, 42

 $C_{31}H_{30}Cl_4N_4O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 631$.

Ejemplo 165

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-carbonil]-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



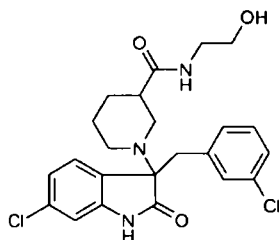
PM 545, 51

 $C_{28}H_{34}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 545$.

Ejemplo 166

Preparación de *rac*-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carboxil-(2-hidroxi-etil)-amida



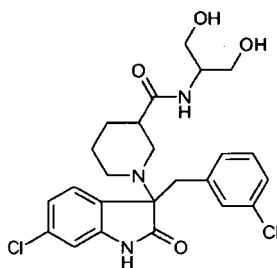
PM 462,38

 $C_{23}H_{25}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 462$.

Ejemplo 167

Preparación de *rac*-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carboxil-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida



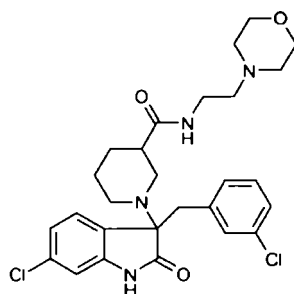
PM 492,41

 $C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 492$.

Ejemplo 168

Preparación de *rac*-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carboxil-(2-morfolin-4-il-etil)-amida



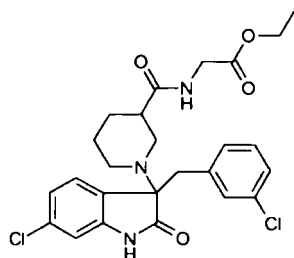
PM 531,49

 $C_{27}H_{32}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 531$.

Ejemplo 169

Preparación de *rac*-(1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carbonil)-amino)-acetato de etilo



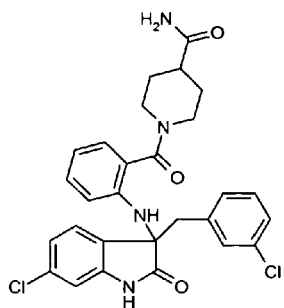
PM 504, 42

 $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-(3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 504$.

Ejemplo 170

Preparación de *rac*-1-{2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoil}-piperidin-4-carboxilamida



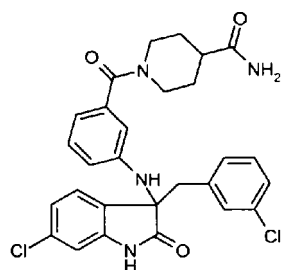
PM 537, 45

 $C_{28}H_{26}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-(3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 537$.

Ejemplo 171

Preparación de *rac*-1-{3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoil}-piperidin-4-carboxilamida



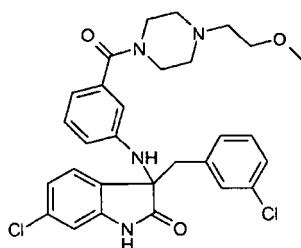
PM 537, 45

 $C_{28}H_{26}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-(3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 537$.

Ejemplo 172

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-metoxietil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona



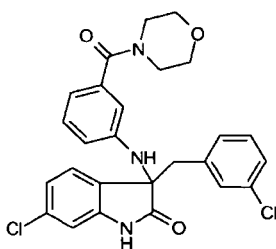
PM 553,49

 $C_{29}H_{30}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 553$.

Ejemplo 173

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino}-1,3-dihidroindol-2-ona



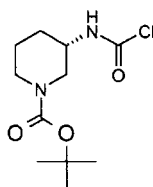
PM 496,40

 $C_{26}H_{23}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 496$.

Ejemplo 174a

Preparación del intermedio (3*S*)-(cloro-carbonil-amino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



PM 262,74

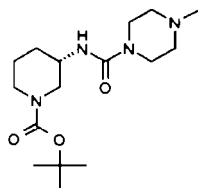
 $C_{11}H_{19}ClN_2O_3$

A una disolución de trifosgeno (3 g, 10 mmoles) en diclorometano (150 ml) a -10°C se le añadió piridina (1,6 ml, 20 mmoles) y después una solución de (S)-3-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 20 mmoles) en diclorometano (5 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Luego la mezcla se enfrió de nuevo a -10°C y se agregó HCl (1 N, 20 ml). Después de agitar a -10°C durante 0,5 h se separó la mezcla. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía, para obtener 2 g de (3*S*)-(cloro-carbonil-amino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite marrón.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 174b

Preparación del intermedio (3S)-[(4-metil-piperazin-1-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



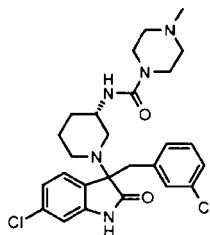
PM 326,44

C₁₆H₃₀N₄O₃

La mezcla de (3S)-(clorocarbonil-amino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1,14 mmoles), 1-metil-piperazina (100 mg, 1 mmol) y Na₂CO₃ (1 g, 9,4 mmoles) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó luego con diclorometano (10 ml), se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, para dar 300 mg de (3S)-[(4-metilpiperazin-1-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite amarillo.

Ejemplo 174c

Preparación de rac-(4-metil-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida



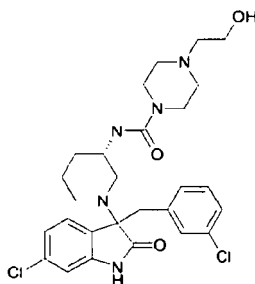
PM 516,48

C₂₆H₃₁Cl₂N₅O₂

Se disolvió (3S)-[(4-metilpiperazin-1-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,15 mmoles) en TFA (2 ml) y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en dioxano (2 ml) y DMF (0,5 ml). A la solución anterior se le añadió *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (40 mg, 0,11 mmoles) y DIPEA (220 mg, 1,7 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, para dar 29 mg de *rac*-(4-metil-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida. MS: [M+H]⁺ = 516.

Ejemplo 175

Preparación de rac-4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida



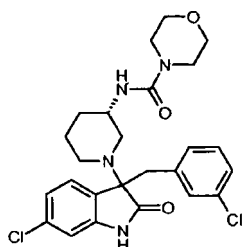
PM 546,50

C₂₇H₃₃Cl₂N₅O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-(4-metil-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida. MS: [M+H]⁺ = 546.

Ejemplo 176

Preparación de *rac*-morfolin-4-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida



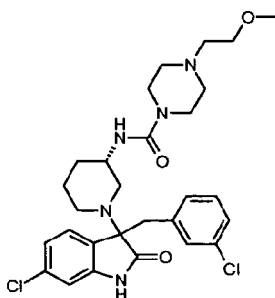
PM 503,43

 $C_{25}H_{28}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-(4-metil-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida. MS: $[M+H]^+ = 503$.

Ejemplo 177

Preparación de *rac*-4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida



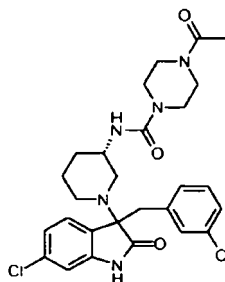
PM 560,53

 $C_{28}H_{35}Cl_2N_5O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-(4-metil-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida. MS: $[M+H]^+ = 560$.

Ejemplo 178

Preparación de *rac*-4-acetil-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida



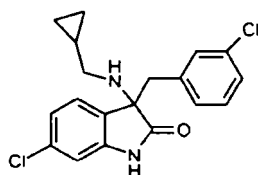
PM 544,49

 $C_{27}H_{31}Cl_2N_5O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-(4-metil-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida. MS: $[M+H]^+ = 544$.

Ejemplo 179

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclo-propilmetil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



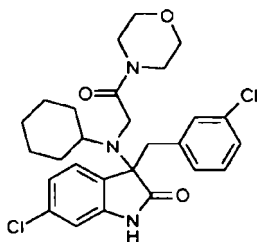
PM 361,27

 $C_{19}H_{18}Cl_2N_2O$

A una solución de ciclopropanmetilamina (142 mg, 2,0 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añadió *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidroindol-2-ona (0,37 g, 0,99 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h se agregó otra porción de diclorometano (20 ml). La mezcla se lavó con agua (20 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró, para dar 0,34 g de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclopropilmetil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona, en forma de un sólido blanco. MS: $[M+H]^+ = 361$.

Ejemplo 180

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclo-hexil-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



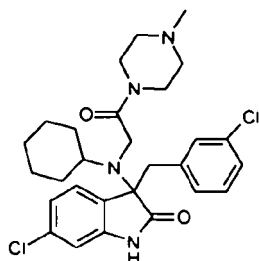
PM 516,47

 $C_{27}H_{31}Cl_2N_3O_3$

A la mezcla de ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]ciclohexilamino}acético (22 mg) y morfolina (6 mg) en diclorometano (2 ml) se le añadió N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreuro (19 mg) y 4-dimetilaminopirimidina (12 mg). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente la mezcla se purificó por cromatografía, para dar 20 mg de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclo-hexil-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 516$.

Ejemplo 181

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclo-hexil-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



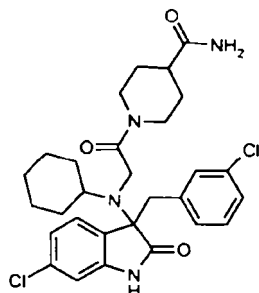
PM 529,51

 $C_{28}H_{34}Cl_2N_4O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amino]-1,3-dihidroindol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 529$.

Ejemplo 182

Preparación de *rac*-1-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino]-acetil)-piperidin-4-carboxilamida



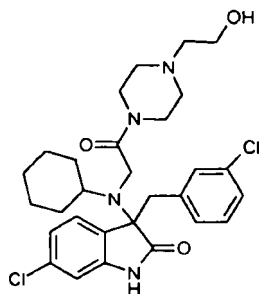
PM 557, 53

 $C_{29}H_{34}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amino]-1,3-dihidroindol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 557$.

Ejemplo 183

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclo-hexil-{2-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 559, 54

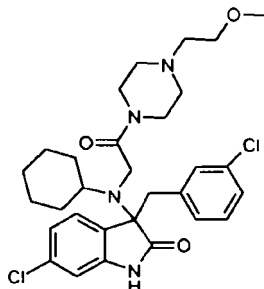
 $C_{29}H_{36}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amino]-1,3-dihidroindol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 559$.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 184

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclo-hexil-{2-[4-(2-metoxietil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



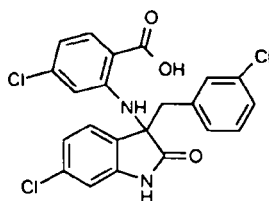
PM 573, 57

$C_{30}H_{38}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amino]-1,3-dihidroindol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 573$.

Ejemplo 185

Preparación de ácido *rac*-4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-ilamino]-benzoico



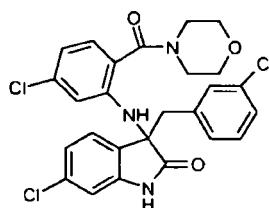
PM 461, 74

$C_{22}H_{15}Cl_3N_2O_3$

La mezcla de ácido 2-amino-4-clorobenzoico (171 mg, 1 mmol) y K_2CO_3 (200 mg, 1,4 mmoles) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente por la noche. Luego se vertió la mezcla en agua helada y se añadió HCl (1 N) hasta pH 7. La mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía, para obtener 320 mg de ácido *rac*-4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-ilamino]-benzoico, en forma de un sólido blanco. MS: $[M+H]^+ = 461$.

Ejemplo 186

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 530, 84

$C_{26}H_{22}Cl_3N_3O_3$

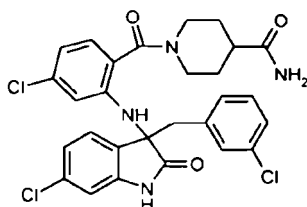
La mezcla de ácido 4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico (23 mg, 0,05 mmoles), morfolina (26 mg, 0,3 mmoles) y EDCI (15 mg, 0,08 mmoles) en diclorometano (1 ml) se agitó a

ES 2 342 854 T3

temperatura ambiente por la noche. El producto crudo se purificó por cromatografía, para dar 22 mg de *rac*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de un sólido blanco. MS: $[M+H]^+ = 530$.

Ejemplo 187

Preparación de rac-1-[4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoil]-piperidin-4-carboxilamida



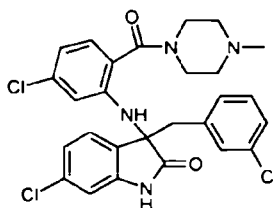
PM 571,90

C₂₈H₂₅Cl₃N₄O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 570,9$.

Ejemplo 188

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-[5-cloro-2-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona



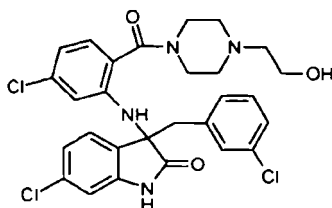
PM 543,88

C₂₇H₂₅Cl₃N₄O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 542,9$.

Ejemplo 189

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-[5-cloro-2-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



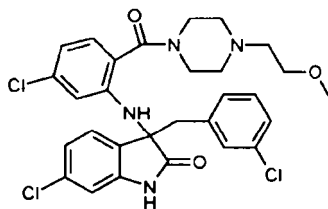
PM 573,91

C₂₈H₂₇Cl₃N₄O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 573$.

Ejemplo 190

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-[5-cloro-2-[4-(2-metoxietil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



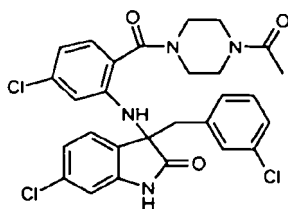
PM 587,94

 $C_{29}H_{29}Cl_3N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 587$.

Ejemplo 191

Preparación de *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-cloro-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



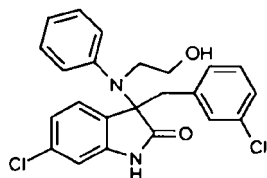
PM 571,90

 $C_{28}H_{25}Cl_3N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 571$.

Ejemplo 192

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(2-hidroxi-etil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 427,33

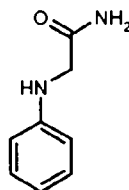
 $C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_2$

La mezcla de *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (370 mg, 1 mmol), N-feniletanolina (165 mg, 1,2 mmoles) y K_2CO_3 (276 mg, 2 mmoles) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía, para obtener 51 mg de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(2-hidroxi-etil)-fenil-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona, en forma de un sólido blanco. MS: $[M+H]^+ = 427$.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 193a

Preparación del intermedio 2-fenilamino-acetamida



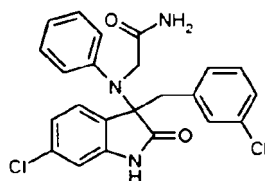
PM 150, 18

C₈H₁₀N₂O

La mezcla de 2-cloroacetamida (3,1 g), anilina (3,1 g), K₂CO₃ (4,5 g) y KI (1 g) en acetonitrilo (50 ml) y agua (10 ml) se agitó a temperatura ambiente por la noche. Se evaporó disolvente a vacío hasta unos 20 ml y el residuo se vertió en agua (40 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía, para dar 0,48 g de 2-fenilamino-acetamida.

Ejemplo 193b

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-acetamida



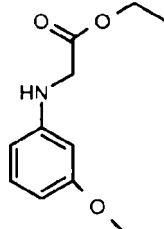
PM 440, 33

C₂₃H₁₉Cl₂N₂O₂

La mezcla de *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (370 mg, 1 mmol), 2-fenilamino-acetamida (200 mg, 1,33 mmoles) y K₂CO₃ (300 mg, 2,2 mmoles) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía, para obtener 60 mg de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino]-acetamida. MS: [M+H]⁺ = 439,8.

Ejemplo 194a

Preparación del intermedio (3-metoxi-fenilamino)-acetato de etilo



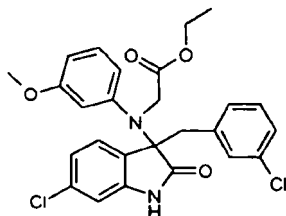
PM 209, 25

C₁₁H₁₅NO₃

La mezcla de 3-metoxianilina (3,7 g), bromoacetato de etilo (5 g) y trietilamina (4 g) en diclorometano (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía, para dar 1,7 g de (3-metoxi-fenilamino)-acetato de etilo. RMN-H¹: δ 1,33 (3H), 3,796 (3H), 3,92 (2H), 4,26 (2H), 6,21 (1H), 6,29 (1H), 6,36 (1H), 7,13 (1H).

Ejemplo 194b

Preparación de *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-metoxi-fenil)-amino]-acetato de etilo



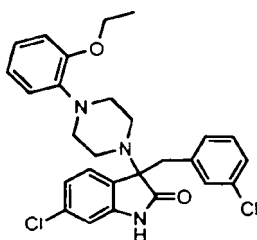
PM 499, 40

 $C_{26}H_{24}Cl_2N_2O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-acetamida. MS: $[M+H]^+ = 499$.

Ejemplo 195

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(2-etoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



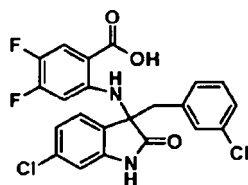
PM 496, 4

 $C_{27}H_{27}Cl_2N_3O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS m/z 496 $[M+H]^+$.

Ejemplo 196

Preparación de ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-difluoro-benzoico



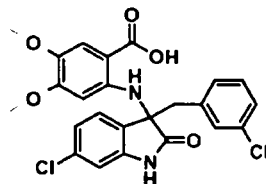
PM 463, 27

 $C_{22}H_{14}Cl_2F_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener el ácido *rac*-3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico. MS m/z 461 $[M-H]^-$.

Ejemplo 197

Preparación de ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-dimetoxil-benzoico



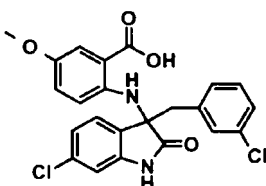
PM 487,34

 $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O_5$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener el ácido *rac*-3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico. MS m/z 487 [M+H]⁺.

Ejemplo 198

Preparación de ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metoxil-benzoico



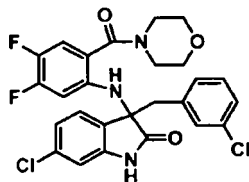
PM 457,32

 $C_{23}H_{18}Cl_2N_2O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener el ácido *rac*-3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico. MS m/z 457 [M+H]⁺.

Ejemplo 199

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4,5-difluoro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



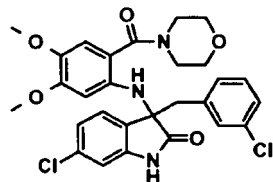
PM 532,38

 $C_{26}H_{21}Cl_2F_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS m/z 532 (M+H)⁺.

Ejemplo 200

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4,5-dimetoxi-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



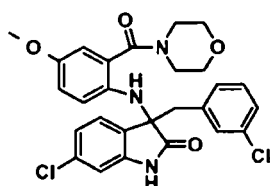
PM 556,45

 $C_{28}H_{27}Cl_2N_3O_5$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS m/z 556 (M+H)⁺.

Ejemplo 201

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-metoxi-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



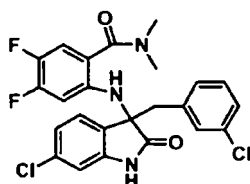
PM 526,42

 $C_{27}H_{25}Cl_2N_3O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS m/z 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 202

Preparación de *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-difluoro-N,N-dimetil-benzamida



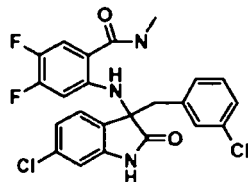
PM 490,34

 $C_{24}H_{19}Cl_2F_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS m/z 490 (M+H)⁺.

Ejemplo 203

Preparación de *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-difluoro-N-metil-benzamida



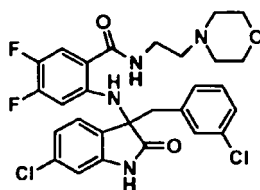
PM 476, 31

 $C_{23}H_{17}Cl_2F_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS m/z 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 204

Preparación de *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-difluoro-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida



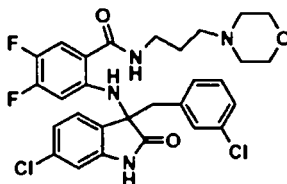
PM 575, 45

 $C_{28}H_{26}Cl_2F_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS m/z 575 (M+H)⁺.

Ejemplo 205

Preparación de *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-difluoro-N-(2-morfolin-4-il-propil)-benzamida



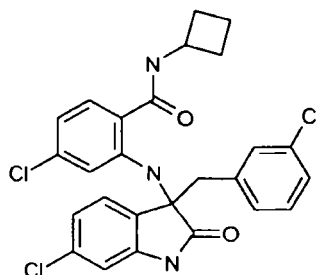
PM 589, 47

 $C_{29}H_{28}Cl_2F_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS m/z 589 (M+H)⁺.

Ejemplo 206

Preparación de *rac*-4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclobutil-benzamida



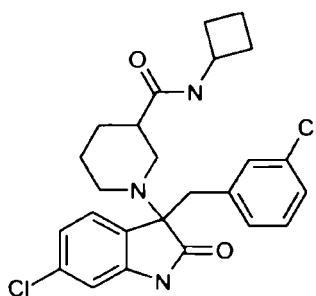
PM 514, 84

 $C_{26}H_{22}Cl_3N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 514$.

Ejemplo 207

Preparación de *rac*-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carboxil-ciclobutil-amida



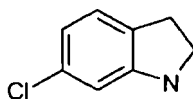
PM 472, 42

 $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 472$.

Ejemplo 208a

Preparación del intermedio 6-cloro-2,3-dihidro-1H-indol



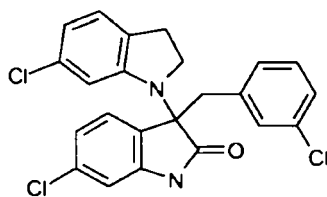
PM 153, 61

 C_8H_8ClN

Se añadió borohidruro sódico (2,0 g, 53 mmoles) (Aldrich) en pequeñas porciones a una mezcla de 6-cloro-1H-indol (1,0 g, 6,6 mmoles) (Aldrich) en TFA (10 ml), enfriada en un baño de hielo-agua, de manera que el desprendimiento de gas no fuera demasiado violento. Una vez completada la adición, la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La capa orgánica se lavó con solución de Na_2CO_3 , se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar 0,6 g de 6-cloro-2,3-dihidro-1H-indol crudo. MS: $[M+H]^+ = 154$.

Ejemplo 208b

Preparación de rac-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona



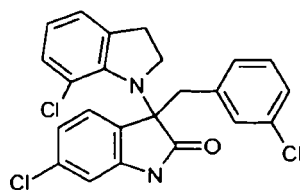
PM 443,76

C₂₃H₁₇Cl₃N₂O

La mezcla de *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (100 mg, 0,27 mmoles) (del anterior ejemplo 1c), 6-cloro-2,3-dihidro-1H-indol (62 mg, 0,45 mmoles) y K₂CO₃ (110 mg, 0,80 mmoles) en DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se agregó agua (10 ml) y el producto deseado se separó por precipitación. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa, para dar 55 mg de *rac*-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona. MS: [M+H]⁺ = 443.

Ejemplo 209

Preparación de rac-7,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona



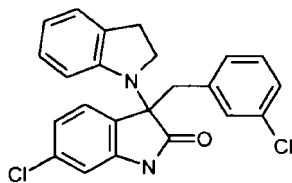
PM 443,76

C₂₃H₁₇Cl₃N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener *rac*-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona. MS: [M+H]⁺ = 443.

Ejemplo 210

Preparación de rac-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona



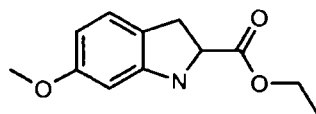
PM 409,32

C₂₃H₁₈Cl₂N₂O

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener *rac*-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona. MS: [M+H]⁺ = 409.

Ejemplo 211a

Preparación del intermedio *rac*-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo



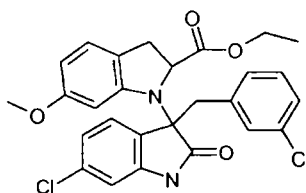
PM 221, 26

 $C_{12}H_{15}NO_3$

Se añadió cianoborohidruro sódico (750 mg, 12 mmoles) (Aldrich) en pequeñas porciones a una mezcla de 6-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (500 mg, 2,4 mmoles) (Aldrich) en TFA (10 ml), que se enfrió en un baño de hielo-agua, de manera que el desprendimiento de gas no fuera demasiado violento. Una vez terminada la adición se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La capa orgánica se lavó con solución de Na_2CO_3 , se secó con Na_2SO_4 y se concentró, para dar 400 mg de *rac*-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo. MS: $[M+H]^+ = 222$.

Ejemplo 211b

Preparación del intermedio *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxilato de etilo



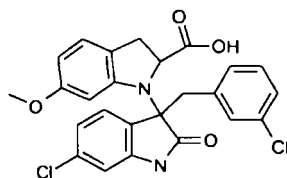
PM 511, 41

 $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona. MS: $[M+H]^+ = 511$.

Ejemplo 211c

Preparación del intermedio ácido *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxílico



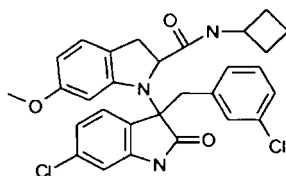
PM 483, 36

 $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_4$

Una mezcla de *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxilato de metilo (250 mg, 0,5 mmoles), NaOH (40 mg, 1,0 mmoles) en metanol (4 ml) y agua (2 ml) se calentó 3 h a reflujo. Luego se concentró la mezcla al vacío para eliminar el metanol. Se añadió agua (10 ml) al residuo. La mezcla resultante se acidificó con ácido acético y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío, para dar 250 mg de ácido *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxílico. MS: $[M-H]^- = 481$.

Ejemplo 211d

Preparación de *rac*-6'-cloro-3'-(3-clorobencil)-6-metoxi-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclobutilamida



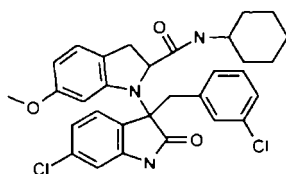
PM 536, 46

 $C_{29}H_{27}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 536$.

Ejemplo 212

Preparación de *rac*-6'-cloro-3'-(3-clorobencil)-6-metoxi-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclohexilamida



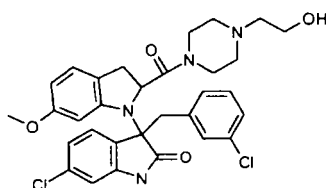
PM 564, 52

 $C_{31}H_{31}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 564$.

Ejemplo 213

Preparación de *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-6-metoxi-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona



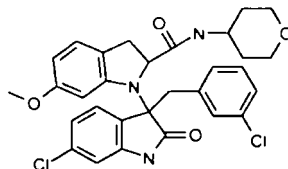
PM 595, 53

 $C_{31}H_{32}Cl_2N_4O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 595$.

Ejemplo 214

Preparación de *rac*-6'-cloro-3'-(3-clorobencil)-6-metoxi-2-(morfolin-4-carbonil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona



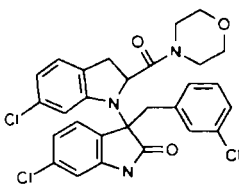
PM 566,49

 $C_{30}H_{29}Cl_2N_3O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 566$.

Ejemplo 215

Preparación de *rac*-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-(morfolin-4-carbonil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona



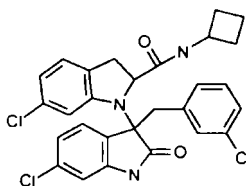
PM 556,88

 $C_{28}H_{24}Cl_3N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 556$.

Ejemplo 216

Preparación de *rac*-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclobutilamida



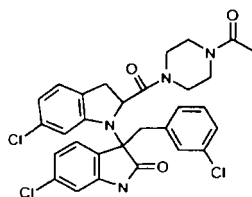
PM 540,88

 $C_{28}H_{24}Cl_3N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 542$.

Ejemplo 217

Preparación de rac-2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']-biindolil-2'-ona



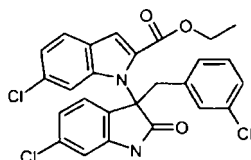
PM 597,93

 $C_{30}H_{27}Cl_3N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 597$.

Ejemplo 218a

Preparación del intermedio rac-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxilato de etilo



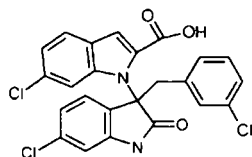
PM 513,81

 $C_{26}H_{19}Cl_3N_2O_3$

La solución de *rac*-6'-cloro-3'-(3-clorobencil)-6-metoxi-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 1,9 mmoles) y DDQ (0,73 g, 3,2 mmoles) en tolueno (50 ml) se calentó a 90°C durante 4 h. Después la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se lavó con solución de NaOH (al 10%) y agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró al vacío, para obtener 0,9 g de *rac*-6,6'-dicloro-3'-(3-clorobencil)-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxilato de etilo, en forma de un sólido amarillo. MS: $[M+H]^+ = 513$.

Ejemplo 218b

Preparación del intermedio ácido rac-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxílico



PM 485,76

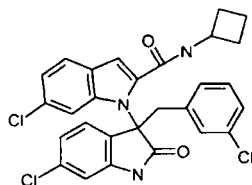
 $C_{24}H_{15}Cl_3N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener el ácido *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxílico. MS: $[M-H]^- = 483$.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 218c

Preparación de *rac*-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclobutil-amida



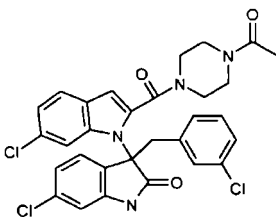
PM 538, 87

C₂₈H₂₂Cl₃N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: [M+H]⁺ = 538.

Ejemplo 219

Preparación de *rac*-2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6,6'-dicloro-3'-(3-clorobencil)-1',3'-dihidro-[1,3']biindol-il-2'-ona



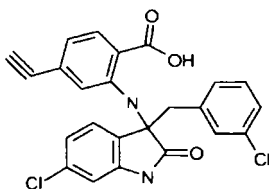
PM 595, 92

C₃₀H₂₅Cl₃N₄O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: [M+H]⁺ = 595.

Ejemplo 220

Preparación de ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-etinil-benzoico



PM 451, 31

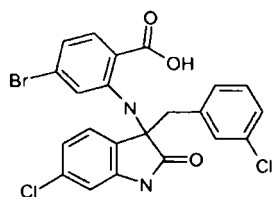
C₂₄H₁₆Cl₂N₂O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al empleado para obtener el ácido *rac*-3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-benzoico. MS: [M-H]⁻ = 449.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 221

Preparación de ácido *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico



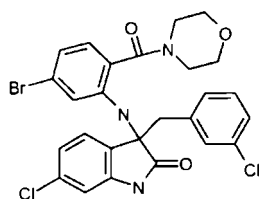
PM 506,19

C₂₂H₁₅BrCl₂N₂O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al empleado para obtener el ácido *rac*-3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-benzoico. MS: [M-H]⁻ = 503.

Ejemplo 222

Preparación de *rac*-3-[5-bromo-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidroindol-2-ona



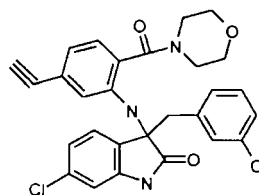
PM 575,29

C₂₆H₂₂BrCl₂N₃O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: [M+H]⁺ = 574.

Ejemplo 223

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-etinil-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



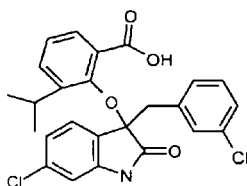
PM 520,42

C₂₈H₂₃Cl₂N₃O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: [M+H]⁺ = 520.

Ejemplo 224

Preparación de ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-iloxi]-3-isopropil-benzoico



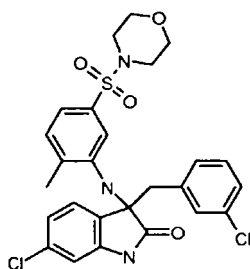
PM 470,36

 $C_{25}H_{21}Cl_2NO_4$

Partiendo de ácido 2-hidroxi-3-isopropilbenzoico y *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona se preparó el compuesto del epígrafe siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener el ácido *rac*-3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico. MS: $[M-H]^- = 468$.

Ejemplo 225

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-[2-metil-5-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



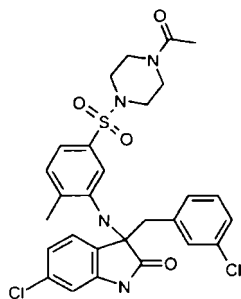
PM 546,48

 $C_{26}H_{25}Cl_2N_3O_4S$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahydro-[1,3']biindolil-2'-ona. MS: $[M+H]^+ = 546$.

Ejemplo 226

Preparación de *rac*-3-[5-(4-acetil-piperazin-1-sulfonyl)-2-metil-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 587,53

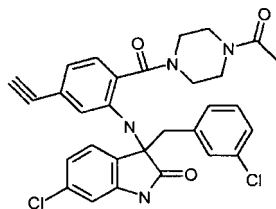
 $C_{28}H_{28}Cl_2N_4O_4S$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahydro-[1,3']biindolil-2'-ona. MS: $[M+H]^+ = 587$.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 227

Preparación de rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-etinil-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



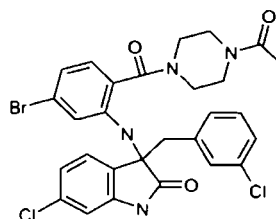
PM 561,47

C₃₀H₂₆Cl₂N₄O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: [M+H]⁺ = 561.

Ejemplo 228

Preparación de rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



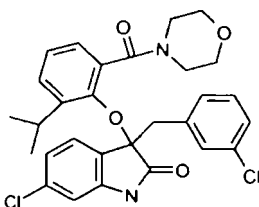
PM 616,35

C₂₈H₂₅BrCl₂N₄O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: [M+H]⁺ = 615.

Ejemplo 229

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[2-isopropil-6-(morfolin-4-carbonil)-fenoxi]-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 539,46

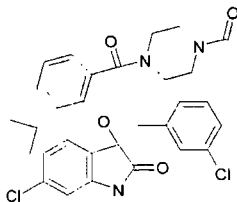
C₂₉H₂₈Cl₂N₂O₄

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: [M+H]⁺ = 539.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 230

Preparación de *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6-isopropil-fenoxy]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



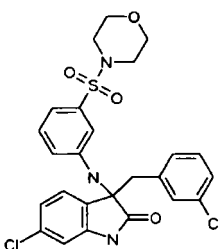
PM 580,52

C₃₁H₃₁Cl₂N₃O₄

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: [M+H]⁺ = 580.

Ejemplo 231

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(morfolin-4-sulfonyl)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



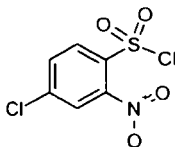
PM 532,45

C₂₅H₂₃Cl₂N₃O₄S

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona. MS: [M+H]⁺ = 532.

Ejemplo 232a

Preparación del intermedio cloruro de 4-cloro-2-nitro-bencenosulfonilo



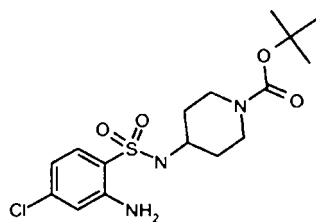
PM 256,07

C₆H₃Cl₂NO₄S

La mezcla de 4-cloro-2-nitro-fenilamina (2,0 g, 11,6 mmoles) (de Aldrich) en TFA (30 ml) y ácido clorhídrico conc. (3 ml) se enfrió a -5°C, después se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ en agua (5 ml) de manera que la temperatura no subiera de 5°C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos más, luego se vertió en una mezcla de ácido acético (40 ml), ácido sulfuroso (40 ml), CuCl₂ (824 mg, 6,1 mmoles) y CuCl (50 mg, 0,5 mmoles) previamente enfriada a 0°C. Se agitó todo a temperatura ambiente durante 40 minutos, se diluyó con agua (100 ml) y se filtró. La torta de filtración se lavó con agua y se secó al vacío, para obtener 1,5 g de cloruro de 4-cloro-2-nitro-benceno-sulfonilo. MS: [M+H]⁺ = 256.

Ejemplo 232b

Preparación del intermedio 4-(2-amino-4-cloro-benceno-sulfonilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



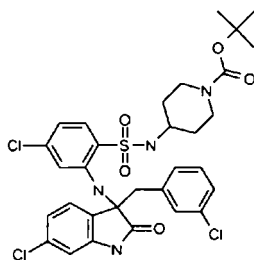
PM 389,90

 $C_{16}H_{24}ClN_3O_4S$

La mezcla de cloruro de 4-cloro-2-nitro-bencenosulfonilo (255 mg, 1 mmol), 4-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 1 mmol) y K_2CO_3 (276 mg, 2 mmoles) en DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se disolvió en metanol y luego se añadió Ra-Ni (0,5 g) e hidrazina (1 ml, 17 mmoles). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, para dar 380 mg de 4-(2-amino-4-cloro-benceno-sulfonilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco pálido. MS: $[M+H]^+ = 390$.

Ejemplo 232c

Preparación de *rac*-4-{4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benceno-sulfonilamino}-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



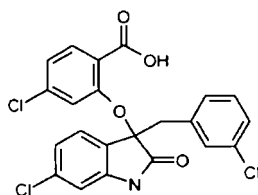
PM 680,06

 $C_{31}H_{33}Cl_3N_4O_5S$

La mezcla de 4-(2-amino-4-cloro-bencenosulfonilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,051 mmoles), *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (30 mg, 0,081 mmoles) y K_2CO_3 (30 mg, 0,22 mmoles) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente por la noche. La mezcla se purificó por cromatografía en columna, para obtener 22 mg de *rac*-4-{4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-3-ilamino]-benceno-sulfonilamino}-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. MS: $[M+H]^+ = 679$.

Ejemplo 233

Preparación de ácido *rac*-4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-iloxo]-benzoico



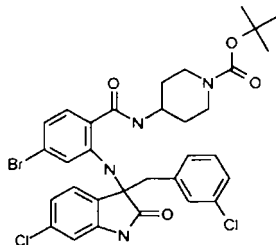
PM 462,72

 $C_{22}H_{14}Cl_3NO_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener el ácido *rac*-3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-benzoico. MS: $[M-H]^- = 460$.

Ejemplo 234

Preparación de *rac*-4-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoilamino}-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



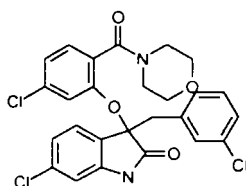
PM 688,45

 $C_{32}H_{33}BrCl_2N_4O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 687$.

Ejemplo 235

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenoxi]-1,3-dihidro-indol-2-ona



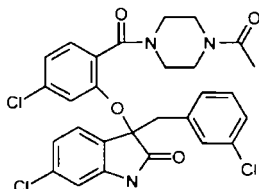
PM 531,83

 $C_{26}H_{21}Cl_3N_2O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 531$.

Ejemplo 236

Preparación de *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-cloro-fenoxi]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidroindol-2-ona



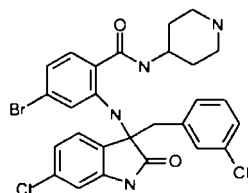
PM 572,88

 $C_{28}H_{24}Cl_3N_3O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 572$.

Ejemplo 237

Preparación de *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-piperidin-4-il-benzamida



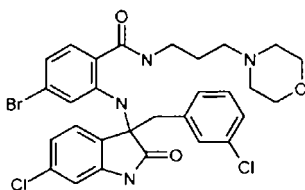
PM 588,34

 $C_{27}H_{25}Cl_2N_4O_2$

A una solución de *rac*-4-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoilamino}-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,044 mmoles) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 3 h y se concentró. El residuo se disolvió en DCM, la solución resultante se lavó con disolución de Na_2CO_3 , se secó con Na_2SO_4 y se concentró, para dar 22 mg de *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-N-piperidin-4-il-benzamida. MS: $[M+H]^+ = 587$.

Ejemplo 238

Preparación de *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-n-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida



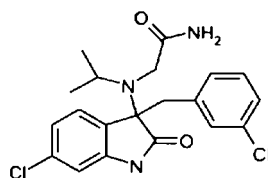
PM 632,39

 $C_{29}H_{29}BrCl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 631$.

Ejemplo 239

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-acetamida



PM 406,32

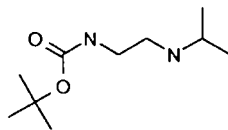
 $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona. MS: $[M+H]^+ = 406$.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 240a

Preparación del intermedio (2-isopropilamino-etil)-carbamato de terc-butilo



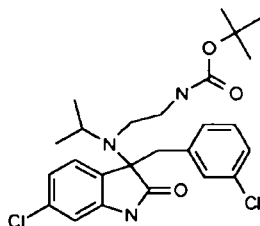
PM 202, 30

C₁₀H₂₂N₂O₂

A una mezcla de isopropilamina (7 ml, 75 mmoles) y K₂CO₃ (2,7 g, 20 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió gota a gota una solución de (2-bromoetil)-carbamato de terc-butilo (3,4 g, 15 mmoles) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla obtenida se calentó a 60°C durante 1,5 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM, se filtró y se concentró, para dar 3 g de (2-isopropilamino-etil)-carbamato de terc-butilo, en forma de aceite ligeramente amarillo. MS: [M+H]⁺ = 203.

Ejemplo 240b

Preparación del intermedio rac-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-carbamato de terc-butilo



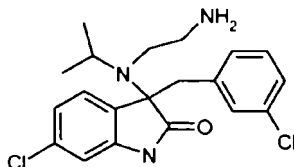
PM 492, 45

C₂₅H₃₁Cl₂N₃O₃

Una mezcla de (2-isopropilamino-etil)-carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,5 mmoles), *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (185 mg, 0,5 mmoles) y K₂CO₃ (138 mg, 1 mmol) en DCM (1 ml) y acetonitrilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente por la noche. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna, para obtener 180 mg de *rac*-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-carbamato de terc-butilo. MS: [M+H]⁺ = 492.

Ejemplo 240c

Preparación de rac-3-[(2-amino-etil)-isopropil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 392, 33

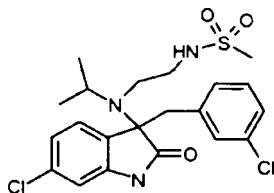
C₂₀H₂₃Cl₂N₃O

A la solución de *rac*-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,2 mmoles) en DCM (10 ml) se añadió TFA (0,3 ml). La mezcla se agitó 2 h a temperatura ambiente, luego se lavó con solución de NaOH (al 5%) y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, para dar 60 mg de *rac*-3-[(2-amino-etil)-isopropil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: [M+H]⁺ = 392.

Ejemplo 241

Preparación de *rac*-N-(2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-meta-

no-sulfonamida



PM 470, 42

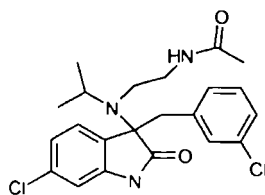
C₂₁H₂₅Cl₂N₃O₃S

A una mezcla de *rac*-3-[(2-aminoetil)-isopropil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (50 mg, 0,13 mmoles) y K₂CO₃ (35 mg, 0,25 mmoles) en DCM (2 ml) se añadió cloruro de metilsulfonilo (16 mg, 0,14 mmoles). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se purificó por cromatografía en columna, para obtener 65 mg de *rac*-N-(2-{{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-di-hidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino}-etil)-metanosulfonamida. MS: [M+H]⁺ = 470.

Ejemplo 242

Preparación de *rac*-N-(2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-aceta-

mida



PM 434, 37

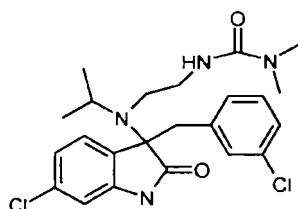
C₂₂H₂₅Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-N-(2-{{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-metano-sulfonamida. MS: [M+H]⁺ = 434.

Ejemplo 243

Preparación de *rac*-3-(2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-1,1-di-

metil-urea



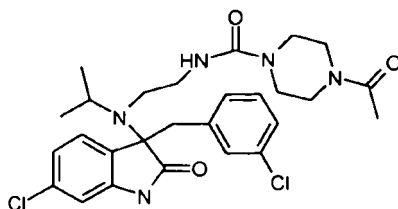
PM 463, 41

C₂₃H₂₈Cl₂N₄O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-N-(2-{{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-metano-sulfonamida. MS: [M+H]⁺ = 463.

Ejemplo 244

Preparación de *rac*-4-acetil-piperazin-1-carboxil-(2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida



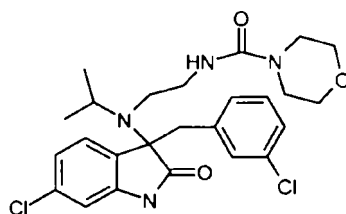
PM 546, 50

 $C_{27}H_{33}Cl_2N_5O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-N-(2-{{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-metano-sulfonamida. MS: $[M+H]^+ = 546$.

Ejemplo 245

Preparación de *rac*-morfolin-4-carboxil-(2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida



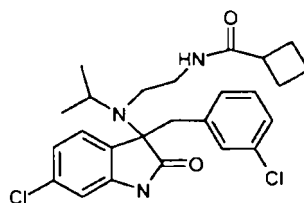
PM 505, 45

 $C_{25}H_{30}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-N-(2-{{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-metano-sulfonamida. MS: $[M+H]^+ = 505$.

Ejemplo 246

Preparación de *rac*-ciclobutancarboxil-(2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida



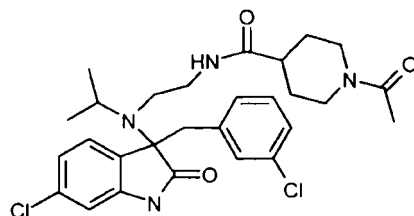
PM 474, 43

 $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_2$

La mezcla de *rac*-3-[(2-amino-etil)-isopropil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (60 mg, 0,15 mmoles), ácido ciclobutancarboxílico (18,4 mg, 0,18 mmoles), EDCI (37 mg, 0,19 mmoles), HOBt (30 mg, 0,19 mmoles) y DIPEA (40 μ l, 0,225 mmoles) en DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se purificó por cromatografía flash en columna, para dar 60 mg de *rac*-ciclobutancarboxil-(2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: $[M+H]^+ = 474$.

Ejemplo 247

Preparación de *rac*-1-acetil-piperidin-4-carboxil-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-amida



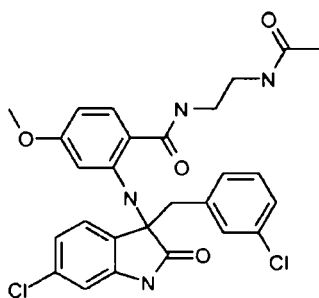
PM 545, 51

 $C_{28}H_{34}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-amida. MS: $[M+H]^+ = 545$.

Ejemplo 248

Preparación de *rac*-N-(2-acetilamino-etil)-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metoxi-benzamida



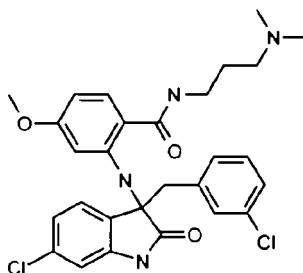
PM 541, 44

 $C_{27}H_{26}Cl_2N_4O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-amida. MS: $[M+H]^+ = 541$.

Ejemplo 249

Preparación de *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-4-metoxi-benzamida



PM 541, 48

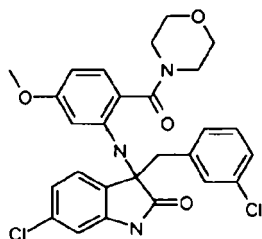
 $C_{28}H_{30}Cl_2N_4O_3$

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: $[M+H]^+ = 541$.

Ejemplo 250

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-metoxi-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



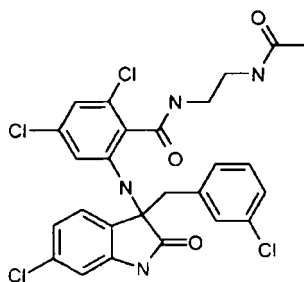
PM 526,42

$C_{27}H_{25}Cl_2N_3O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: $[M+H]^+ = 526$.

Ejemplo 251

Preparación de rac-N-(2-acetilamino-etil)-2,4-dicloro-6-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-benzamida



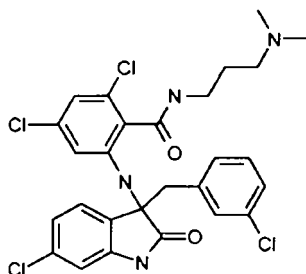
PM 580,30

$C_{26}H_{22}Cl_4N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: $[M+H]^+ = 579$.

Ejemplo 252

Preparación de *rac*-2,4-dicloro-6-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(3-dimetil-amino-propil)-benzamida



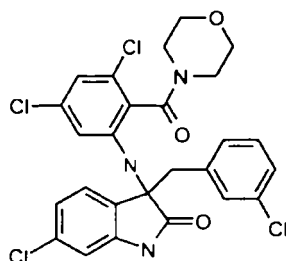
PM 580,35

 $C_{27}H_{26}Cl_4N_4O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-amida. MS: $[M+H]^+ = 579$.

Ejemplo 253

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3,5-dicloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidroindol-2-ona



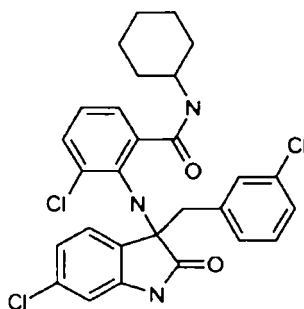
PM 565,29

 $C_{26}H_{21}Cl_4N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-amida. MS: $[M+H]^+ = 564$.

Ejemplo 254

Preparación de *rac*-3-cloro-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclohexil-benzamida



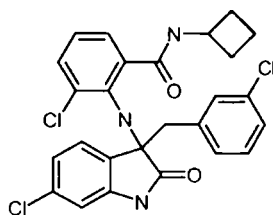
PM 542, 90

 $C_{28}H_{26}Cl_3N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: $[M+H]^+ = 542$.

Ejemplo 255

Preparación de *rac*-3-cloro-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclobutil-benzamida



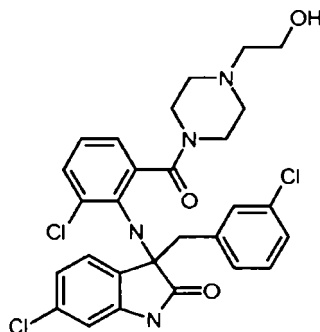
PM 514, 84

 $C_{26}H_{22}Cl_3N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: $[M+H]^+ = 514$.

Ejemplo 256

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-[2-cloro-6-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



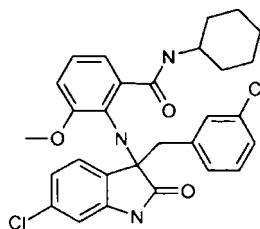
PM 573, 91

 $C_{28}H_{27}Cl_3N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: $[M+H]^+ = 573$.

Ejemplo 257

Preparación de *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclohexil-3-metoxi-benzamida



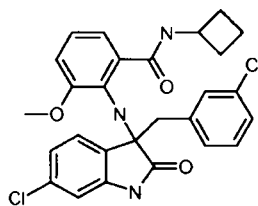
PM 538, 48

 $C_{29}H_{29}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-amida. MS: $[M+H]^+ = 538$.

Ejemplo 258

Preparación de *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclobutil-3-metoxi-benzamida



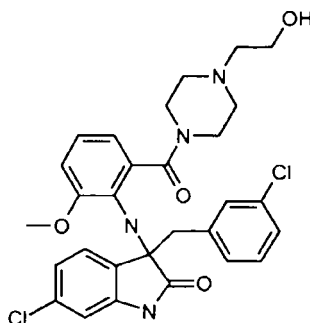
PM 510, 42

 $C_{27}H_{25}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-amida. MS: $[M+H]^+ = 510$.

Ejemplo 259

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-6-metoxi-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 569, 49

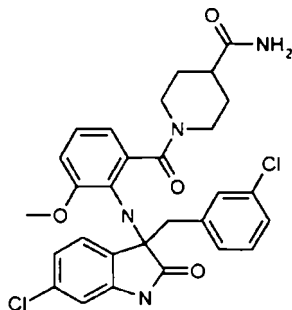
 $C_{29}H_{30}Cl_2N_4O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-amida. MS: $[M+H]^+ = 569$.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 260

Preparación de *rac*-1-{2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-metoxi-benzoíl}-piperidin-4-carboxilamida



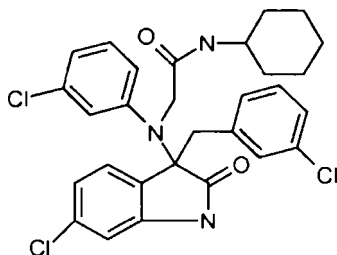
PM 567, 48

$C_{29}H_{28}Cl_2N_4O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: $[M+H]^+ = 567$.

Ejemplo 261

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-cloro-fenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida



PM 556, 918

$C_{29}H_{28}Cl_3N_3O_2$

La mezcla de ácido [[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-cloro-fenil)-amino]-acético (117,5 mg, 0,211 mmoles), ciclohexilamina (25 mg, 0,253 mmoles), EDC.HCl (48 mg, 0,253 mmoles), HOBt (34 mg, 0,253 mmoles) y DIPEA (82 mg, 0,633 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente por la noche. El producto crudo se purificó después por HPLC preparativa, para dar 48 mg de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-cloro-fenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida, en forma de un sólido amarillo. MS: $[M+H]^+ = 556$.

Ejemplo 262

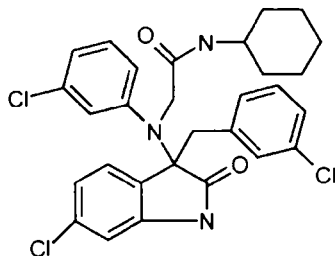
Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-cloro-fenil)-amino]-N-ciclo-

5

butil-acetamida

10

15



PM 528,865

 $C_{27}H_{24}Cl_3N_3O_2$

20

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: $[M+H]^+ = 528$.

25

Ejemplo 263

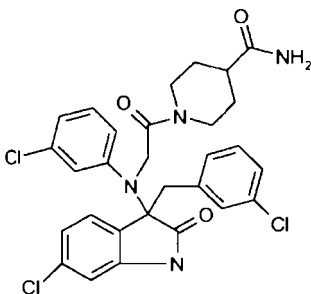
Preparación de *rac*-1-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-acetil}-piperidin-4-carboxilamida

30

35

40

45



PM 585,916

 $C_{29}H_{27}Cl_3N_4O_3$

50

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: $[M+H]^+ = 585$.

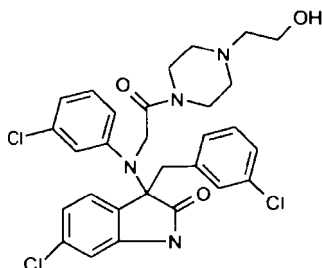
55

60

65

Ejemplo 264

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-((3-clorofenil)-{2-[4-(2-hidroxietyl)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-amino)-1,3-dihidroindol-2-ona



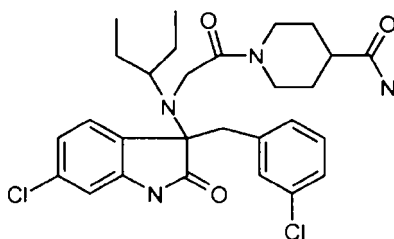
PM 587,932

 $C_{29}H_{29}Cl_3N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: $[M+H]^+ = 587$.

Ejemplo 265

Preparación de *rac*-1-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1-etilpropil)-amino]-acetil)-piperidin-4-carboxilamida



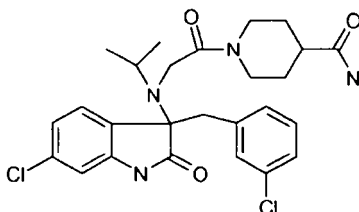
PM 545,508

 $C_{28}H_{34}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: $[M+H]^+ = 545$.

Ejemplo 266

Preparación de *rac*-1-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-acetil)-piperidin-4-carboxilamida



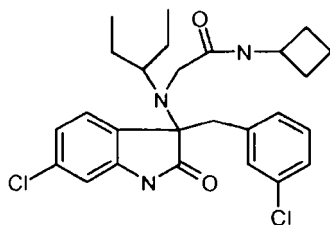
PM 517,454

 $C_{26}H_{30}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: $[M+H]^+ = 517$.

Ejemplo 267

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1-etil-propil)-amino]-N-ciclo-butil-acetamida



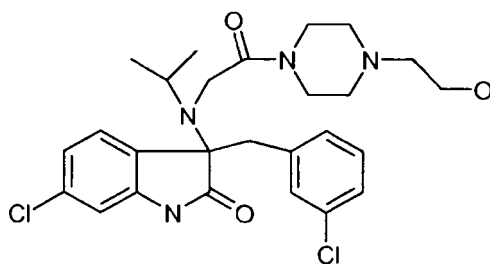
PM 488,456

 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: $[M+H]^+ = 488$.

Ejemplo 268

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-({2-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-isopropil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



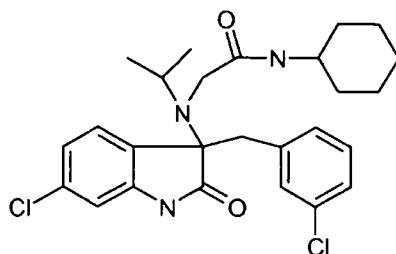
PM 519,47

 $C_{26}H_{32}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: $[M+H]^+ = 519$.

Ejemplo 269

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-N-ciclohexil-acetamida



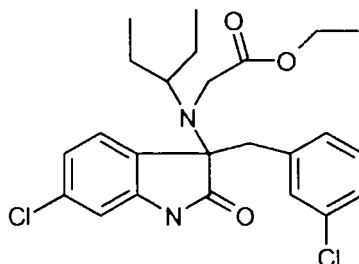
PM 488,456

 $C_{26}H_{31}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: $[M+H]^+ = 488$.

Ejemplo 270

Preparación de *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1-etil-propil)-amino]-acetato de etilo



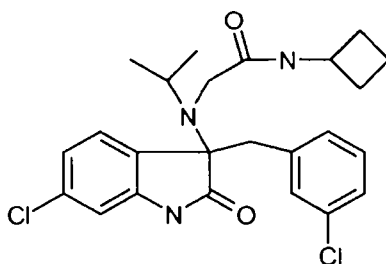
PM 463,402

 $C_{24}H_{28}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: $[M+H]^+ = 463$.

Ejemplo 271

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-N-ciclobutil-acetamida



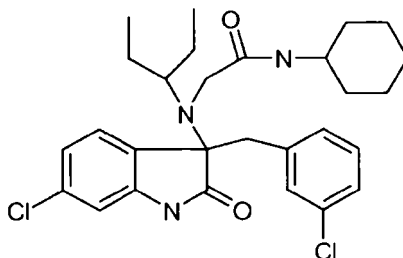
PM 460,402

 $C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: $[M+H]^+ = 460$.

Ejemplo 272

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1-etil-propil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida



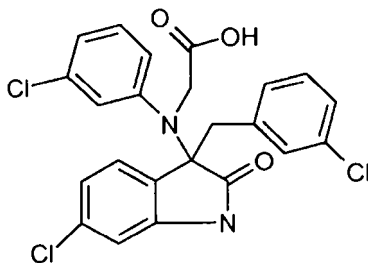
PM 516,509

 $C_{28}H_{32}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: $[M+H]^+ = 516$.

Ejemplo 273

Preparación de ácido *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-cloro-fenil)-amino]-acético



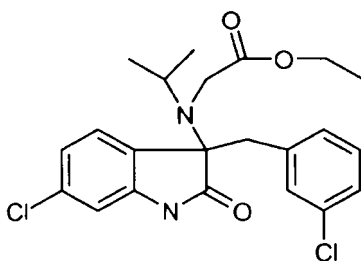
PM 475,757

 $C_{23}H_{17}Cl_3N_2O_3$

Se disolvió a temperatura ambiente ácido (3-cloro-fenil-amino)-acético (1,25 g, 6,8 mmoles) en 10 ml de disolución acuosa 1 N de K_2CO_3 , después se agregó lentamente 3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,5 g, 6,8 mmoles) y 10 ml de 1,4-dioxano. Tras agitar durante unas 3 h se concentró la disolución y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía y dio 1,2 g de ácido *rac*-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]acético, en forma de un sólido amarillo. MS: $[M+H]^+ = 475$.

Ejemplo 274

Preparación de *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acetato de etilo



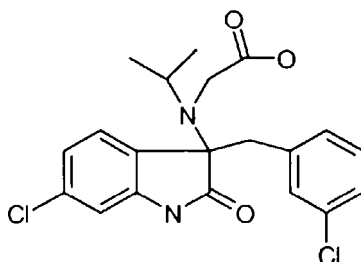
PM 435,349

 $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_3$

A temperatura ambiente se mezcló 3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (4,57 g, 12,3 mmoles) e isopropilamino-acetato de etilo (2,15 g, 14,8 mmoles) y DIPEA (2,14 ml) en unos 40 ml de diclorometano. Después de agitar durante unas 3 h se concentró la solución y el producto crudo se purificó por cromatografía, para obtener 4,7 g de *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acetato de etilo en forma sólida. MS: $[M+H]^+ = 435$.

Ejemplo 275

Preparación de ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acético



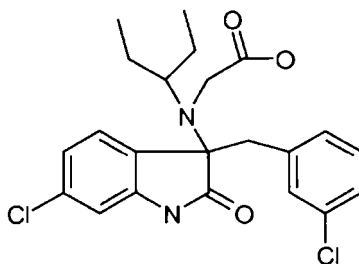
PM 407,295

 $C_{20}H_{20}Cl_2N_2O_3$

Se disolvió *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]isopropilamino}acetato de etilo (4,5 g, 10,4 mmoles) en una mezcla de MeOH y solución acuosa de KOH. Esta solución mixta se calentó a reflujo durante la noche y luego se concentró. El pH de la capa acuosa se ajustó a 5-6 y se extrajo dicha capa con diclorometano. La capa orgánica se secó, se concentró y se purificó por cromatografía, para dar 3,2 g de ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acético. MS: $[M+H]^+ = 407$.

Ejemplo 276

Preparación de ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1-etil-propil)-amino}-acético



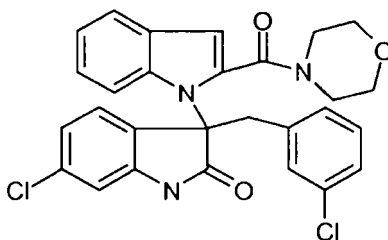
PM 435,349

 $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener el ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acético. MS: 435 (M+H)⁺.

Ejemplo 277

Preparación de *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-(morfolin-4-carbonil)-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2'-ona



PM 520,414

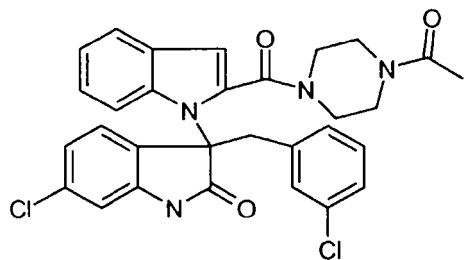
 $C_{28}H_{23}Cl_2N_3O_3$

ES 2 342 854 T3

Se disolvió a temperatura ambiente 6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-(morfolin-4-carbonil)-2,3,1',3'-tetrahidro [1,3']biindolil-2'-ona (60 mg, 0,115 mmoles) y DDQ (47 mg, 0,207 mmoles) en 5 ml de tolueno. Después de agitar durante la noche se concentró la disolución y luego el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución acuosa al 10% de NaOH, se secó y se concentró, para obtener el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía, para dar 20 mg de *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-(morfolin-4-carbonil)-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2'-ona, en forma de sólido amarillo. MS: 520 (M+H)⁺.

Ejemplo 278

Preparación de *rac*-2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6'-cloro-3'-(3-clorobencil)-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2'-ona



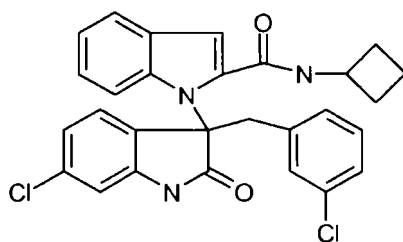
PM 561,466

C₃₀H₂₆Cl₂N₄O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-(morfolin-4-carbonil)-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2'-ona. MS: 561 (M+H)⁺.

Ejemplo 279

Preparación de *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclobutilamida



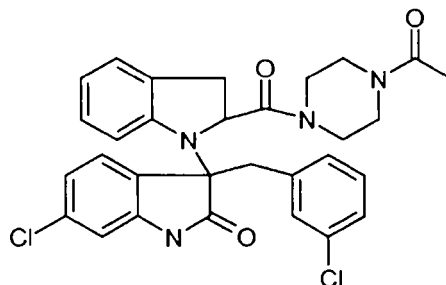
PM 504,415

C₂₈H₂₃Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener la *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-(morfolin-4-carbonil)-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2'-ona. MS: 504 (M+H)⁺.

Ejemplo 280

Preparación de *rac*-2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona



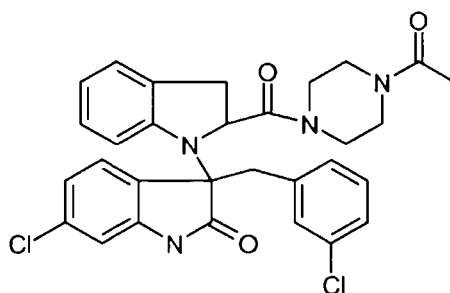
PM 563,482

 $C_{30}H_{28}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 563 (M+H)⁺.

Ejemplo 281

Preparación de *rac*-2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona



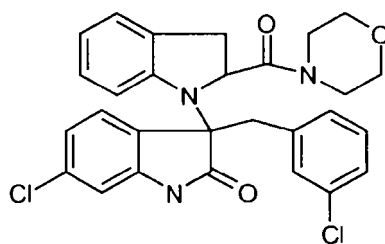
PM 563,482

 $C_{30}H_{28}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 563 (M+H)⁺.

Ejemplo 282

Preparación de *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-(morfolin-4-carbonil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona



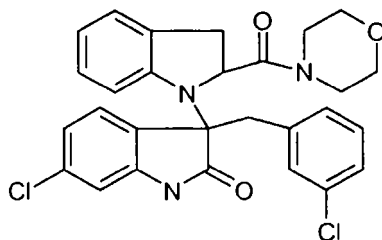
PM 522,429

 $C_{28}H_{25}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 283

Preparación de *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-(morfolin-4-carbonil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona



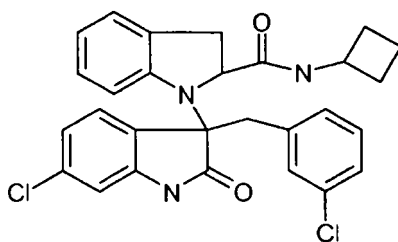
PM 522,429

 $C_{28}H_{25}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 522 (M+H)⁺.

Ejemplo 284

Preparación de *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclo-butilamida



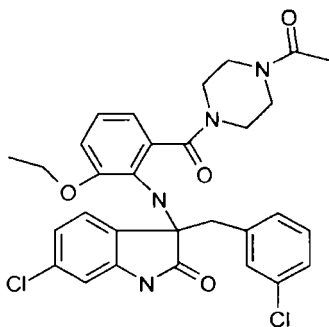
PM 506,43

 $C_{28}H_{25}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 506 (M+H)⁺.

Ejemplo 285

Preparación de *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6-etoxi-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 581,497

 $C_{30}H_{30}Cl_2N_4O_4$

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 581 (M+H)⁺.

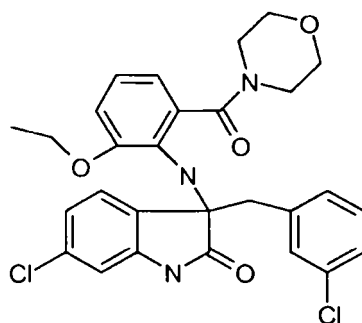
5 Ejemplo 286

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-[2-etoxi-6-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona

10

15

20



25

PM 540,444

C₂₈H₂₇Cl₂N₃O₄

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 540 (M+H)⁺.

30

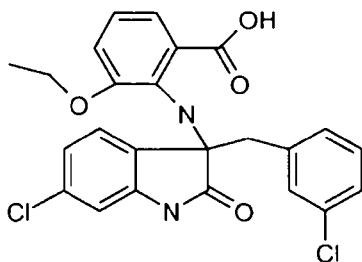
Ejemplo 287

Preparación de ácido rac-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-etoxi-benzoico

35

40

45



50

PM 471,338

C₂₄H₂₀Cl₂N₂O₄

Se mezcló a temperatura ambiente ácido 2-amino-3-etoxi-benzoico (0,59 g, 3,26 mmoles), 3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,21 g, 3,26 mmoles) y DIPEA (0,68 ml) en unos 6 ml de CH₂Cl₂. Después de agitarla por la noche se concentró la disolución y el producto crudo se purificó por cromatografía, para obtener 400 mg de ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-3-etoxi-benzoico en forma sólida. MS: 471 (M+H)⁺.

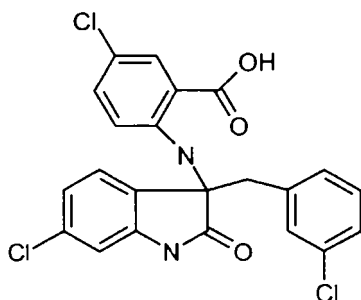
55

60

65

Ejemplo 288

Preparación de ácido rac-5-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico



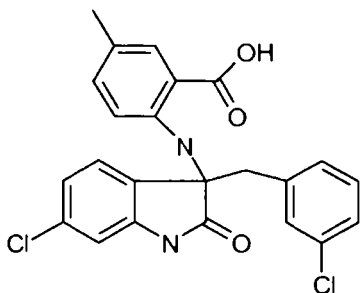
PM 461,731

 $C_{22}H_{15}Cl_3N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener el ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-etoxi-benzoico. MS: 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 289

Preparación de ácido rac-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-5-metil-benzoico



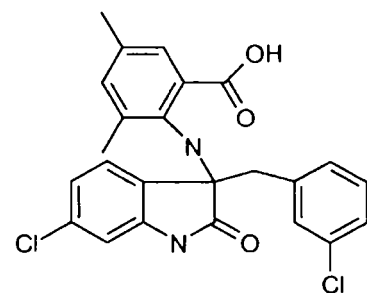
PM 441,312

 $C_{23}H_{18}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener el ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-etoxi-benzoico. MS: 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 290

Preparación de ácido rac-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3,5-dimetil-benzoico



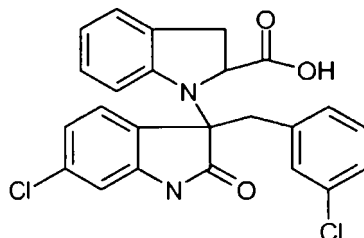
PM 455,339

 $C_{24}H_{20}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener el ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-etoxi-benzoico. MS: 455 (M+H)⁺.

Ejemplo 291

Preparación de ácido *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxílico



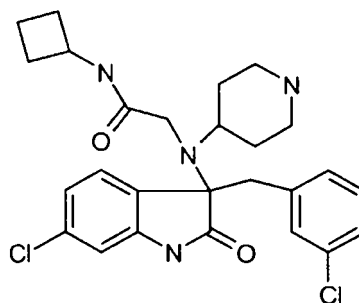
PM 453,323

 $C_{24}H_{18}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener el ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-etoxi-benzoico. MS: 453 (M+H)⁺.

Ejemplo 292

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-4-il-amino]-N-ciclobutil-acetamida



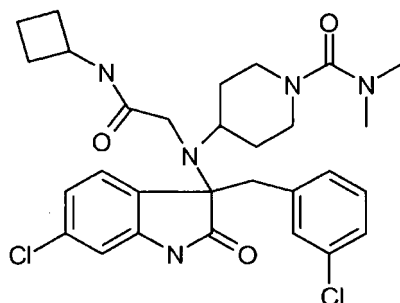
PM 501,455

 $C_{26}H_{30}Cl_2N_4O_2$

Se disolvió a temperatura ambiente 4-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutilcarbamoylmetilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,17 mmoles) en una solución mixta de CF_3COOH y CH_2Cl_2 . Tras agitar 0,5 h se concentró la disolución y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de NaOH. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía, para dar 200 mg de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-4-il-amino]-N-ciclobutil-acetamida. MS: 501 (M+H)⁺.

Ejemplo 293

Preparación de *rac*-4-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutilcarbamoílmetil-amino]-piperidin-1-carboxil-dimetilamida



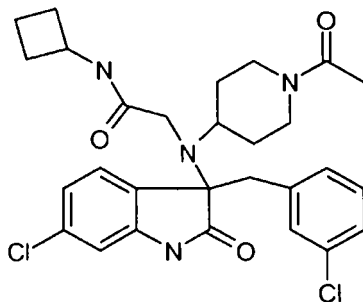
PM 572,534

 $C_{29}H_{35}Cl_2N_5O_3$

Se mezcló a temperatura ambiente *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-4-il-amino]-N-ciclobutilacetamida (77 mg, 0,154 mmoles), cloruro de dimetilcarbamilo (14 mg, 0,185 mmoles) y K_2CO_3 en aprox. unos 2 ml de CH_2Cl_2 . Después de agitarla aprox. 1 h se concentró la disolución y el producto crudo se purificó por cromatografía, para obtener 20 mg de *rac*-4-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutilcarbamoílmetil-amino]-piperidin-1-carboxildimetilamida en forma sólida. MS: 572 (M+H)⁺.

Ejemplo 294

Preparación de *rac*-2-[(1-acetilpiperidin-4-il)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amino]-N-ciclobutil-acetamida



PM 543,492

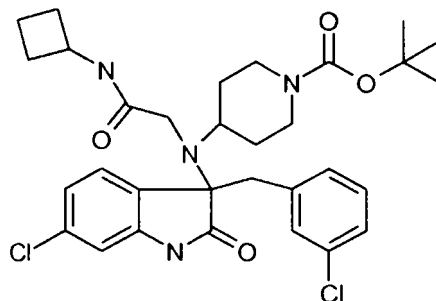
 $C_{28}H_{32}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-4-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-carbamoílmetil-amino]-piperidin-1-carboxil-dimetilamida. MS: 543 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 295

Preparación de *rac*-4-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutilcarbamoilmetil-amino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



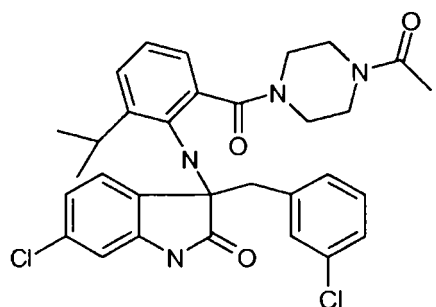
PM 601,571

C₃₁H₃₈Cl₂N₄O₄

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener el ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-etoxi-benzoico. MS: 601 (M+H)⁺.

Ejemplo 296

Preparación de *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6-isopropilfenilamino]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



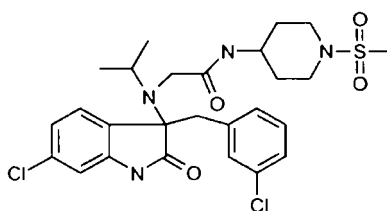
PM 579,525

C₃₁H₃₂Cl₂N₄O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 579 (M+H)⁺.

Ejemplo 297

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-N-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-acetamida



PM 567,535

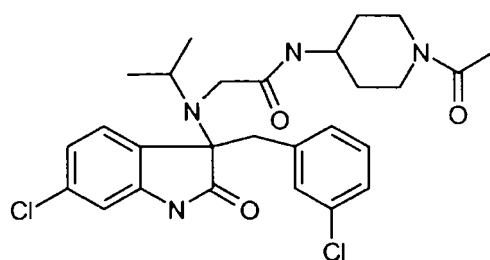
C₂₆H₃₂Cl₂N₄O₄S

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-4-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutilcarbamoilmetil-amino]-piperidin-1-carboxil-dimetilamida. MS: 567 (M+H)⁺.

Ejemplo 298

Preparación de rac-N-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-acetamida



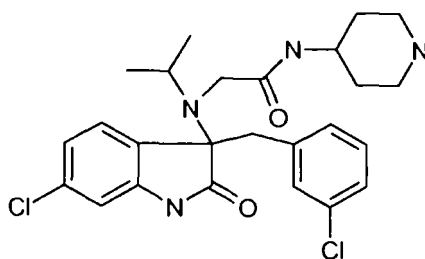
PM 531,481

C₂₇H₃₂Cl₂N₄O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-4-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutilcarbamoilmetil-amino]-piperidin-1-carboxil-dimetilamida. MS: 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 299

Preparación de rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-N-piperidin-4-il-acetamida



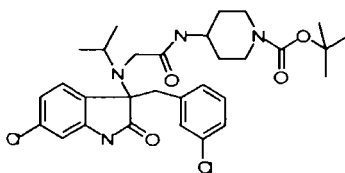
PM 489,444

C₂₅H₃₀Cl₂N₄O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-4-il-amino]-N-ciclobutil-acetamida. MS: 489 (M+H)⁺.

Ejemplo 300

Preparación de rac-4-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-acetilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



PM 589,56

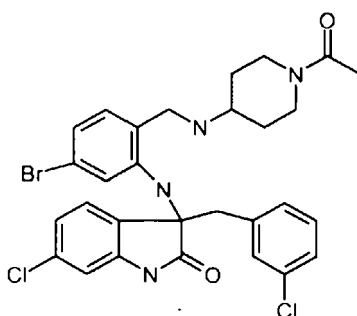
C₃₀H₃₈Cl₂N₄O₄

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 589 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 301

Preparación de rac-3-{2-[(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-metil]-5-bromo-fenilamino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-di-hidro-indol-2-ona



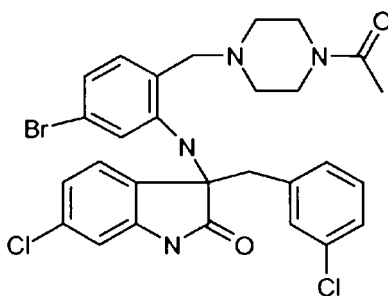
PM 616,384

C₂₉H₂₉BrCl₂N₄O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-4-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutilcarbamoílmethyl-amino}-piperidin-1-carboxil-dimetilamida. MS: 615 (M+H)⁺.

Ejemplo 302

Preparación de rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



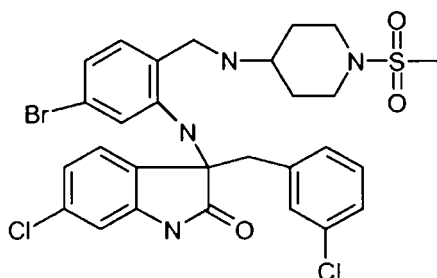
PM 602,357

C₂₈H₂₇BrCl₂N₄O₂

Se disolvió a temperatura ambiente 3-(5-bromo-2-hidroxi-metilfenilamino)-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (100 mg, 0,137 mmoles) en 2 ml de CH₂Cl₂ secado. Luego se añadió lentamente SOCl₂ (49 mg, 0,333 mmoles). Después de agitar durante una media hora se agregó K₂CO₃ (84 mg, 0,612 mmoles) y 1-piperazin-1-iletanona (32 mg, 0,245 mmoles). Esta solución se agitó durante unas 2 h, después se concentró y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa, para obtener 7 mg de *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-bromofenil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona, en forma de un sólido blanco. MS: 601 (M+H)⁺.

Ejemplo 303

Preparación de *rac*-3-{5-bromo-2-[(1-metanesulfonyl-piperidin-4-ilamino)-metil]-fenilamino}-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



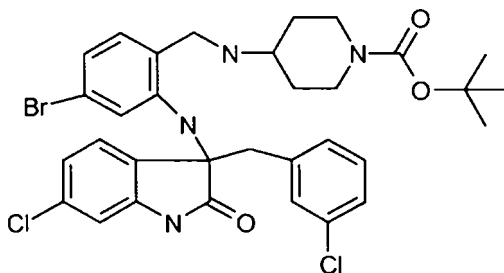
PM 652,438

 $C_{28}H_{29}BrCl_2N_4O_3S$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-4-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutilcarbamoilmetil-amino}-piperidin-1-carboxil-dimetilamida. MS: 651 (M+H)⁺.

Ejemplo 304

Preparación de *rac*-4-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-bencilamino}-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



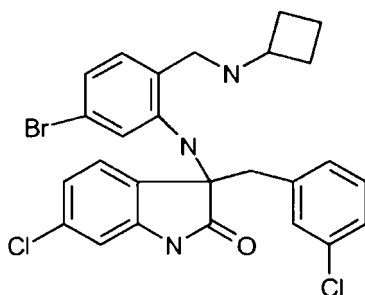
PM 674,464

 $C_{32}H_{35}BrCl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 673 (M+H)⁺.

Ejemplo 305

Preparación de *rac*-3-(5-bromo-2-ciclobutilaminometil-fenilamino)-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidroindol-2-ona



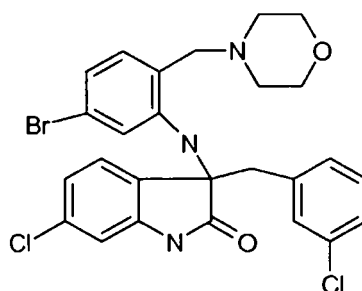
PM 545,306

 $C_{26}H_{24}BrCl_2N_3O$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 544 (M+H)⁺.

Ejemplo 306

Preparación de *rac*-3-(5-bromo-2-morfolin-4-ilmetilfenil-mino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



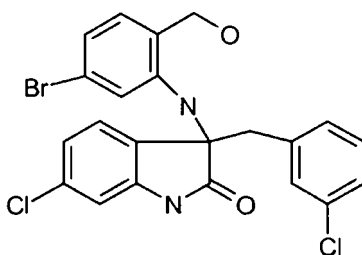
PM 561,305

 $C_{26}H_{24}BrCl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 560 (M+H)⁺.

Ejemplo 307

Preparación de *rac*-3-(5-bromo-2-hidroximetilfenilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



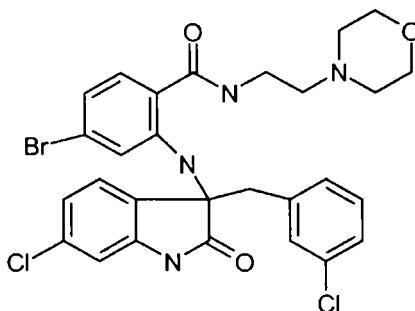
PM 492,198

 $C_{22}H_{17}BrCl_2N_2O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acetato de etilo sólido. MS: 491(M+H)⁺.

Ejemplo 308

Preparación de *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida



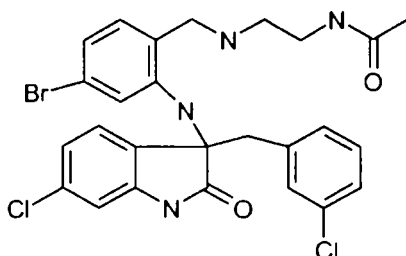
PM 618,356

 $C_{28}H_{27}BrCl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 617 (M+H)⁺.

Ejemplo 309

Preparación de *rac*-N-(2-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-bencilamino}-etil)-acetamida



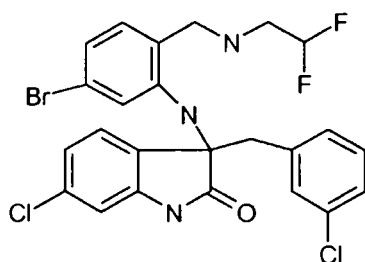
PM 576,319

 $C_{26}H_{25}BrCl_2N_4O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 575 (M+H)⁺.

Ejemplo 310

Preparación de *rac*-3-{5-bromo-2-[(2,2-difluoroetil-amino)-metil]-fenilamino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



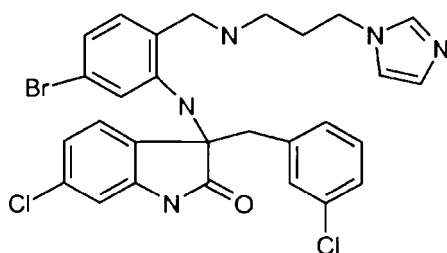
PM 555,248

 $C_{24}H_{20}BrCl_2F_2N_3O$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 554 (M+H)⁺.

Ejemplo 311

Preparación de *rac*-3-{5-bromo-2-[(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-fenilamino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 599,357

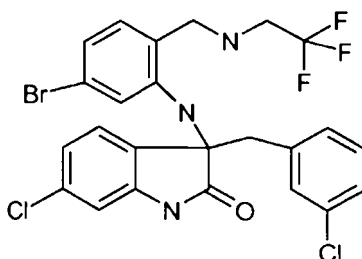
 $C_{28}H_{26}BrCl_2N_5O$

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 598 (M+H)⁺.

Ejemplo 312

Preparación de rac-3-{5-bromo-2-[(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-metil]-fenilamino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



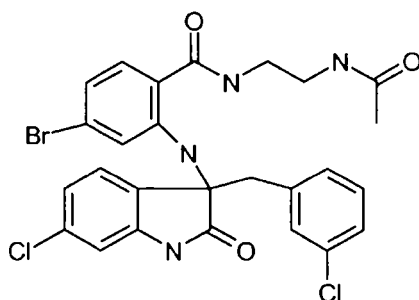
PM 573,238

C₂₄H₁₉BrCl₂F₃N₃O

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 572 (M+H)⁺.

Ejemplo 313

Preparación de rac-N-(2-acetilamino-etil)-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-benzamida



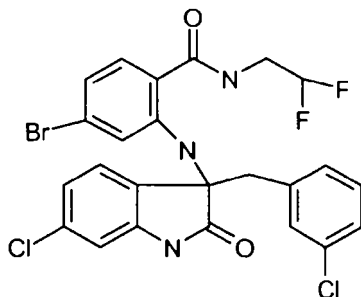
PM 590,303

C₂₆H₂₃BrCl₂N₄O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 589 (M+H)⁺.

Ejemplo 314

Preparación de *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(2,2-difluoroetil)-benzamida



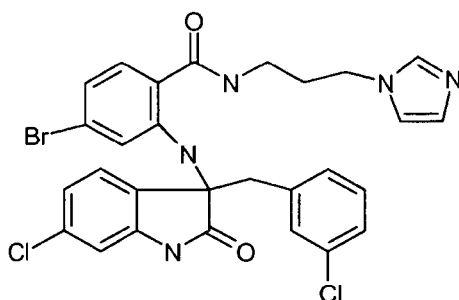
PM 569,231

 $C_{24}H_{18}BrCl_2F_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 568 (M+H)⁺.

Ejemplo 315

Preparación de *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-benzamida



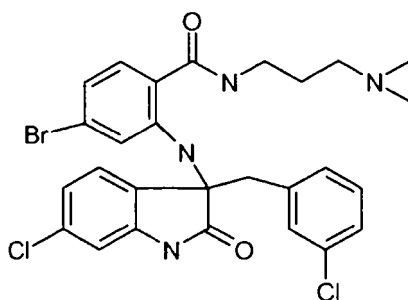
PM 613,341

 $C_{28}H_{24}BrCl_2N_5O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 612 (M+H)⁺.

Ejemplo 316

Preparación de *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida



PM 590,346

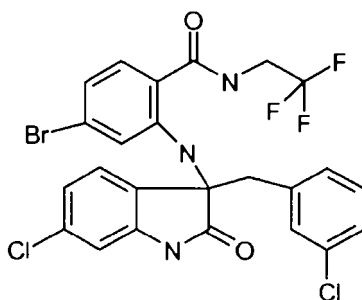
 $C_{27}H_{27}BrCl_2N_4O_2$

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 589 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 317

Preparación de rac-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida



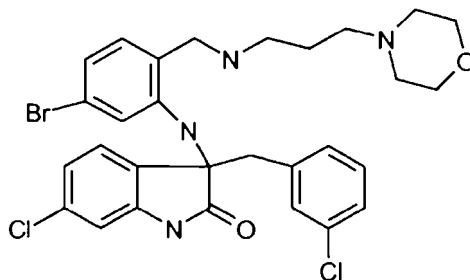
PM 587,221

C₂₄H₁₇BrCl₂F₃N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 586 (M+H)⁺.

Ejemplo 318

Preparación de rac-3-[5-bromo-2-[(3-morfolin-4-ilpropil-amino)-metil]-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-di-hidro-indol-2-ona



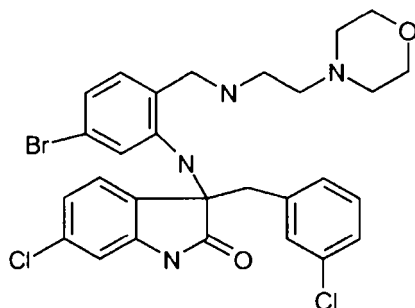
PM 618,4

C₂₉H₃₁BrCl₂N₄O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 617 (M+H)⁺.

Ejemplo 319

Preparación de *rac*-3-{5-bromo-2-[(2-morfolin-4-il-etil-amino)-metil]-fenilamino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



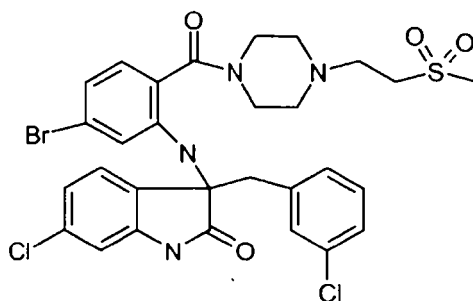
PM 604,373

 $C_{28}H_{29}BrCl_2N_4O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 603 (M+H)⁺.

Ejemplo 320

Preparación de *rac*-3-{5-bromo-2-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



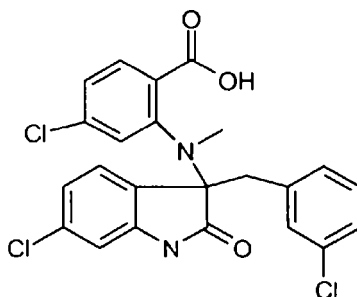
PM 680,448

 $C_{29}H_{29}BrCl_2N_4O_4S$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 679 (M+H)⁺.

Ejemplo 321

Preparación de ácido *rac*-4-cloro-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metilamino]-benzoico



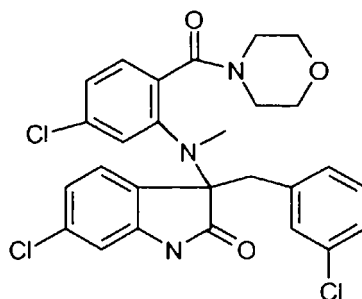
PM 475,757

 $C_{23}H_{17}Cl_3N_2O_3$

Se disolvió a temperatura ambiente 3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (800 mg, 2,16 mmoles), ácido 4-cloro-2-metilamino-benzoico (400 mg, 2,16 mmoles) y K_2CO_3 (298 mg, 2,16 mmoles) en unos 8 ml de DMSO. Después de agitar durante unas 2 h se vertió la disolución en agua para obtener el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía, para dar 600 mg de ácido *rac*-4-cloro-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metilamino]-benzoico sólido. MS: 475 (M+H)⁺.

Ejemplo 322

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-metil-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



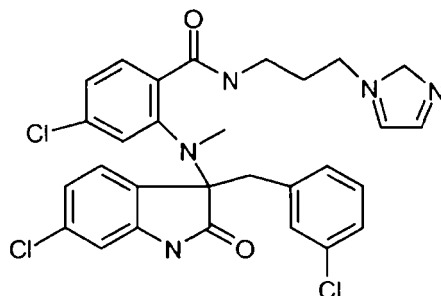
PM 544,864

 $C_{27}H_{24}Cl_3N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 544 (M+H)⁺.

Ejemplo 323

Preparación de *rac*-4-cloro-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metilamino]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-benzamida



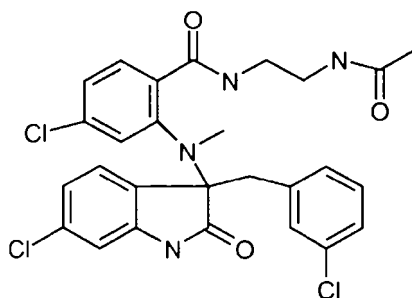
PM 582,916

 $C_{29}H_{28}Cl_3N_5O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 582 (M+H)⁺.

Ejemplo 324

Preparación de *rac*-N-(2-acetilamino-etil)-4-cloro-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino]-benzamida



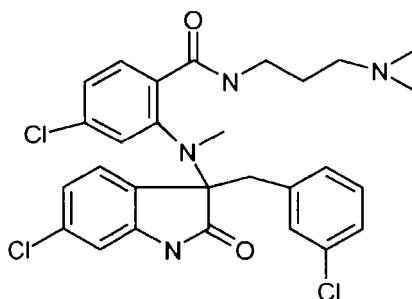
PM 559,879

 $C_{27}H_{25}Cl_3N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 559 (M+H)⁺.

Ejemplo 325

Preparación de *rac*-4-cloro-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida



PM 559,922

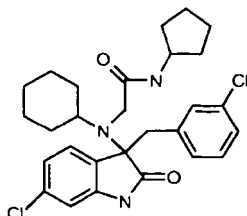
 $C_{28}H_{29}Cl_3N_4O_2$

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida. MS: 559 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 326

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino]-N-ciclopentil-acetamida



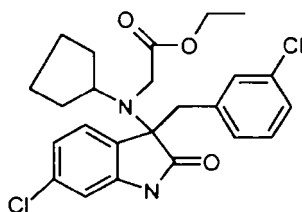
PM 514, 50

C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 514 (M+H)⁺.

Ejemplo 327

Preparación de *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentilamino]-acetato de etilo



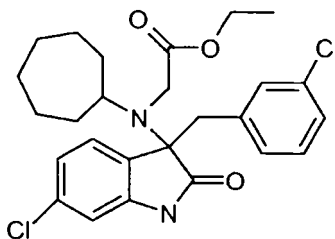
PM 461, 39

C₂₄H₂₆Cl₂N₂O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener el *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino]-acetato de etilo. MS: 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 328

Preparación de *rac*-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptilamino]-acetato de etilo



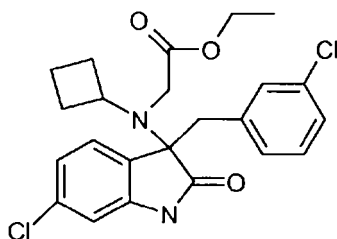
PM 489, 45

C₂₆H₃₀Cl₂N₂O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener el *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino]-acetato de etilo. MS: 489 (M+H)⁺.

Ejemplo 329

Preparación de *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutilamino}-acetato de etilo



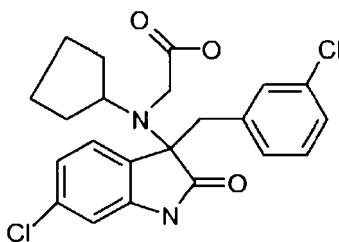
PM 447, 37

 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener el *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-acetato de etilo. MS: 447 (M+H)⁺.

Ejemplo 330

Preparación de ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentil-amino}-acético



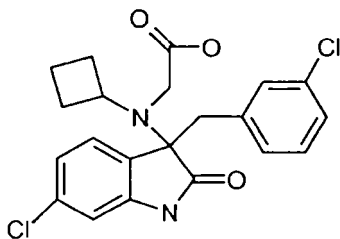
PM 433, 34

 $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener el ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-acético. MS: 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 331

Preparación de ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino}-acético



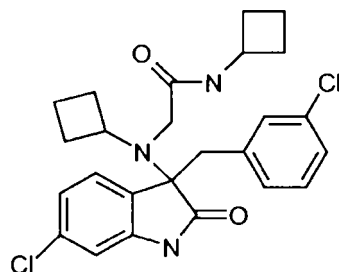
PM 461, 39

 $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener el ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-acético. MS: 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 332

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino]-N-ciclobutil-acetamida



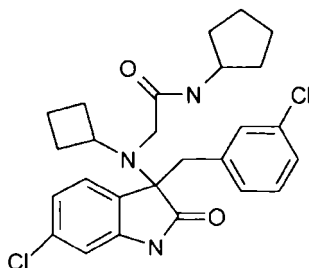
PM 472, 42

 $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 472 (M+H)⁺.

Ejemplo 333

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino]-N-ciclopentil-acetamida



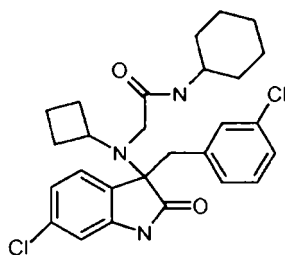
PM 486, 45

 $C_{26}H_{29}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 486 (M+H)⁺.

Ejemplo 334

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino]-N-ciclohexil-acetamida



PM 500, 47

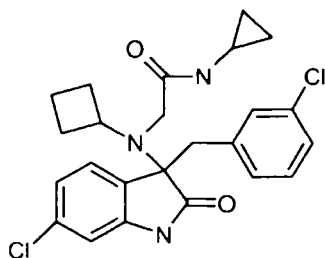
 $C_{27}H_{31}Cl_2N_3O_2$

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{{2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil}-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 500 (M+H)⁺.

Ejemplo 335

Preparación de *rac*-2-{{6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-ciclobutil-amino}-N-ciclopropil-acetamida



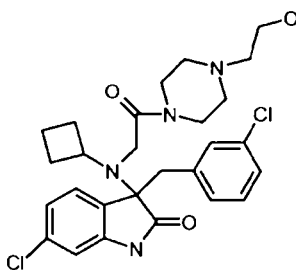
PM 458,39

C₂₄H₂₅Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{{2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil}-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 458 (M+H)⁺.

Ejemplo 336

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclo-butil-{2-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



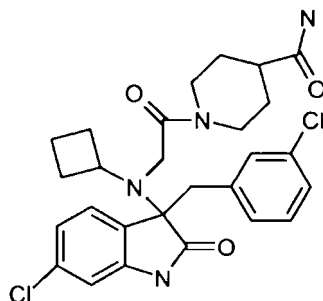
PM 531,49

C₂₇H₃₂Cl₂N₄O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{{2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil}-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 337

Preparación de *rac*-1-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino]-acetil)-piperidin-4-carboxilamida



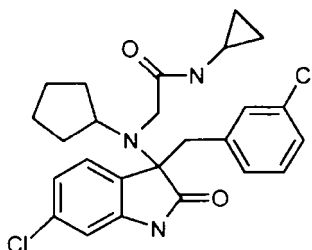
PM 529,47

 $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 529 (M+H)⁺.

Ejemplo 338

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentil-amino]-N-ciclopropil-acetamida



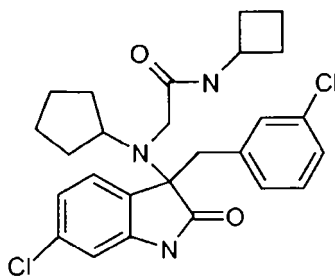
PM 472,42

 $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 472 (M+H)⁺.

Ejemplo 339

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentil-amino]-N-ciclobutil-acetamida



PM 486,45

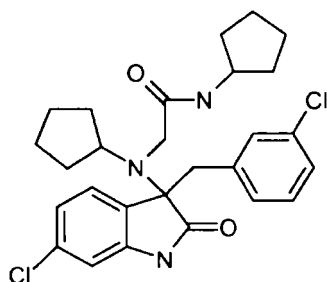
 $C_{26}H_{29}Cl_2N_3O_2$

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 486 (M+H)⁺.

Ejemplo 340

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentil-amino]-N-ciclopentil-acetamida



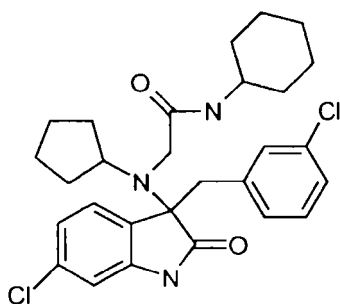
PM 500,47

C₂₇H₃₁Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 500 (M+H)⁺.

Ejemplo 341

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentil-amino]-N-ciclohexil-acetamida



PM 514,48

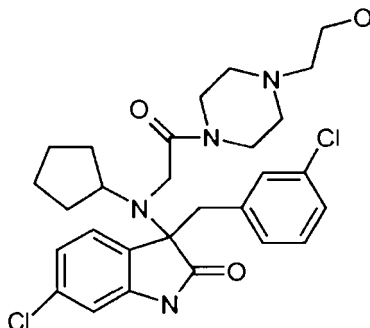
C₂₈H₃₃Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 514 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 342

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclo-pentil-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



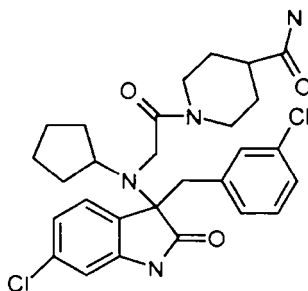
PM 545, 51

$C_{28}H_{34}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 545 (M+H)⁺.

Ejemplo 343

Preparación de *rac*-1-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentil-amino}-acetil)-piperidin-4-carboxilamida



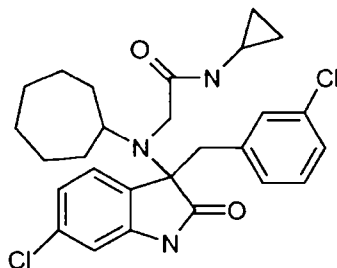
PM 543, 50

$C_{28}H_{32}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 543 (M+H)⁺.

Ejemplo 344

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino]-N-ciclopropil-acetamida



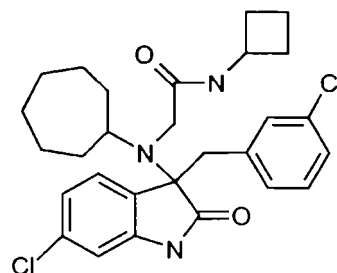
PM 500,47

 $C_{27}H_{31}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 500 (M+H)⁺.

Ejemplo 345

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino]-N-ciclobutil-acetamida



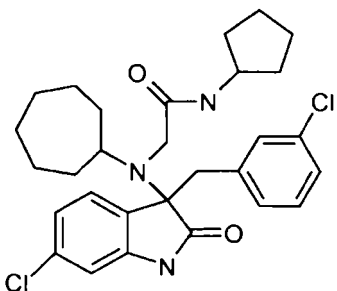
PM 514,50

 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 514 (M+H)⁺.

Ejemplo 346

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino]-N-ciclopentil-acetamida



PM 528,53

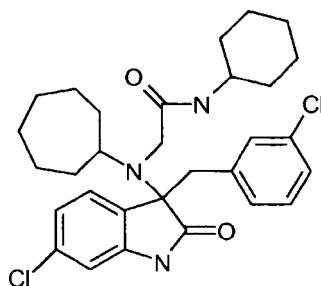
 $C_{29}H_{35}Cl_2N_3O_2$

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 528 (M+H)⁺.

Ejemplo 347

Preparación de *rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino}-N-ciclohexil-acetamida



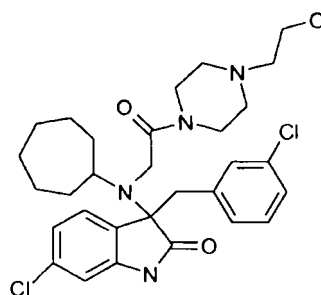
PM 542, 55

C₃₀H₃₇Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 542 (M+H)⁺.

Ejemplo 348

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclo-heptil-[2-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 573, 57

C₃₀H₃₈Cl₂N₄O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 573 (M+H)⁺.

10

15


$$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$$

25

30

35


$$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$$

45

50

55

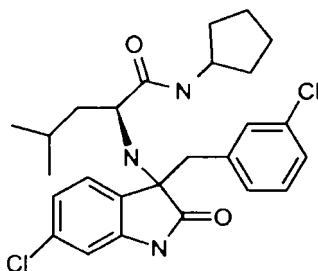

$$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$$

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 352

Preparación de rac-(S)-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoil-ciclo-pentilamida



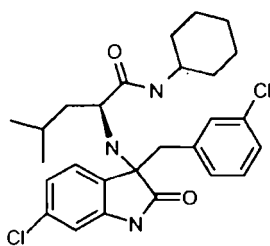
PM 502,49

C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 502 (M+H)⁺.

Ejemplo 353

Preparación de rac-(S)-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoil-ciclo-hexilamida



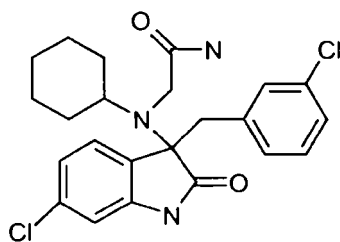
PM 516,52

C₂₈H₃₅Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 516 (M+H)⁺.

Ejemplo 354

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-acetamida



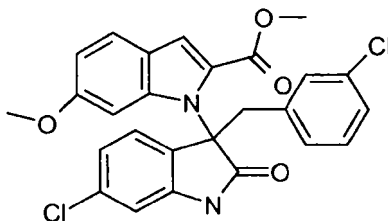
PM 446,38

 $C_{23}H_{25}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 355

Preparación de *rac*-6'-cloro-3'-(3-clorobencil)-6-metoxi-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxilato de metilo



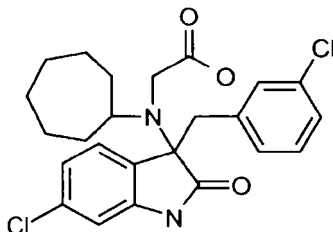
PM 495,37

 $C_{26}H_{20}Cl_2N_2O_4$

A la disolución del *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxilato de metilo (0,65 g, 1,31 mmoles) en 10 ml de tolueno se le añadió DDQ (0,51 g, 2,23 mmoles). La mezcla reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se lavó con agua (3 x 10 ml). La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía, para obtener un sólido blanco. MS: 495 (M+H)⁺.

Ejemplo 356

Preparación de ácido *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino}-acético



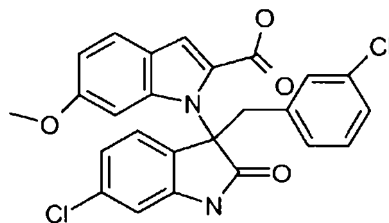
PM 460,13

 $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener el ácido *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-acético. MS: 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 357

Preparación de ácido *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxílico



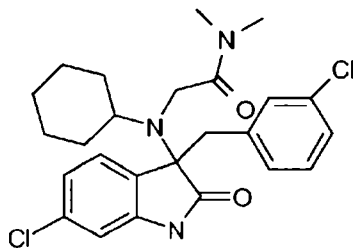
PM 481, 34

 $C_{25}H_{18}Cl_2N_2O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener el ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-acético. MS: 481 (M+H)⁺.

Ejemplo 358

Preparación de *rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-N,N-dimetilacetamida



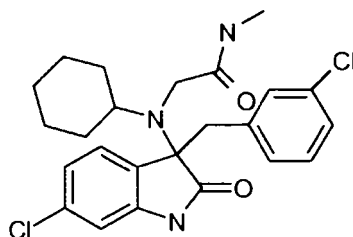
PM 474, 43

 $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 474 (M+H)⁺.

Ejemplo 359

Preparación de *rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-N-metilacetamida



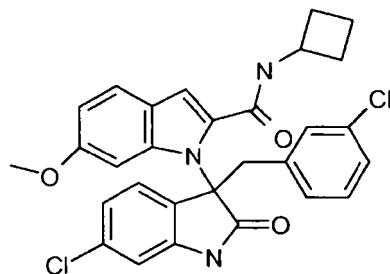
PM 460, 41

 $C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-propoxifenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 460 (M+H)⁺.

Ejemplo 360

Preparación de *rac*-6'-cloro-3'-(3-clorobencil)-6-metoxi-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclo-butilamida



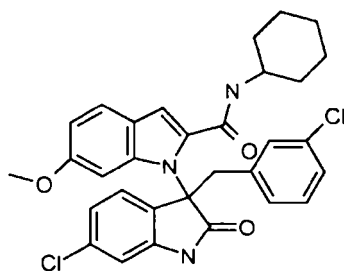
PM 534, 45

 $C_{29}H_{25}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{{2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 534 (M+H)⁺.

Ejemplo 361

Preparación de *rac*-6'-cloro-3'-(3-clorobencil)-6-metoxi-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclo-hexilamida



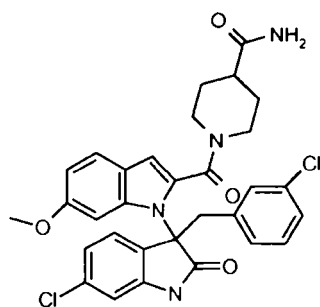
PM 562, 50

 $C_{31}H_{29}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{{2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 562 (M+H)⁺.

Ejemplo 362

Preparación de *rac*-1-[6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carbonil]-piperidin-4-carboxilamida



PM 591, 50

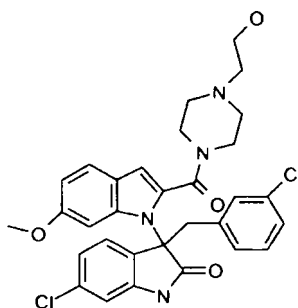
 $C_{31}H_{28}Cl_2N_4O_4$

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 591 (M+H)⁺.

Ejemplo 363

Preparación de rac-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-6-metoxi-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2-ona



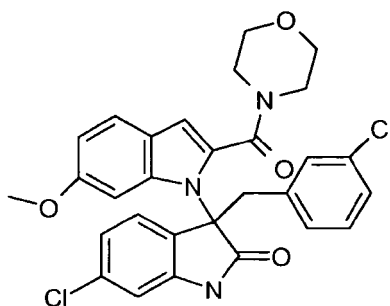
PM 593, 52

C₃₁H₃₀Cl₂N₄O₄

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 593 (M+H)⁺.

Ejemplo 364

Preparación de rac-6'-cloro-3'-(3-clorobencil)-6-metoxi-2-(morfolin-4-carbonil)-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2-ona



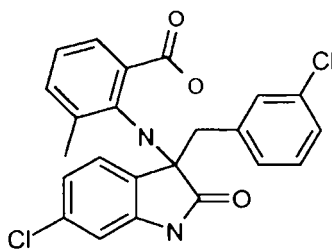
PM 550, 45

C₂₉H₂₅Cl₂N₃O₄

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 550 (M+H)⁺.

Ejemplo 365

Preparación de ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-metil-benzoico



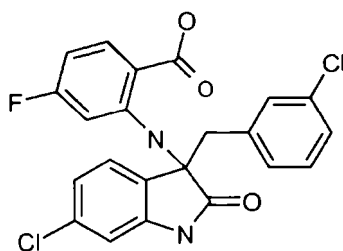
PM 441, 32

 $C_{23}H_{18}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento usado para obtener el ácido *rac*-3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico. MS: 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 366

Preparación de ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-fluoro-benzoico



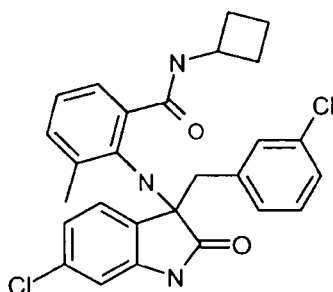
PM 445, 28

 $C_{22}H_{15}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo procedimiento usado para obtener el ácido *rac*-3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico. MS: 445 (M+H)⁺.

Ejemplo 367

Preparación de *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclobutil-3-metilbenzamida



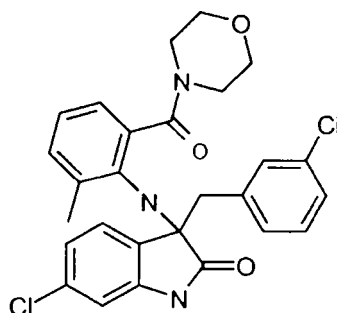
PM 494, 43

 $C_{27}H_{25}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 494 (M+H)⁺.

Ejemplo 368

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-[2-metil-6-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



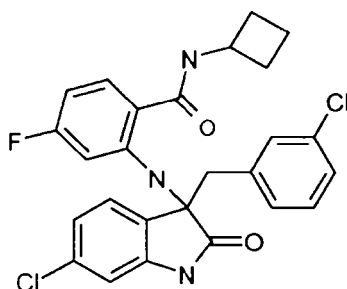
PM 510,42

 $C_{27}H_{25}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 510 (M+H)⁺.

Ejemplo 369

Preparación de *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclobutil-4-fluoro-benzamida



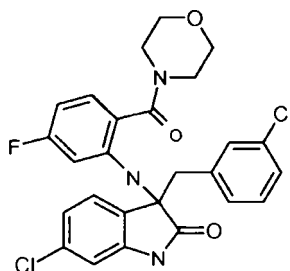
PM 498,39

 $C_{26}H_{22}Cl_2FN_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 498 (M+H)⁺.

Ejemplo 370

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-fluoro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-one



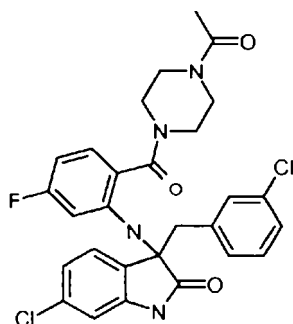
PM 514,39

 $C_{26}H_{22}Cl_2FN_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 514 (M+H)⁺.

Ejemplo 371

Preparación de *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-fluoro-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



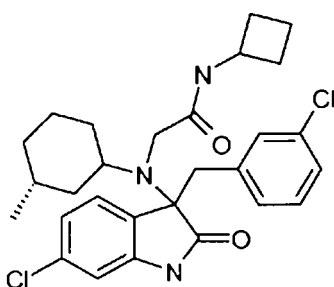
PM 555, 44

 $C_{28}H_{25}Cl_2FN_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 555 (M+H)⁺.

Ejemplo 372

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclohexil)-amino]-N-ciclobutil-acetamida



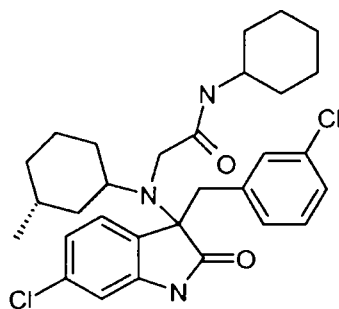
PM 514, 50

 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 514 (M+H)⁺.

Ejemplo 373

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclohexil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida



PM 542, 55

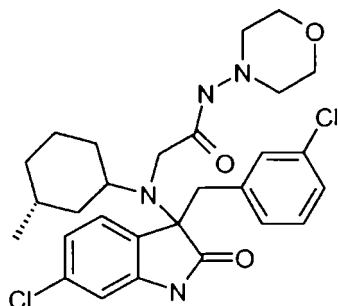
 $C_{30}H_{37}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 542 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 374

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclohexil)-amino]-N-morfolin-4-il-acetamida



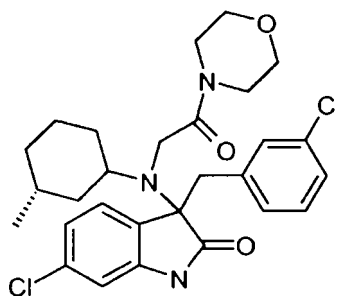
PM 545, 51

$C_{28}H_{34}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 545 (M+H)⁺.

Ejemplo 375

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(R)-3-metil-ciclohexil)-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 530, 50

$C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 530 (M+H)⁺.

10

15


$$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$$

25

30

35


$$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$$

45

50

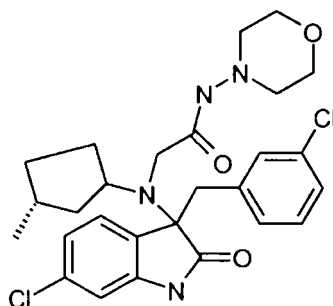
55


$$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$$

65

Ejemplo 379

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclopentil)-amino]-N-morfolin-4-il-acetamida



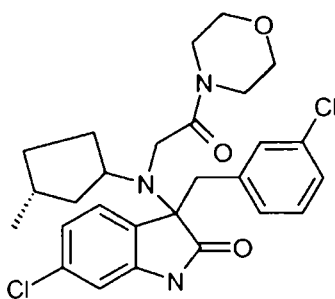
PM 531,49

 $C_{27}H_{32}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 531 (M+H)⁺.

Ejemplo 380

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[[((R)-3-metil-ciclopentil)-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



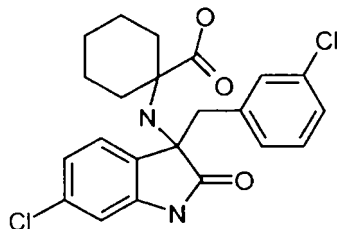
PM 516,47

 $C_{27}H_{31}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 516 (M+H)⁺.

Ejemplo 381

Preparación de ácido *rac*-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-ciclohexancarboxílico



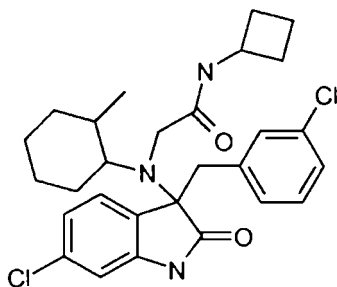
PM 433, 34

 $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener el ácido *rac*-1-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carboxílico. MS: 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 382

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2-metil-ciclohexil)-amino]-N-ciclobutil-acetamida



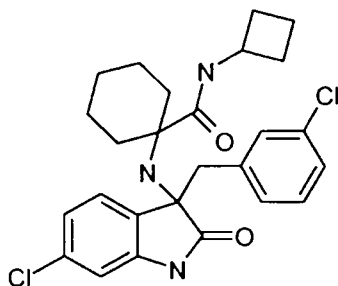
PM 514, 50

 $C_{28}H_{33}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 514 (M+H)⁺.

Ejemplo 383

Preparación de *rac*-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-ciclohexancarboxil-ciclobutilamida



PM 486, 45

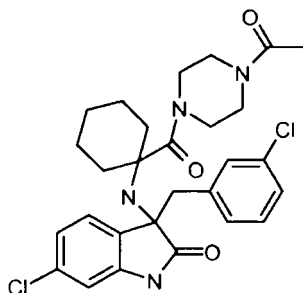
 $C_{26}H_{29}Cl_2N_3O_2$

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 486 (M+H)⁺.

Ejemplo 384

Preparación de *rac*-3-[1-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



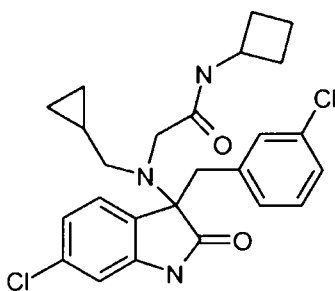
PM 543, 50

C₂₈H₃₂Cl₂N₄O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 543 (M+H)⁺.

Ejemplo 385

Preparación de *rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopropilmetil-amino}-N-ciclo-butil-acetamida



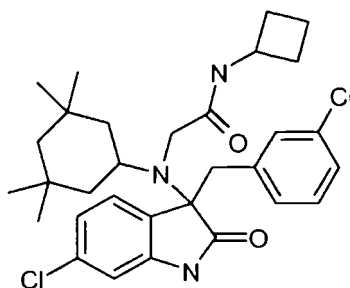
PM 472, 42

C₂₅H₂₇Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 472 (M+H)⁺.

Ejemplo 386

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-amino]-N-ciclobutil-acetamida



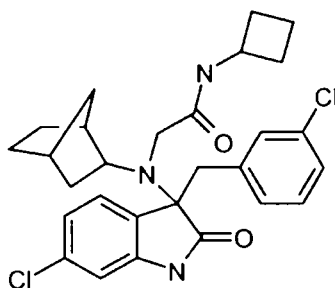
PM 556, 58

C₃₁H₃₉Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 556 (M+H)⁺.

Ejemplo 387

Preparación de *rac*-2-[(R)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amino]-N-ciclobutil-acetamida



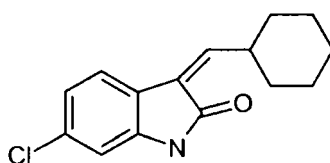
PM 512, 48

C₂₈H₃₁Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 512 (M+H)⁺.

Ejemplo 388a

Preparación del intermedio E/Z-6-cloro-3-ciclohexil-metilen-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 261, 75

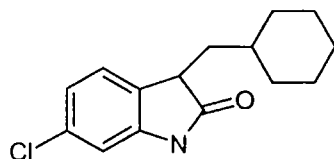
C₁₅H₁₆ClNO

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona. MS: 262 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 388b

Preparación del intermedio *rac*-6-cloro-3-ciclohexil-metilen-1,3-dihidro-indol-2-ona



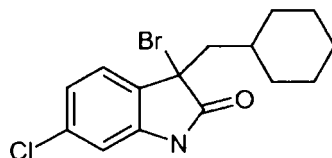
PM 263,77

C₁₅H₁₈ClNO

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 264 (M+H)⁺.

Ejemplo 388c

Preparación del intermedio *rac*-3-bromo-6-cloro-3-ciclohexilmetilen-1,3-dihidro-indol-2-ona



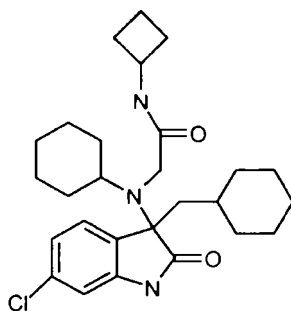
PM 342,67

C₁₅H₁₇BrClNO

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener la *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 342 (M+H)⁺.

Ejemplo 388d

Preparación de *rac*-2-[(6-cloro-3-ciclohexilmetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-ciclohexil-amino]-N-ciclobutil-acetamida



PM 472,08

C₂₇H₃₈ClN₃O₂

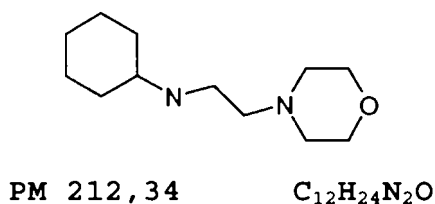
A una solución de ciclohexilamina (61 μ l, 0,80 mmoles) y DIPEA (300 μ l, 1,59 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadió lentamente 2-bromo-N-ciclobutil-acetamida (156 mg, 0,80 mmoles) a 0°C. Terminada la adición se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Luego se agregó *rac*-3-bromo-6-cloro-3-ciclohexilmetilen-1,3-dihidro-indol-2-ona a la mezcla reactiva y ésta se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

Después se lavó la mezcla con agua (3 x 5 ml). La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía para obtener un sólido blanco. MS: 472(M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 389a

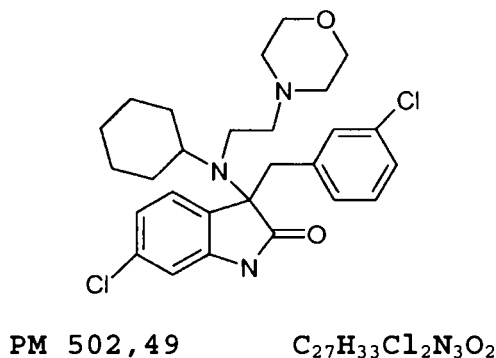
Preparación del intermedio ciclohexil-(2-morfolin-4-il-etil)-amina



Se disolvió ciclohexanona (2,00 g, 20,4 mmoles) y 2-morfolin-4-il-etilamina (2,98 ml, 20,4 mmoles) en 10 ml de metanol. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió lentamente en porciones NaBH₃CN (1,62 g, 24,4 mmoles) a la solución. Terminada la adición se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h y después se concentró a presión reducida. Se agregaron 50 ml de agua al residuo y la mezcla se ajustó a pH = 10 con KOH acuoso diluido y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío, para dar un aceite. MS: 213 (M+H)⁺.

Ejemplo 389b

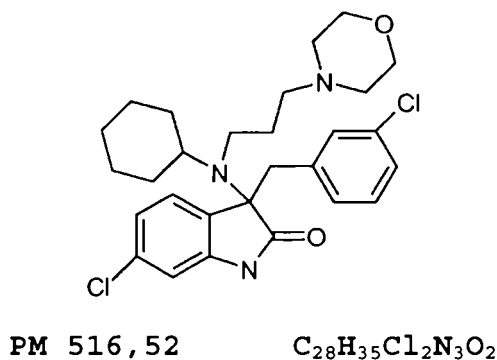
Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclo-hexil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-1H-indol-2-ona. MS: 502 (M+H)⁺.

Ejemplo 390

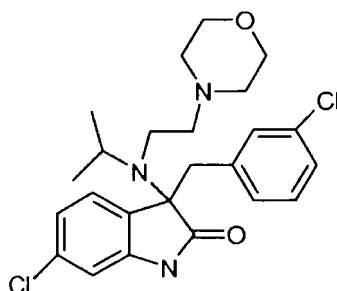
Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclo-hexil-(3-morfolin-4-il-propil)-amino]-1,3-dihidroindol-2-ona



El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 516 (M+H)⁺.

Ejemplo 391

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[iso-propil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



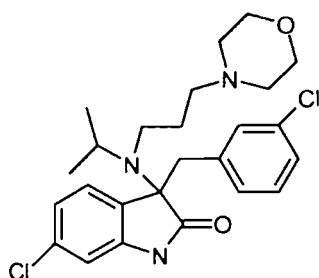
PM 462,42

 $C_{24}H_{29}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 392

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[iso-propil-(3-morfolin-4-il-propil)-amino]-1,3-dihidroindol-2-ona



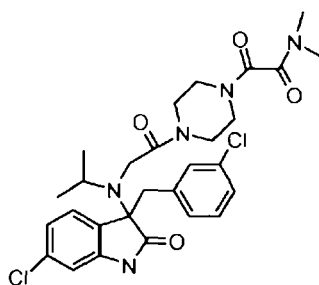
PM 476,42

 $C_{25}H_{31}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 393

Preparación de *rac*-2-[4-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acetil)-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida



PM 574,51

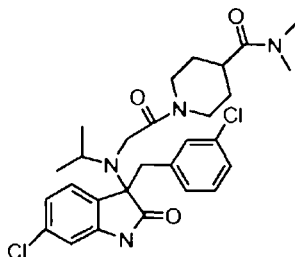
 $C_{28}H_{33}Cl_2N_5O_4$

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{{2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 574 (M+H)⁺.

Ejemplo 394

Preparación de rac-1-(2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acetil)-piperidin-4-carboxil-dimetilamida



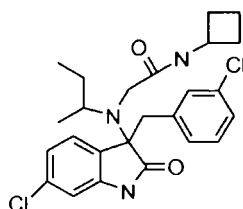
PM 545, 51

C₂₈H₃₄Cl₂N₄O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{{2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 545 (M+H)⁺.

Ejemplo 395

Preparación de rac-2-{{sec-butil-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amino}-N-ciclobutil-acetamida



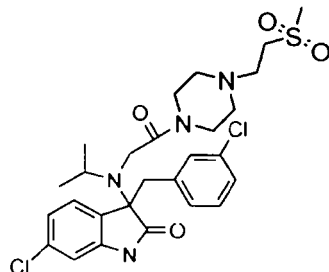
PM 474, 43

C₂₅H₂₉Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{{2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 474 (M+H)⁺.

Ejemplo 396

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(iso-propil-{2-[4-(2-metansulfonyl-etil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



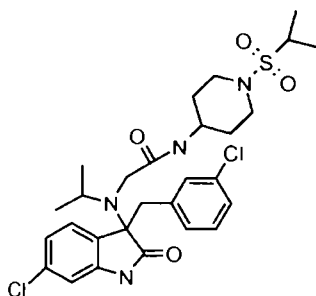
PM 581,57

 $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_4S$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 581 (M+H)⁺.

Ejemplo 397

Preparación de *rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-N-[1-(propan-2-sulfonyl)-piperidin-4-il]-acetamida



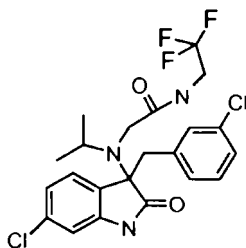
PM 595,59

 $C_{28}H_{36}Cl_2N_4O_4S$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 595 (M+H)⁺.

Ejemplo 398

Preparación de *rac*-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida



PM 488,34

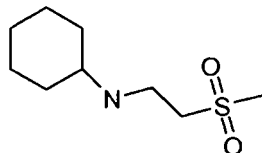
 $C_{22}H_{22}Cl_2F_3N_3O_2$

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 488 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 399a

Preparación del intermedio ciclohexil-(2-metansulfonil-etil)-amina



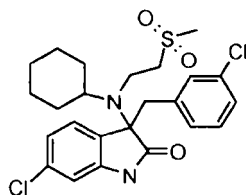
PM 205,32

C₉H₁₉NO₂S

20 Se añadió metil-vinilsulfona (5,7 ml, 64,8 mmoles) a una solución de ciclohexilamina (6,2 ml, 54 mmoles) en 50 ml de DCM. La mezcla reaccionante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró al vacío. Después se purificó por cromatografía flash en columna, para obtener un aceite. MS: 206 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 399b

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclo-hexil-(2-metansulfonil-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



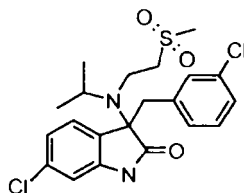
PM 495,47

C₂₄H₂₈Cl₂N₂O₃S

40 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-1H-indol-2-ona. MS: 495 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 400

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[iso-propil-(2-metansulfoniletil)-amino]-1,3-dihidroindol-2-ona



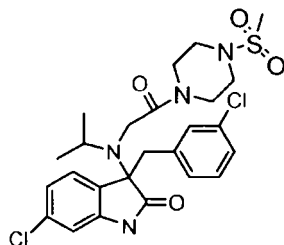
PM 455,41

C₂₁H₂₄Cl₂N₂O₃S

60 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-metansulfonil-etil)-amino]-1,3-di-hidroindol-2-ona. MS: 455 (M+H)⁺.

Ejemplo 401

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{iso-propil-[2-(4-metansulfonil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona



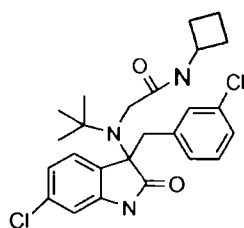
PM 553, 51

 $C_{25}H_{30}Cl_2N_4O_4S$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 553 (M+H)⁺.

Ejemplo 402

Preparación de 2-{terc-butil-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amino}-N-ciclobutilacetamida



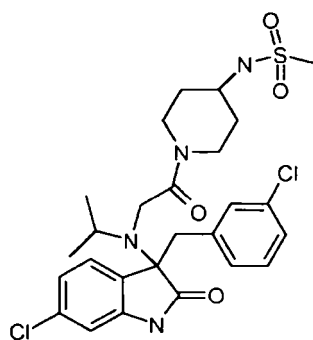
PM 474, 43

 $C_{25}H_{29}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 474 (M+H)⁺.

Ejemplo 403

Preparación de *rac*-N-[1-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acetil)-piperidin-4-il]-metansulfonamida



PM 567, 54

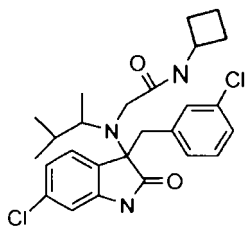
 $C_{26}H_{32}Cl_2N_4O_4S$

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 567 (M+H)⁺.

Ejemplo 404

Preparación de rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1,2-dimetil-propil)-amino]-N-ciclobutil-acetamida



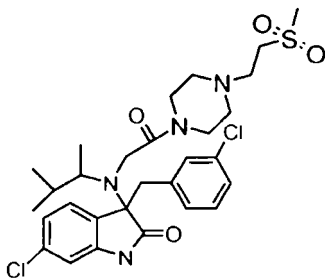
PM 488, 46

C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 405

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-((1,2-dimetil-propil)-{2-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 609, 62

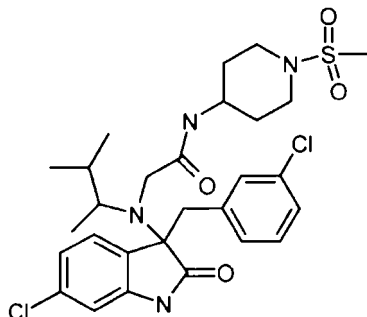
C₂₉H₃₈Cl₂N₄O₄S

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 488 (M+H)⁺.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 406

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1,2-dimetil-propil)-amino]-N-(1-metansulfonil-piperidin-4-l)-acetamida



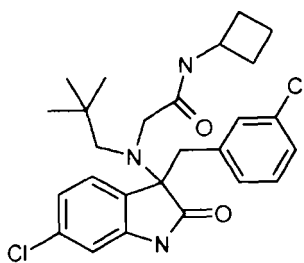
PM 595, 59

C₂₈H₃₆Cl₂N₄O₄S

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 595 (M+H)⁺.

Ejemplo 407

Preparación de *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-N-ciclobutil-acetamida



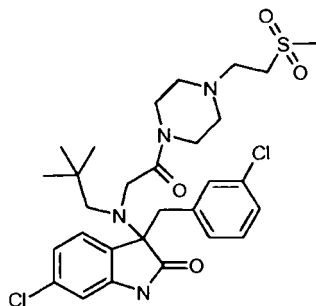
PM 488, 46

C₂₆H₃₁Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 408

Preparación de *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-((2,2-dimetil-propil)-{2-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



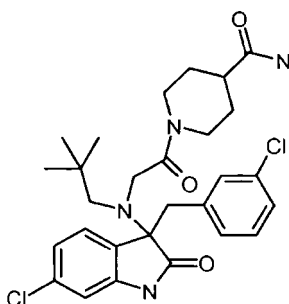
PM 609, 62

 $C_{29}H_{38}Cl_2N_4O_4S$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 609 (M+H)⁺.

Ejemplo 409

Preparación de *rac*-1-{2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-acetil}-piperidin-4-carboxilamida



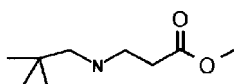
PM 545, 51

 $C_{28}H_{34}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 545 (M+H)⁺.

Ejemplo 410a

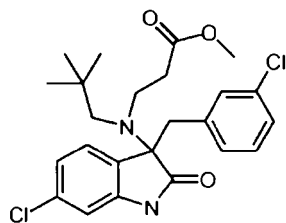
Preparación de 3-(2,2-dimetil-propilamino)-propionato de metilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una mezcla de 1,5 g de 2,2-dimetil-propionaldehído, 2,18 g de 3-amino-propionato de metilo y 50 ml de MeOH. Se agregó poco a poco 1,5 g de NaCNBH₃. La mezcla se agitó durante 3 h más. Se eliminó el disolvente al vacío. Se añadieron 50 ml de agua al residuo y la mezcla se alcalinizó a pH 10 con NaOH 1 N. La disolución se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica se lavó con 20 ml de agua y se secó sobre Na₂SO₄. Eliminado el disolvente quedaron 0,66 g de la molécula diana en forma de aceite transparente.

Ejemplo 410b

Preparación de *rac*-3-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-propionato de metilo



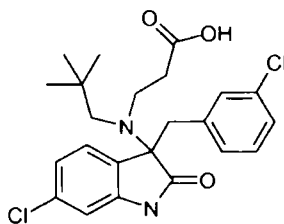
PM 463, 4

 $C_{24}H_{28}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener el *rac*-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-carbamato de terc-butilo. MS: 463 (M+H)⁺.

Ejemplo 411

Preparación de ácido *rac*-3-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-propiónico



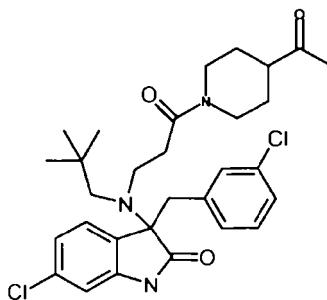
PM 449, 38

 $C_{23}H_{26}Cl_2N_2O_3$

A una mezcla de 720 mg de *rac*-3-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-propionato de metilo en 10 ml de MeOH se le añadieron 10 ml de NaOH 1 N. La mezcla se calentó 3 horas a 90°C. La mayor parte de MeOH se eliminó al vacío. Se agregaron 20 ml de agua al residuo. Se acidificó a pH 3 con HCl 2 N. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua, dando 680 mg de la molécula diana en forma de un sólido ligeramente amarillo. MS: 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 412

Preparación de *rac*-1-{3-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-propionil}-piperidin-4-carboxilamida



PM 559, 53

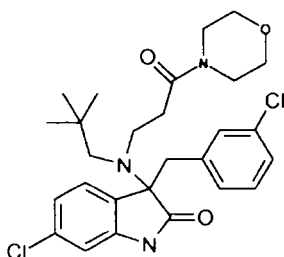
 $C_{30}H_{37}Cl_2N_3O_3$

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 559 (M+H)⁺.

Ejemplo 413

Preparación de rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(2,2-dimetil-propil)-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



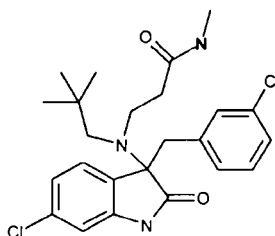
PM 518,48

C₂₇H₃₃Cl₂N₃O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 518 (M+H)⁺.

Ejemplo 413

Preparación de rac-3-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-N-metil-propionamida



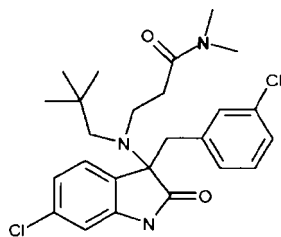
PM 462,41

C₂₄H₂₉Cl₂N₃O₂

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 414

Preparación de *rac*-3-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-N,N-dimetil-propionamida



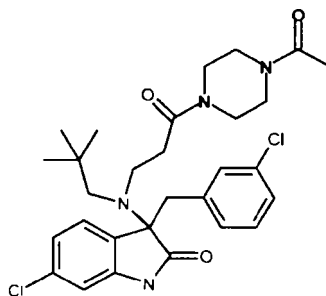
PM 476, 44

 $C_{25}H_{31}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 415

Preparación de *rac*-3-[[3-(4-acetilpiperazin-1-il)-3-oxo-propil]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



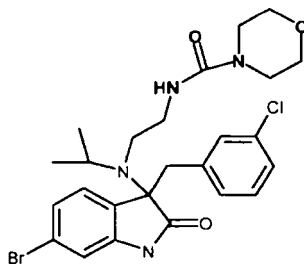
PM 559, 53

 $C_{29}H_{36}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: 559 (M+H)⁺.

Ejemplo 416

Preparación de *rac*-morfolin-4-carboxil-(2-[[6-bromo-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-amida



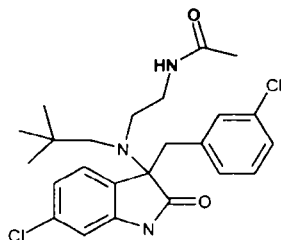
PM 549, 89

 $C_{25}H_{30}BrClN_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-N-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-metansulfonamida. MS: 549 (M+H)⁺.

Ejemplo 417

Preparación de *rac*-N-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-acetamida



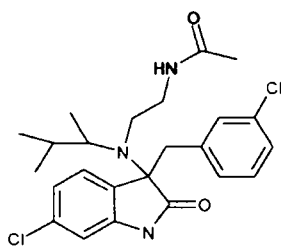
PM 462, 42

 $C_{24}H_{29}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-N-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-metansulfonamida. MS: 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 418

Preparación de *rac*-N-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-acetamida



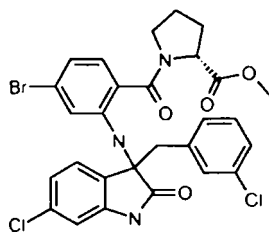
PM 462, 42

 $C_{24}H_{29}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-N-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-metansulfonamida. MS: 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 419

Preparación de (*R*)-1-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoíl}-pirrolidin-2-carboxilato de metilo



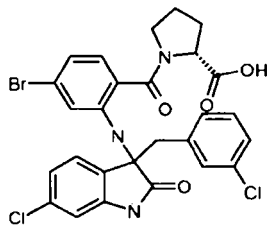
PM 617, 33

 $C_{28}H_{24}BrCl_2N_3O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-amida. MS: (M+H)⁺ = 616.

Ejemplo 420

Preparación de ácido (*R*)-1-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-benzoíl}-pirrolidin-2-carboxílico



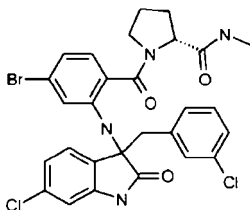
PM 603,30

 $C_{27}H_{22}BrCl_2N_3O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al usado para obtener el ácido *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'-*H*-[1,3']biindolil-2-carboxílico. MS: (M-H)⁻ = 600.

Ejemplo 421

Preparación de (*R*)-1-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-benzoíl}-pirrolidin-2-carboxilmetilamida



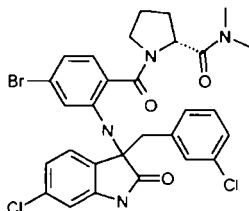
PM 616,35

 $C_{28}H_{25}BrCl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: (M+H)⁺ = 615.

Ejemplo 422

Preparación de (*R*)-1-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-benzoíl}-pirrolidin-2-carboxil-dimetilamida



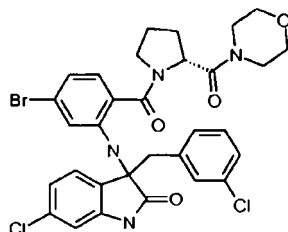
PM 630,37

 $C_{29}H_{27}BrCl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: (M+H)⁺ = 629.

Ejemplo 423

Preparación de 3-{5-bromo-2-[(R)-2-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-1-carbonil]-fenilamino}-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



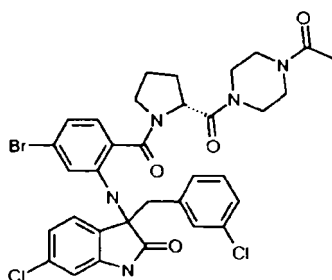
PM 672, 41

 $C_{31}H_{29}BrCl_2N_4O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: (M+H)⁺ = 671.

Ejemplo 424

Preparación de 3-{2-[(R)-2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-1-carbonil]-5-bromofenilamino}-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



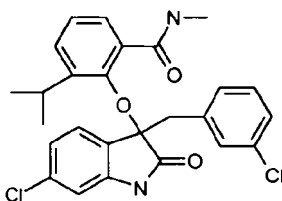
PM 713, 46

 $C_{33}H_{32}BrCl_2N_5O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: (M+H)⁺ = 712.

Ejemplo 425

Preparación de 2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-iloxi]-3-isopropil-N-metil-benzamida



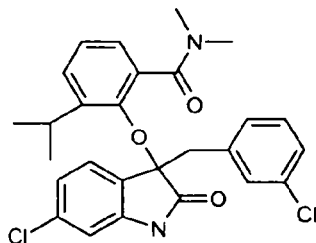
PM 483, 40

 $C_{26}H_{24}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: (M+H)⁺ = 483.

Ejemplo 426

Preparación de 2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-iloxi]-3-isopropil-N,N-dimetil-benzamida



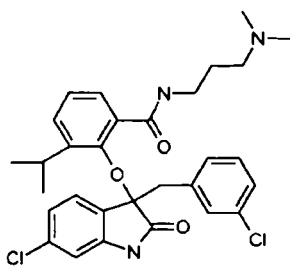
PM 497, 43

 $C_{27}H_{26}Cl_2N_2O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: (M+H)⁺ = 497.

Ejemplo 427

Preparación de 2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-iloxi]-N-(3-dimetilamino-propil)-3-isopropil-benzamida



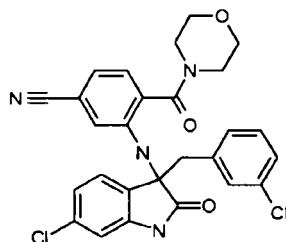
PM 554, 52

 $C_{30}H_{33}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: (M+H)⁺ = 554.

Ejemplo 428

Preparación de 3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-(morfolin-4-carbonil)-benzonitrilo



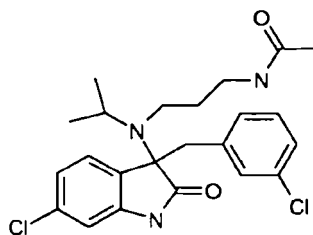
PM 521, 41

 $C_{27}H_{22}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: (M+H)⁺ = 521.

Ejemplo 429

Preparación de *N*-(3-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-propil)-acetamida



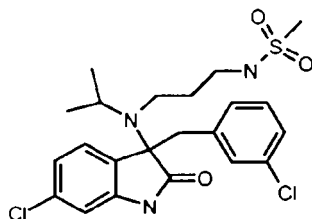
PM 448,40

 $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-N-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-acetamida. MS: $(M+H)^+ = 448$.

Ejemplo 430

Preparación de *N*-(3-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-propil)-metansulfonamida



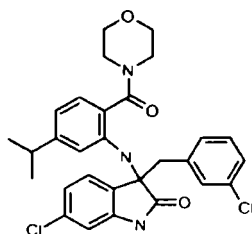
PM 484,45

 $C_{22}H_{27}Cl_2N_3O_3S$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al usado para obtener la *rac*-N-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-metansulfonamida. MS: $[M+H]^+ = 484$.

Ejemplo 431

Preparación de 6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-[5-isopropil-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 538,48

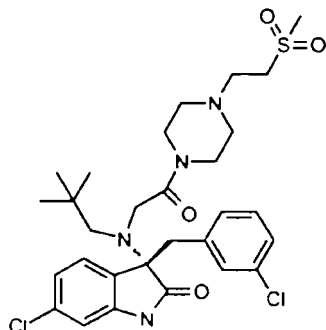
 $C_{29}H_{29}Cl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-ciclobutanocarboxil-(2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-amida. MS: $(M+H)^+ = 538$.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 432

Preparación de (R)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-((2,2-dimetil-propil)-{2-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona



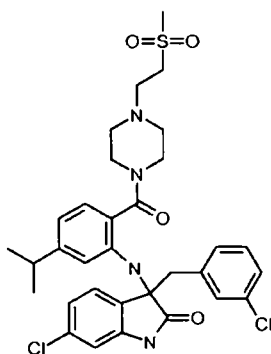
PM 609,62

C₂₉H₃₈Cl₂N₄O₄S

El compuesto del epígrafe se separó de la *rac*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-((2,2-dimetil-propil)-{2-[4-(2-metansulfonil-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidroindol-2-ona por HPLC preparativa quiral. MS: [M+H]⁺ = 609.

Ejemplo 433

Preparación de 6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-{5-isopropil-2-[4-(2-metansulfoniletil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona



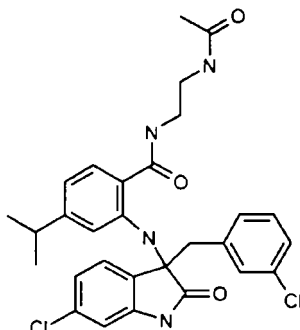
PM 643,64

C₃₂H₃₆Cl₂N₄O₄S

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: (M+H)⁺ = 643.

Ejemplo 434

Preparación de *N*-(2-acetilamino-etil)-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-4-isopropil-benzamida



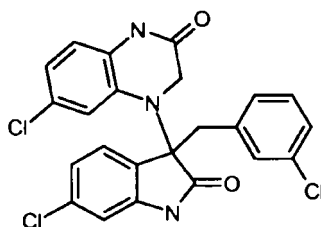
PM 553, 49

 $C_{29}H_{30}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-ciclobutan-carboxil-(2-{[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: $(M+H)^+ = 553$.

Ejemplo 435

Preparación de 6-cloro-4-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-3,4-dihidro-1*H*-quinoxalin-2-ona



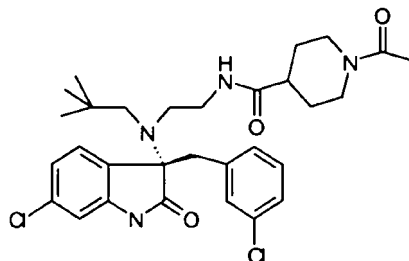
PM 472, 76

 $C_{23}H_{16}Cl_3N_3O_2$

La mezcla de *rac*-3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (200 mg, 0,55 mmoles) (del ejemplo 1c anterior), 6-cloro-3,4-dihidro-1*H*-quinoxalin-2-ona (100 mg, 0,55 mmoles) y K_2CO_3 (150 mg, 1,09 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash en columna, para dar 110 mg de 6-cloro-4-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-3,4-dihidro-1*H*-quinoxalin-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 472$.

Ejemplo 436

Preparación de 1-acetil-piperidin-4-carboxil-{2-[[*(S)*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-amida



PM 573,561

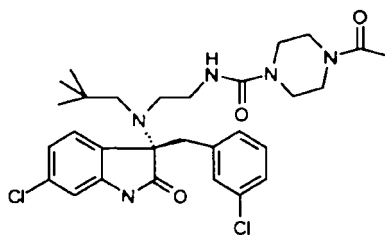
 $C_{30}H_{38}Cl_2N_4O_3$

La mezcla de 3-[(2-aminoetil)-(2,2-dimetilpropil)amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (120 mg, 0,286 mmoles), ácido 1-acetil-piperidin-4-carboxílico (59 mg, 0,344 mmoles), EDC.HCl (66 mg, 0,344 mmoles), HOBT (46 mg, 0,344 mmoles) y DIPEA (111 mg, 0,860 mmoles) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente por la noche. El producto crudo se purificó luego por HPLC preparativa, para dar 54 mg de *rac*-1-acetil-piperidin-4-carboxil-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-amida, en forma de un sólido blanco. Luego por HPLC preparativa quiral se separaron 18 mg de *rac*-1-acetil-piperidin-4-carboxil-{2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-amida, para obtener 7 mg de 1-acetil-piperidin-4-carboxil-{2-[[*(S)*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-amida.

MS: $[M+H]^+ = 573$.

Ejemplo 437

Preparación de 4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[*(S)*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-amida



PM 574,549

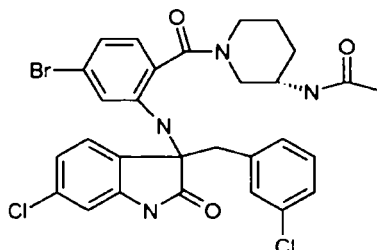
 $C_{29}H_{37}Cl_2N_5O_3$

La mezcla de 3-[(2-amino-etil)-(2,2-dimetil-propil)-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (75 mg, 0,179 mmoles), cloruro de 4-acetil-piperazin-1-carbonilo (41 mg, 0,215 mmoles) y K_2CO_3 (37 mg, 0,268 mmoles) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se concentró la solución y el producto crudo se purificó por cromatografía, para obtener 42 mg de *rac*-4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-etil}-amida en forma de un sólido amarillo. Luego por HPLC preparativa quiral se separaron 15 mg de *rac*-4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-etil}-amida, para dar 4 mg de 4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[*(S)*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-amida: $[M+H]^+ = 574$.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 438

Preparación de *N*-((*S*)-1-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-benzoíl}-piperidin-3-il)-acetamida



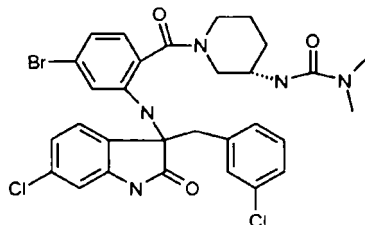
PM 630,367

C₂₉H₂₇BrCl₂N₄O₃

La mezcla de ácido 4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-benzoico (150 mg, 0,298 mmoles), (*S*)-*N*-piperidin-3-il-acetamida (63 mg, 0,446 mmoles), EDC.HCl (85 mg, 0,446 mmoles), HOBT (60 mg, 0,446 mmoles) y DIPEA (154 mg, 1,190 mmoles) en diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto crudo se purificó después por HPLC preparativa, para obtener 33 mg de *N*-((*S*)-1-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-benzoíl}-piperidin-3-il)-acetamida. MS: [M+H]⁺ = 629.

Ejemplo 439

Preparación de 3-((*S*)-1-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-benzoíl}-piperidin-3-il)-1,1-dimetil-urea



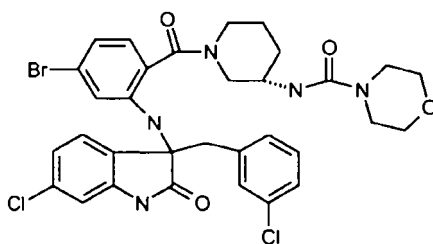
PM 659,409

C₃₀H₃₀BrCl₂N₅O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *N*-((*S*)-1-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il-amino]-benzoíl}-piperidin-3-il)-acetamida. MS: [M+H]⁺ = 658.

Ejemplo 440

Preparación de morfolin-4-carboxil-((*S*)-1-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il-amino]-benzoíl}-piperidin-3-il)-amida



PM 701,446

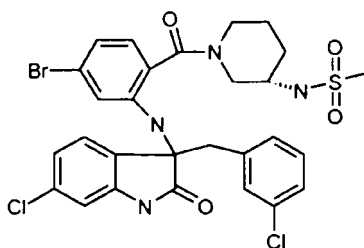
C₃₂H₃₂BrCl₂N₅O₄

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *N-((S)-1-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-benzoil}-piperidin-3-il)-acetamida*. MS: $[M+H]^+ = 700$.

Ejemplo 441

Preparación de N-((S)-1-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-benzoil}-piperidin-3-il)-metansulfonamida



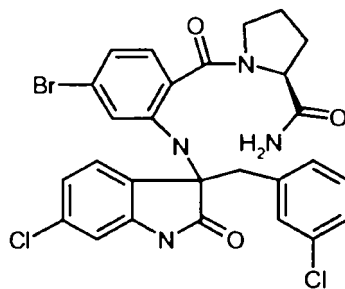
PM 666,421

$C_{28}H_{27}BrCl_2N_4O_4S$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *N-((S)-1-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-benzoil}-piperidin-3-il)-acetamida*. MS: $[M+H]^+ = 665$.

Ejemplo 442

Preparación de (S)-1-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-benzoil}-piperidin-2-carboxilamida



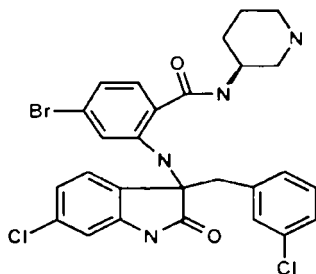
PM 602,314

$C_{27}H_{25}BrCl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *N-((S)-1-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-benzoil}-piperidin-3-il)-acetamida*. MS: $[M+H]^+ = 601$.

Ejemplo 443

Preparación de 4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(S)-piperidin-3-il-benzamida



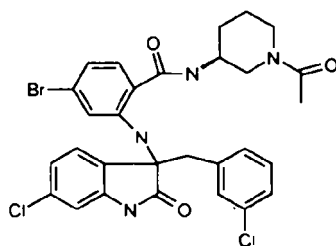
PM 588,331

 $C_{27}H_{25}BrCl_2N_4O_2$

La mezcla de ácido 4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico (1,5 g, 0,003 moles), (S)-3-amino-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,72 g, 0,0036 moles), EDC.HCl (0,68 g, 0,0036 moles), HOBt (0,49 g, 0,0036 moles) y DIPEA (1,15 g, 0,0089 moles) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente por la noche. Luego se vertió la mezcla en agua y la solución se filtró para dar el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía para obtener 1,2 g de 3-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoilamino}-(S)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de sólido amarillo. Después se disolvieron 100 mg de 3-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoil-amino}-(S)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en una mezcla de CF_3COOH y CH_2Cl_2 . Tras 0,5 h de agitación se concentró la solución y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de NaOH. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el producto crudo, el cual se purificó por HPLC preparativa para obtener 31 mg de 4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(S)-piperidin-3-il-benzamida. MS: 587 (M+H)⁺.

Ejemplo 444

Preparación de N-((S)-1-acetil-piperidin-3-il)-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzamida



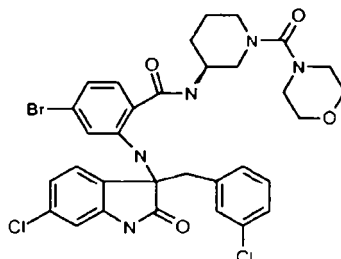
PM 630,367

 $C_{29}H_{27}BrCl_2N_4O_3$

Se disolvió bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(S)-piperidin-3-ilbenzamida (150 mg, 0,214 mmoles), anhídrido acético (22 mg, 0,214 mmoles) y DIPEA (111 mg, 0,859 mmoles) en 2 ml de CH_3CN . Después de agitar 2 h a temperatura ambiente se concentró la solución y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa, para obtener 32 mg de N-((S)-1-acetil-piperidin-3-il)-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-benzamida en forma de sólido blanco. MS: [M+H]⁺ = 629.

Ejemplo 445

Preparación de 4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-[(S)-1-(morfolin-4-carbonil)-piperidin-3-il]-benzamida



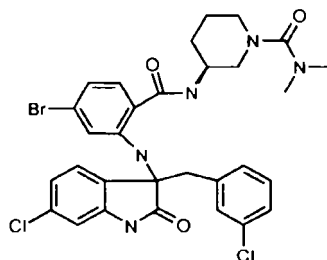
PM 701,446

 $C_{32}H_{32}BrCl_2N_5O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la N-((S)-1-acetil-piperidin-3-il)-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-benzamida en forma de sólido blanco. MS: $[M+H]^+ = 700$.

Ejemplo 446

Preparación de (S)-3-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-benzoilamino}-piperidin-1-carboxil-dimetilamida



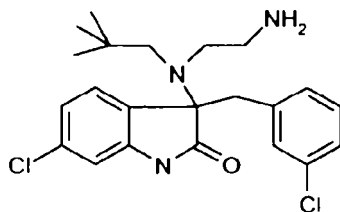
PM 659,409

 $C_{30}H_{30}BrCl_2N_5O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la N-((S)-1-acetil-piperidin-3-il)-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-benzamida en forma de sólido blanco. MS: $[M+H]^+ = 658$.

Ejemplo 447

Preparación de rac-3-[(2-aminoetil)-(2,2-dimetilpropil)-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM 420,381

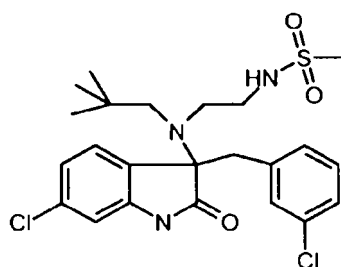
 $C_{22}H_{27}Cl_2N_3O$

Se disolvió (2-amino-etil)-carbamato de terc-butilo (1,2 g, 7,5 mmoles) y 2,2-dimetil-propionaldehído (0,65 g, 7,5 mmoles) en 20 ml de metanol. Después de agitar la mezcla 1 h a temperatura ambiente se añadió $NaBH_3CN$ (0,6 g, 9 mmoles). Luego la mezcla se agitó durante la noche y se concentró a presión reducida. Se agregaron 20 ml de agua

al residuo y la mezcla se ajustó a pH = 10 con solución acuosa diluida de NaOH, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, para obtener 1,3 de aceite. Se disolvió este aceite, 3-bromo-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (2,1 g, 5,65 mmoles), y K₂CO₃ (0,94 g, 6,78 mmoles) en 10 ml de DMF. Después de agitar durante unas 3 h se vertió la mezcla en agua y la solución mixta se filtró para obtener el producto crudo, que se purificó por cromatografía, dando 1,8 g de {2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-carbamato de terc-butilo en forma de sólido amarillo. Luego estos 1,8 g de sólido amarillo se disolvieron en una mezcla de CF₃COOH y CH₂Cl₂. Después de agitar durante 1 h se concentró la solución y la capa orgánica se lavó solución acuosa de NaOH. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía, dando 566 mg de *rac*-3-[(2-aminoetil)-(2,2-dimetilpropil)-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona, en forma de un sólido amarillo. MS: [M+H]⁺ = 420

Ejemplo 448

15 *Preparación de rac-N-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-metansulfonamida*



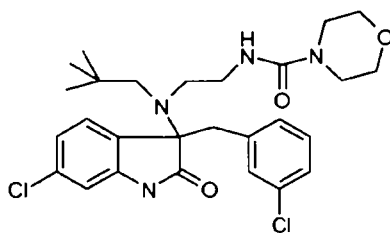
PM 498,472

C₂₃H₂₉Cl₂N₃O₃S

35 El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso usado para obtener la 4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[*(S)*]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-etil}-amida. MS: [M+H]⁺ = 498.

Ejemplo 449

40 *Preparación de rac-morfolin-4-carboxil-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-amida*



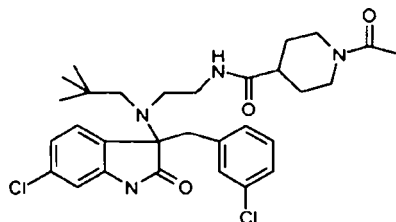
PM 533,497

C₂₇H₃₄Cl₂N₄O₃

60 El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso usado para obtener la 4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[*(S)*]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-etil}-amida. MS: [M+H]⁺ = 533.

Ejemplo 450

Preparación de *rac*-1-acetil-piperidin-4-carboxil-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-amida



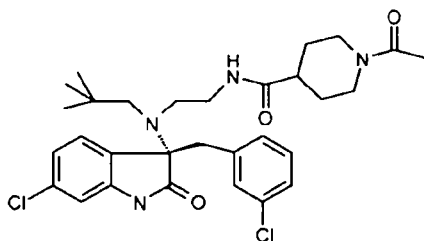
PM 573, 561

 $C_{30}H_{38}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso usado para obtener la 1-acetil-piperidin-4-carboxil-{2-[[*(S)*]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-etil}-amida. MS: $[M+H]^+ = 573$.

Ejemplo 451

Preparación de 1-acetil-piperidin-4-carboxil-{2-[[*(R)*]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-amida



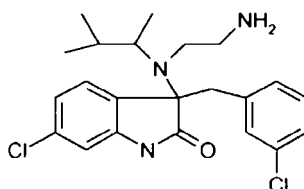
PM 573, 561

 $C_{30}H_{38}Cl_2N_4O_3$

Se separaron 18 mg de *rac*-1-acetil-piperidin-4-carboxil-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-amida en columna quiral para obtener 7 mg de 1-acetil-piperidin-4-carboxil-{2-[[*(R)*]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-amida. MS: $[M+H]^+ = 573$.

Ejemplo 452

Preparación de 3-[(2-amino-etil)-(1,2-dimetil-propil)-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



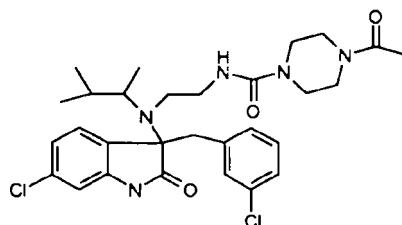
PM 420, 381

 $C_{22}H_{27}Cl_2N_3O$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento empleado para obtener la *rac*-3-[(2-amino-etil)-(2,2-dimetil-propil)-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 420$.

Ejemplo 453

Preparación de *rac*-4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-amida



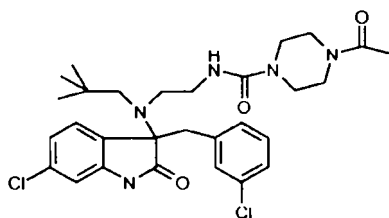
PM 574, 549

 $C_{29}H_{37}Cl_2N_5O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso usado para obtener la 4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[*(S)*]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-etil}-amida. MS: $[M+H]^+ = 574$.

Ejemplo 454

Preparación de *rac*-4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-amida



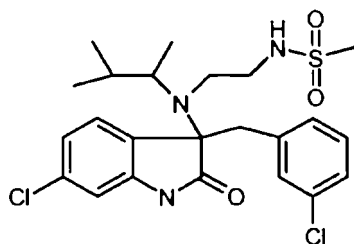
PM 574, 549

 $C_{29}H_{37}Cl_2N_5O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso usado para obtener la 4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[*(S)*]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-etil}-amida. MS: $[M+H]^+ = 574$.

Ejemplo 455

Preparación de *rac*-N-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-metansulfonamida



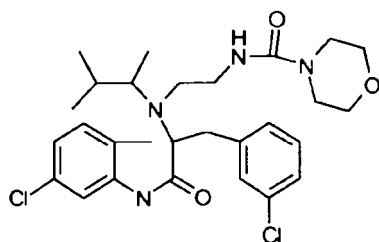
PM 498, 472

 $C_{23}H_{29}Cl_2N_3O_3S$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso usado para obtener la 4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[*(S)*]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-etil}-amida. MS: $[M+H]^+ = 498$.

Ejemplo 456

Preparación de *rac*-morfolin-4-carboxil-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-amida



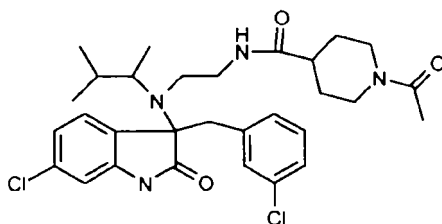
PM 533,497

 $C_{27}H_{34}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso usado para obtener la 4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[*(S)*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-etil}-amida. MS: $[M+H]^+ = 533$.

Ejemplo 457

Preparación de *rac*-1-acetil-piperidin-4-carboxil-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-amida



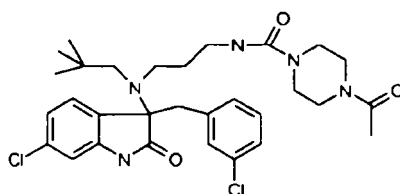
PM 573,561

 $C_{30}H_{38}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso usado para obtener la 1-acetil-piperidin-4-carboxil-{2-[[*(S)*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-etil}-amida. MS: $[M+H]^+ = 573$.

Ejemplo 458

Preparación de *rac*-4-acetil-piperazin-1-carboxil-{3-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-propil}-amida



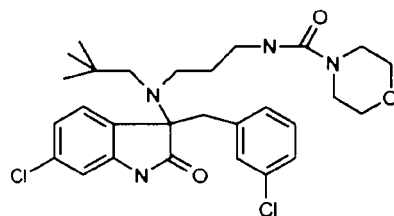
PM 588,576

 $C_{30}H_{39}Cl_2N_5O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso usado para obtener la 4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[*(S)*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-etil}-amida. MS: $[M+H]^+ = 588$.

Ejemplo 459

Preparación de *rac*-morfolin-4-carboxil-{3-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-etil}-amida



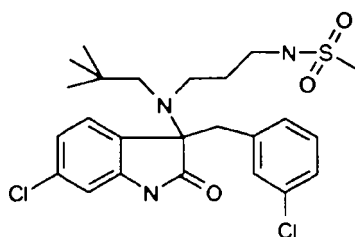
PM 547,523

 $C_{28}H_{36}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso usado para obtener la 4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[*(S)*]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-etil}-amida. MS: $[M+H]^+ = 547$.

Ejemplo 460

Preparación de *rac*-N-{3-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-propil}-metansulfonamida



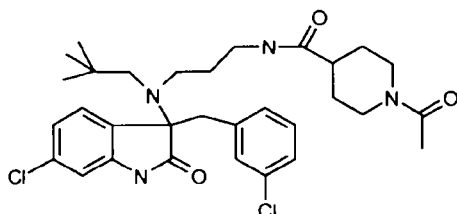
PM 512,499

 $C_{24}H_{31}Cl_2N_3O_3S$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso usado para obtener la 4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[*(S)*]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-etil}-amida. MS: $[M+H]^+ = 512$.

Ejemplo 461

Preparación de *rac*-1-acetil-piperidin-4-carboxil-{3-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-propil}-amida



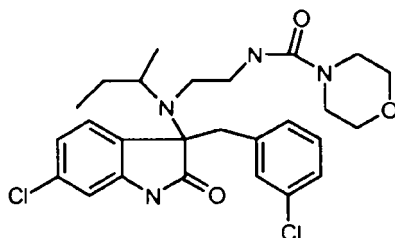
PM 587,588

 $C_{31}H_{40}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso usado para obtener la 4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[*(S)*]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-etil}-amida. MS: $[M+H]^+ = 587$.

Ejemplo 462

Preparación de *rac*-morfolin-4-carboxil-(2-{*sec*-butil-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-amino}-etil)-amida



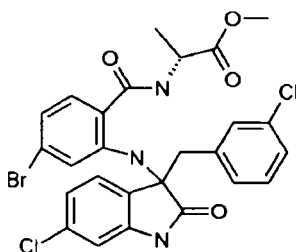
PM 519, 47

 $C_{26}H_{32}Cl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso usado para obtener la 4-acetil-piperazin-1-carboxil-{2-[[*(S)*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-(2,2-dimetilpropil)-amino]-etil}-amida. MS: $[M+H]^+ = 519$.

Ejemplo 463

Preparación de *rac*-(*R*)-2-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-benzoilamino}-propionato de metilo



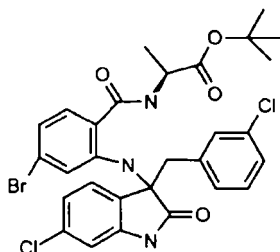
PM 591, 29

 $C_{26}H_{22}BrCl_2N_3O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso usado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 590$.

Ejemplo 464

Preparación de *rac*-(*S*)-2-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-ilamino]-benzoilamino}-propionato de *tert*-butilo



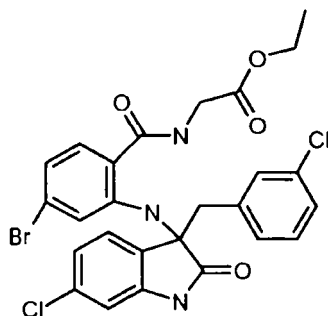
PM 633, 37

 $C_{29}H_{28}BrCl_2N_3O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso usado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 632$.

Ejemplo 465a

Preparación de *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-acetato de etilo



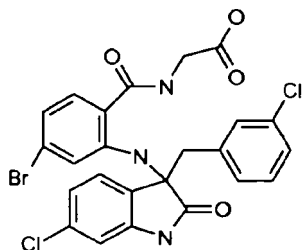
PM 591,29

C₂₆H₂₂BrCl₂N₃O₄

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso usado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: [M+H]⁺ = 590.

Ejemplo 465b

Preparación de ácido *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-acético



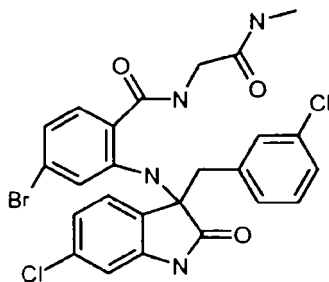
PM 563,24

C₂₄H₁₈BrCl₂N₃O₄

El compuesto del epígrafe se preparó según el mismo proceso empleado para obtener el ácido *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino]-acético. MS: 562 [M+H]⁺.

Ejemplo 465c

Preparación de *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-metilcarbamoyl-metil-benzamida



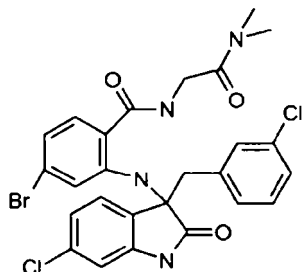
PM 576,28

C₂₅H₂₁BrCl₂N₄O₃

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al empleado para obtener la *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-N-metilcarbamoylmetil-benzamida. MS: [M+H]⁺ = 575.

Ejemplo 466

Preparación de *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-N-dimetilcarbamóil-metil-benzamida



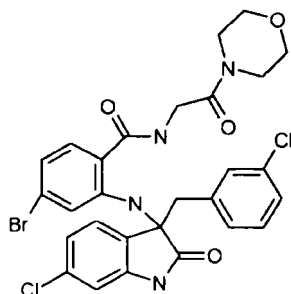
PM 590,31

 $C_{26}H_{23}BrCl_2N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al empleado para obtener la *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-N-metilcarbamóilmetil-benzamida. MS: $[M+H]^+ = 589$.

Ejemplo 467

Preparación de *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-N-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-benzamida



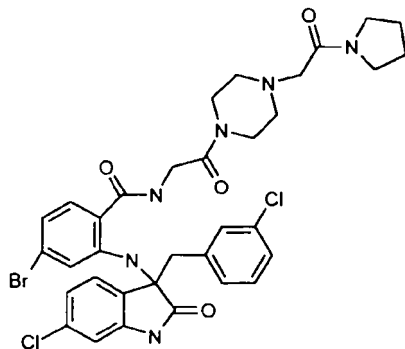
PM 632,35

 $C_{28}H_{25}BrCl_2N_4O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al empleado para obtener la *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-N-metilcarbamóilmetil-benzamida. MS: $[M+H]^+ = 631$.

Ejemplo 468

Preparación de *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-N-{2-oxo-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-etil}-benzamida



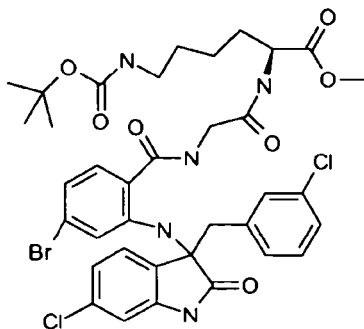
PM 742, 51

 $C_{34}H_{35}BrCl_2N_6O_4$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al empleado para obtener la *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-N-metilcarbamoylmetil-benzamida. MS: $[M+H]^+ = 741$.

Ejemplo 469a

Preparación de *rac*-(*S*)-6-amino-2-(2-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il-amino]-benzoil-amino}-acetil-amino)-6-terc-butoxicarbonil-amino-hexanoato de metilo



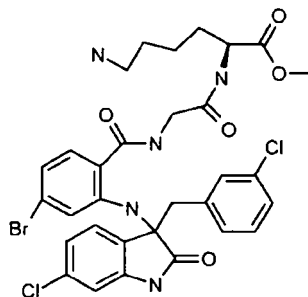
PM 805, 56

 $C_{36}H_{40}BrCl_2N_5O_7$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al empleado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 804$.

Ejemplo 469b

Preparación de *rac*-(S)-6-amino-2-(2-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoilamino}-acetilamino)-hexanoato de metilo



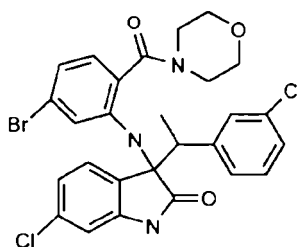
PM 705,44

 $C_{31}H_{32}BrCl_2N_5O_5$

El *rac*-(S)-6-amino-2-(2-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoilamino}-acetilamino)-6-terc-butoxicarbonilamino-hexanoato de metilo (200 mg, 0,25 mmoles) en 5 ml de TFA se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se concentró al vacío. Se añadieron al residuo 10 ml de DCM y luego se lavó con 20 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío, después se purificó por cromatografía flash en columna y dio 146 mg de un sólido blanco. MS: 704 (M+H)⁺.

Ejemplo 470

Preparación de *rac*-3-[5-bromo-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-6-cloro-3-[1-(3-cloro-fenil)-etil]-1,3-dihidro-indol-2-ona



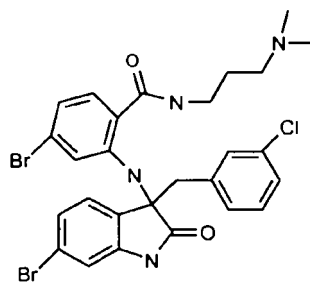
PM 589,32

 $C_{27}H_{24}BrCl_2N_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: [M+H]⁺ = 588.

Ejemplo 471

Preparación de *rac*-4-bromo-2-[6-bromo-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida



PM 634,80

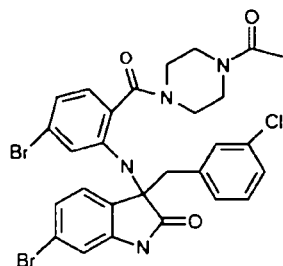
 $C_{27}H_{27}Br_2ClN_4O_2$

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 633$.

Ejemplo 472

Preparación de *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-bromo-fenilamino]-6-bromo-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



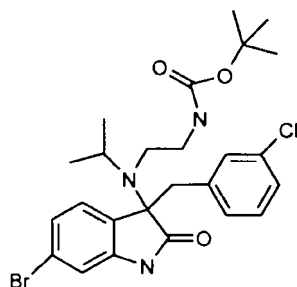
PM 660,80

$C_{28}H_{25}Br_2ClN_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-3-[[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-ciclohexil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 659$.

Ejemplo 473a

Preparación de *rac*-(2-[[6-bromo-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino]-etil)-carbamato de *terc*-butilo



PM 536,90

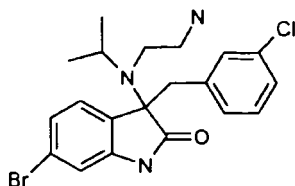
$C_{25}H_{31}BrClN_3O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener la *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-1H-indol-2-ona. MS: 535 $(M+H)^+$.

ES 2 342 854 T3

Ejemplo 473b

Preparación de *rac*-3-[(2-amino-etil)-isopropil-amino]-6-bromo-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



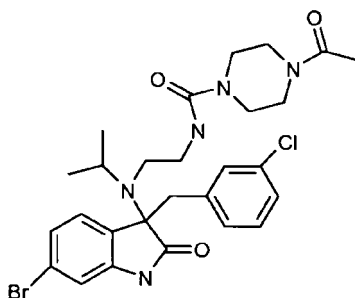
PM 436,78

C₂₀H₂₃BrClN₃O

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado para obtener *rac*-(S)-6-amino-2-(2-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoflamino}-acetilamino)-hexanoato de metilo. MS: 436(M+H)⁺.

Ejemplo 473c

Preparación de *rac*-4-acetil-piperazin-1-carboxil-(2-{[6-bromo-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida



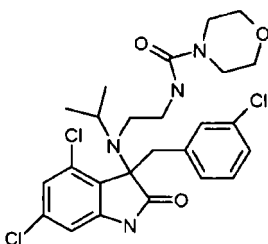
PM 590,95

C₂₇H₃₃BrClN₅O₃

A una solución de *rac*-3-[(2-aminoetil)-isopropil-amino]-6-bromo-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (270 mg, 0,48 mmoles) y DIPEA (167 μ l, 0,96 mmoles) en 5 ml de DCM se le añadió cloruro de 4-acetil-piperazin-1-carbonilo (137 mg, 0,72 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla reactiva se lavó con 20 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío; luego se purificó por cromatografía flash en columna, dando 180 mg de sólido blanco. MS: [M+H]⁺ = 590.

Ejemplo 474

Preparación de *rac*-morfolin-4-carboxil-(2-{[4,6-dicloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida



PM 539,89

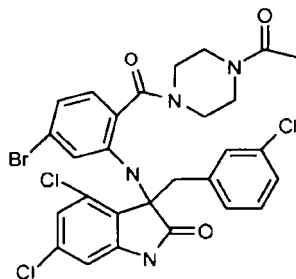
C₂₅H₂₉Cl₃N₄O₃

ES 2 342 854 T3

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-4-acetil-piperazin-1-carboxil-(2-{[6-bromo-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-amida. MS: $[M+H]^+ = 539$.

Ejemplo 475

Preparación de rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-bromo-fenilamino]-4,6-dicloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona



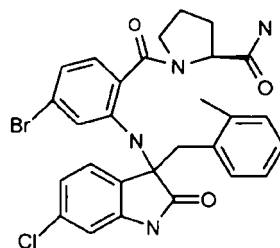
PM 650,79

$C_{28}H_{24}BrCl_3N_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 649$.

Ejemplo 476

Preparación de rac-(S)-1-[4-bromo-2-[6-cloro-3-(2-metil-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoil]-pírrolidin-2-carboxilamida



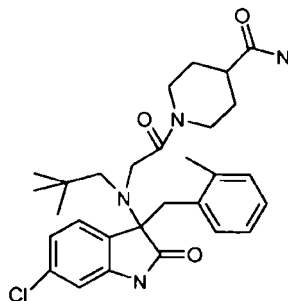
PM 581,90

$C_{28}H_{26}BrClN_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 581$.

Ejemplo 477

Preparación de *rac*-1-{2-[[6-cloro-3-(2-metil-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-acetil}-piperidin-4-carboxilamida



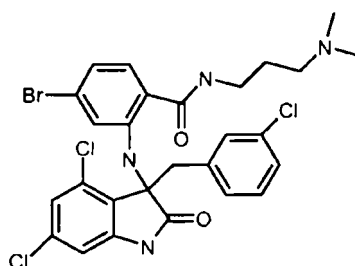
PM 525, 10

 $C_{29}H_{37}ClN_4O_3$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 525$.

Ejemplo 478

Preparación de *rac*-4-bromo-2-[4,6-dicloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(3-dimetil-amino-propil)-benzamida



PM 624, 80

 $C_{27}H_{26}BrCl_3N_4O_2$

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo un procedimiento similar al utilizado para obtener la *rac*-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona. MS: $[M+H]^+ = 623$.

Ejemplo 479

Ensayo *in vitro*

En un ensayo celular se midió la capacidad de los compuestos para inhibir la interacción entre las proteínas p53 y MDM2. Esta medición se efectuó mediante un ensayo HTRF (resolución de fluorescencia temporal homogénea), en el cual MDM2 recombinante marcada con GST se fija a un péptido parecido a la región de p53 que interactúa con MDM2 (Lane y otros). La unión de la proteína GST-MDM2 y del péptido p53 (biotinilado en su extremo N-terminal) es registrada por la FRET (transferencia de energía resonante fluorescente) entre anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) y alofocianina (APC) conjugada con estreptavidina.

El ensayo se realiza en placas negras de 384 pocillos de fondo plano (Costar) - en un volumen total de 40 μ l que contiene: péptido biotinilado 90 nM, 160 ng/ml de GST-MDM2, estreptavidina-APC 20 nM (PerkinElmerWallac), anticuerpo anti-GST marcado con Eu 2 nM (PerkinElmerWallac), 0,2% de albúmina de suero bovino (BSA), ditiotritol (DTT) 1 mM y tampón Tris-borato salino (TBS) 20 mM - del modo siguiente: añadir 10 μ l de GST-MDM2 (640 ng/ml de solución de trabajo) en tampón de reacción a cada pocillo. Añadir 10 μ l de compuestos diluidos (dilución 1:5 en

ES 2 342 854 T3

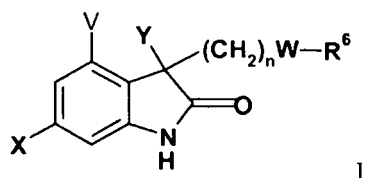
tampón de reacción) a cada pocillo y mezclar agitando. Añadir 20 μ l de péptido p53 biotinilado (solución de trabajo 180 nM) en tampón de reacción a cada pocillo y mezclar en el agitador. Incubar 1 h a 37°C. Agregar 20 μ l de mezcla de estreptavidina-APC y anticuerpo anti-GST-Eu (solución de trabajo de Eu-anti-GST 6 nM y de estreptavidina-APC 60 nM) en tampón TBS con 0,2% de BSA, agitar a temperatura ambiente 30 minutos y efectuar la lectura con un lector de placas capaz de medir TRF a 665 y 615 nm (Victor 5, Perkin ElmerWallac). Si no se especifica, los reactivos se adquirieron de Sigma Chemical Co.

Ejemplos de IC₅₀ (nM, 0,02% de BSA)

6	1,1693
11	3,7299
19	2,561
49	2,539
62	3,6761

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula

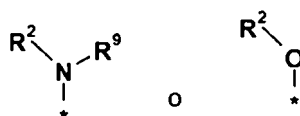


en que

X se escoge del grupo formado por hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, nitro, metilsulfonilo, sulfonamido y ciclopropilo,

V se elige entre hidrógeno o halógeno,

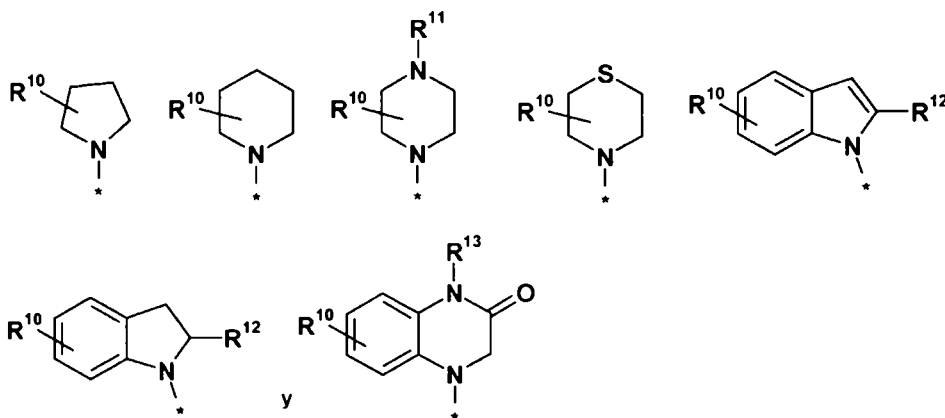
Y se elige entre



R² se escoge del grupo formado por alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, alqueno sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, R⁶ se escoge del grupo formado por arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido,

R⁹ se escoge del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido,

y en el caso de R² y R⁹ éstos se pueden unir independientemente para formar una estructura cíclica elegida entre heteroarilo o heterociclo sustituidos o sin sustituir, los cuales están escogidos del grupo formado por



donde

R¹⁰ se escoge del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alqueno inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, aminocarbonilo, carboxilo, NO₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, alquilcarbonilo inferior, alquilcarboniloxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, alquilcarbonilo inferior-NH, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoyl-alcoxi inferior, hidroxialcoxi inferior, NH₂-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloalcoxi inferior, aminosulfonilo sustituido con mono- o dialquilo inferior y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, NH₂, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂,

R^{11} se escoge del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alqueno inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF_3 , NH_2 , N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, alquilcarbonilo inferior, alquilcarboniloxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoíl-alcoxi inferior, hidroxialcoxi inferior, NH_2 -alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, aminosulfonilo sustituido con mono- o dialquilo inferior y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, NH_2 , N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂, N(H, alquilo inferior)-carbonilo, N(alquilo inferior)₂-carbonilo,

R^{12} se escoge del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, aminocarbonilo, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, alquilcarbonilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, fluoro-alquilo inferior, N(H, alquilo inferior)-carbonilo, N-(alquilo inferior)₂-carbonilo, aminosulfonilo sustituido con mono- o dialquilo inferior y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, NH_2 , N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂,

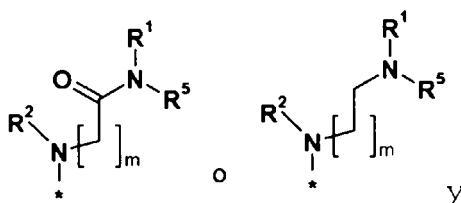
R^{13} se escoge del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alqueno inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), hidroxilo, CN, NH_2 , N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilcarboniloxi inferior, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoíl-alcoxi inferior, hidroxialcoxi inferior, NH_2 -alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, NH_2 , N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂, N(H, alquilo inferior)-carbonilo, N(alquilo inferior)₂-carbonilo, donde el término "alquilo inferior" - solo o en combinación con otros términos - se refiere en esta reivindicación y en las reivindicaciones secundarias a tales grupos de 1 hasta 6 átomos de carbono,

W es O, N o un enlace simple,

n es 1-3,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que el compuesto de la fórmula I no sea O-bencil-3-bencil-dioxindol.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en que Y se escoge del grupo formado por



R^1 y R^5 se escogen independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alqueno inferior, alqueno inferior sustituido, alquino inferior, alquino inferior sustituido, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido,

y en el caso de R^1 y R^5 éstos se pueden unir independientemente para formar una estructura cíclica elegida entre heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, o heterociclo sustituido o sin sustituir,

R^2 se elige entre alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo o cicloalquilo sustituido,

R^6 es un fenilo sustituido con halógeno en posición meta,

X es Cl o Br,

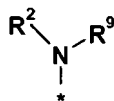
V es hidrógeno,

W es un enlace,

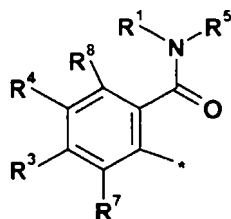
n es 1 y

m es 1-3.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en que Y es



R² es



R¹ y R⁵ se escogen independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, alquinilo inferior, alquinilo inferior sustituido, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heterociclo y heterociclo sustituido,

y en el caso de R¹ y R⁵ éstos se pueden unir independientemente para formar una estructura cíclica elegida entre heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, o heterociclo sustituido o sin sustituir,

R³, R⁴, R⁷ y R⁸ se escogen del grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior y cicloalquilo,

R⁹ es hidrógeno,

R⁶ es un fenilo sustituido con halógeno en posición meta,

X es Cl o Br,

V es hidrógeno,

W es un enlace,

n es 1 y

m es 1-3.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en que

R⁷ es hidrógeno,

R⁸ es hidrógeno,

R³ se elige entre halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior, y

R⁴ se elige entre hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior.

5. El compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-isopropoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2,6-difluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

ES 2 342 854 T3

rac-3-(benzo[1,3]dioxol-5-ilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-fluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
5 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2,4-difluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
10 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-etil-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-isopropoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
15 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3,4-difluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona y
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-hidroximetil-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-difluorometoxi-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-difluorometoxi-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
25 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-trifluorometil-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-3-(3-acetil-fenilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
30 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-fenilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-metoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-3-ilamino]-benzonitrilo,
35 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-cloro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-3-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
40 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(5-fluoro-2-metil-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona y
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-trifluorometil-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-fluoro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-fluoro-2-metil-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
50 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-cloro-3-metil-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3,4,5-trifluoro-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
55 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-cloro-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-hidroxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-metoxi-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
60 *rac*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
65 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclobutilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona y
rac-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-3-il]-piperidin-3-carboxilamida.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-(isopropil-metil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(1R)-hidroximetil-2,2-dimetil-propilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-4-carboxilamida,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-tiomorfolin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-ciclopropilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona y
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-hidroxi-ciclohexilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(1-hidroximetil-2-metil-propilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-(2S)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoato de terc-butilo,
ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil-amino}-acético,
rac-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-5-bromo-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-5-bromo-6-cloro-3-(4-cloro-bencil)-3-ciclohexilamino-1-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-acetato de etilo,
ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-acético y
rac-3-{[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-ciclohexil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-1-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-acetil)-1,3-diisopropilurea,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{ciclohexil-[2-oxo-2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etil]-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{ciclohexil-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclohexil-{2-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-(2-morfolin-4-ilet)-acetamida,

rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-acetamida,

rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-ciclobutil-acetamida,

rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-(1,1-dimetil-propil)-acetamida,

rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-(2-dimetilamino-1-metil-etil)-acetamida,

rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-piperidin-1-il-acetamida y

rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-furan-2-ilmetil-acetamida.

11. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-acetamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

ácido *rac*-(2R)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-metil-butírico,

rac-1-(2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-acetil)-piperidin-4-carboxilamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{{[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenil-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{{[2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil]-fenil-amino}-1,3-dihidroindol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{{[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-fenil-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida,

rac-{{(2S)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoil}-piperidin-4-carboxil-amida y

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{{(1S)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-3-metil-butilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{{(1S)-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-3-metil-butilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-(2S)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoil-(2-hidroxietil)-amida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{{(1S)-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-3-metil-butilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-ciclohexil-acetamida,

rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-fenil-acetamida,

rac-N-terc-butil-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-acetamida,

rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-ciclopropil-acetamida,

ES 2 342 854 T3

rac-(2S)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoato de metilo,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
5 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(3-cloro-fenil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona y
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(4-fenil-piperazin-1-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona.

13. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-ciclohexil-acetamida,
rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-isopropil-acetamida,
15 *rac*-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-ciclopentil-acetamida,
rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-ciclopropil-acetamida,
20 *rac*-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-fenil-acetamida,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-({2-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-fenil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
25 *rac*-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-ciclobutil-acetamida,
rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-acetamida,
30 *rac*-4-(2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-acetil)-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo,
rac-2-{{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-N-piperidin-1-il-acetamida y
35 *rac*-(2S)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-3-fenilpropion-amida.

14. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-(2S)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(2-hidroxi-etil)-3-fenil-propionamida,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(2-oxo-2-piperazin-1-il-etil)-fenil-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
45 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-piperazin-1-il-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-3-(4-bencenosulfonil-piperazin-1-il)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(tiofen-2-sulfonil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
50 ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico,
ácido *rac*-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carboxílico,
55 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-3-[3-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona
60 y
rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona.

15. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-1-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carbonil}-piperidin-4-carboxilamida,

ES 2 342 854 T3

rac-3-[3-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-il]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(morfolin-4-carbonil)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

5 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

10 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-piperidin-1-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

15 *rac*-6-(4-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carbonil}-piperazin-1-il)-nicotino-nitrilo,

rac-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-[3-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

20 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-carbonil)-piperidin-1-il]-1,3-dihidroindol-2-ona y

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-carbonil]-piperidin-1-il}-1,3-dihidroindol-2-ona.

25

16. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

30 *rac*-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carboxil-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-amida,

rac-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carboxil-(2-morfolin-4-ilet)-amida,

35 *rac*-(1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carbonil)-amino)-acetato de etilo,

rac-1-{2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoil}-piperidin-4-carboxilamida,

40 *rac*-1-{3-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoil}-piperidin-4-carboxilamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

45 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-(4-metil-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il})-amida,

50 *rac*-4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida,

rac-morfolin-4-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida y

55

rac-4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida.

60 17. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-4-acetil-piperazin-1-carboxil-{1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-(3S)-il}-amida,

65 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclopropilmetil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

ES 2 342 854 T3

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{ciclohexil-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxoetil]-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-1-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexil-amino}-acetil)-piperidin-4-carboxil-amida,

rac-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-(ciclohexil-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclohexil-{2-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

ácido *rac*-4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-1-{4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoil}-piperidin-4-carboxil-amida y

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(4-metil-piperazine-1-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona.

18. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{5-cloro-2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{5-cloro-2-[4-(2-metoxi-etil)piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-cloro-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[(2-hidroxi-etil)-fenil-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenilamino}-acetamida,

rac-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1-H-indol-3-il]-(3-metoxifenil)-amino]-acetato de etilo,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-(2-etoxi-fenil)-piperazin-1-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-difluoro-benzoico,

ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-dimetoxi-benzoico,

ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metoxil-benzoico y

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4,5-difluoro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona.

19. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4,5-dimetoxi-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[4-metoxi-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-difluoro-N,N'-dimetil-benzamida,

rac-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-difluoro-N-metil-benzamida,

rac-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-difluoro-N-(2-morfolin-4-iletil)-benzamida,

rac-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4,5-difluoro-N-(2-morfolin-4-il-propil)-benzamida,

rac-4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclobutil-benzamida,

rac-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-3-carboxil-ciclobutilamida,

rac-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxilato de etilo,

rac-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxilato de etilo y
 5 ácido *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxílico.

20. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

10 *rac*-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-(morfolin-4-carbonil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona,

rac-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2'-oxo-2,3,2',3'-tetra-hidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclobutilamida,

15 *rac*-2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona,

rac-6,6'-dicloro-3'-(3-cloro-bencil)-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclobutilamida,

rac-2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6,6'-dicloro-3-(3-cloro-bencil)-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2'-ona,

20 ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-etinil-benzoico,

ácido *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico,

25 *rac*-3-[5-bromo-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-etinil-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-iloxi]-3-isopropil-benzoico y

30 *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-etinil-fenil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona.

21. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

35 *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[2-isopropil-6-(morfolin-4-carbonil)-fenoxi]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

40 *rac*-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6-isopropil-fenoxi]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3-(morfolin-4-sulfonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

45 *rac*-4-{4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-bencenosulfonilamino}-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,

ácido *rac*-4-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-iloxi]-benzoico,

50 *rac*-4-{4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoilamino}-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-cloro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenoxi]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-cloro-fenoxi]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

55 *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-piperidin-4-il-benzamida y

rac-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida.

60 22. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino}-acetamida,

65 *rac*-3-[(2-amino-etil)-isopropil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-N-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-etil)-metanosulfonamida,

ES 2 342 854 T3

rac-N-(2-([6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino)-etil)-acetamida,

rac-3-(2-([6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino)-etil)-1,1-dimetilurea,

rac-4-acetil-piperazin-1-carboxil-(2-([6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino)-etil)-amida,

rac-morfolin-4-carboxil-(2-([6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino)-etil)-amida,

rac-ciclobutanocarboxil-(2-([6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino)-etil)-amida,

rac-1-acetil-piperidin-4-carboxil-(2-([6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino)-etil)-amida,

rac-N-(2-acetilamino-etil)-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metoxibenzamida y

rac-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-4-metoxibenzamida.

23. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-metoxi-2-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-N-(2-acetilamino-etil)-2,4-dicloro-6-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzamida,

rac-2,4-dicloro-6-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[3,5-dicloro-2-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-3-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclohexil-benzamida,

rac-3-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclobutil-benzamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{2-cloro-6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclohexil-3-metoxi-benzamida,

rac-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclobutil-3-metoxi-benzamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-6-metoxi-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-1-[2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-metoxibenzofl]-piperidin-4-carboxilamida y

rac-1-[2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-3-cloro-fenil]-amino]-acetil]-piperidin-4-carboxilamida.

24. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-((3-cloro-fenil)-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-1-[2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1-etilpropil)-amino]-acetil]-piperidin-4-carboxilamida,

rac-1-(2-([6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino)-acetil)-piperidin-4-carboxil-amida,

rac-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1-etilpropil)-amino]-N-ciclobutil-acetamida,

ES 2 342 854 T3

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-({2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-isopropil-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino}-N-ciclohexil-acetamida,

rac-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1-etilpropil)-amino]-acetato de etilo,

rac-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino}-N-ciclobutil-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1-etilpropil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida,

ácido *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3-clorofenil)-amino]-acético y

rac-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino}-acetato de etilo.

25. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

ácido *rac*-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino}-acético,

ácido *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1-etilpropil)-amino]-acético,

rac-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-(morfolin-4-carbonil)-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2'-ona,

rac-2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2'-ona,

rac-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclobutilamida,

rac-2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona,

rac-2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona,

rac-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-(morfolin-4-carbonil)-2,3,1',3'-tetrahidro-[1,3']biindolil-2'-ona,

rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6-etoxi-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[2-etoxi-6-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona y

ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-etoxi-benzoico.

26. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

ácido *rac*-5-cloro-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzoico,

ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-5-metil-benzoico,

ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3,5-dimetil-benzoico,

ácido *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2'-oxo-2,3,2',3'-tetrahidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxílico,

rac-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-piperidin-4-il-amino}-N-ciclobutil-acetamida,

rac-4-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutilcarbamoílmethyl-amino}-piperidin-1-carboxil-dimetilamida,

rac-2-((1-acetil-piperidin-4-il)-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amino)-N-ciclobutil-acetamida,

rac-4-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutilcarbamoílmethyl-amino}-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,

rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-6-isopropil-fenil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

ES 2 342 854 T3

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino}-N-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-acetamida y

5 *rac*-N-(1-acetil-piperidin-4-il)-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acetamida.

27. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

10 *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino}-N-piperidin-4-il-acetamida,

rac-4-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acetilamino)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,

15 *rac*-3-[2-[(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-metil]-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-clorobencil)-1,3-dihidroindol-2-ona,

rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-bromo-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

20 *rac*-3-[5-bromo-2-[(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-metil]-fenilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-4-[4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-bencilamino]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,

25 *rac*-3-(5-bromo-2-ciclobutilaminometil-fenilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-3-(5-bromo-2-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

30 *rac*-3-(5-bromo-2-hidroximetil-fenilamino)-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida y

35 *rac*-N-(2-[4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-bencilamino]-etil)-acetamida.

28. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

40 *rac*-3-[5-bromo-2-[(2,2-difluoro-etilamino)-metil]-fenil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

45 *rac*-3-[5-bromo-2-[(3-imidazol-1-il-propilamino)-metil]-fenil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidroindol-2-ona,

rac-3-[5-bromo-2-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-fenil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

50 *rac*-N-(2-acetilamino-etil)-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-benzamida,

rac-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(2,2-difluoro-etil)-benzamida,

55 *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(3-imidazol-1-il-propil)-benzamida,

60 *rac*-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida,

rac-4-bromo-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzamida,

65 *rac*-3-[5-bromo-2-[(3-morfolin-4-il-propilamino)-metil]-fenil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-3-{5-bromo-2-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-fenil-amino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidroindol-2-ona y

5 *rac*-3-{5-bromo-2-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-carbonil]-fenilamino}-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona.

29. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

10 ácido *rac*-4-cloro-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino]-benzoico,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{[5-cloro-2-(morfolino-4-carbonil)-fenil]-metil-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona,

15 *rac*-4-cloro-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino]-N-(3-imidazol-1-ilpropil)-benzamida,

rac-N-(2-acetilamino-etil)-4-cloro-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metilamino]-benzamida,

20 *rac*-4-cloro-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-metil-amino]-N-(3-dimetilamino-propil)-benzamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino]-N-ciclopentil-acetamida,

25 ácido *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentilamino]-acético,

ácido *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino]-acético,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino]-N-ciclobutil-acetamida,

30 *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino]-N-ciclopentil-acetamida y

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino]-N-ciclohexil-acetamida.

35 30. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino]-N-ciclopropil-acetamida,

40 *rac*-6-cloro-3-(3-clorobencil)-3-(ciclobutil-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-1-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclobutil-amino}-acetil)-piperidin-4-carboxil-amida,

45 *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentil-amino]-N-ciclopropil-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentil-amino]-N-ciclobutil-acetamida,

50 *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentil-amino]-N-ciclopentil-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentil-amino]-N-ciclohexil-acetamida,

55 *rac*-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(ciclopentil-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-1-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopentil-amino}-acetil)-piperidin-4-carboxil-amida,

60 *rac*-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino]-N-ciclopropil-acetamida y

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino]-N-ciclobutil-acetamida.

65 31. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino]-N-ciclopentil-acetamida,

ES 2 342 854 T3

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino}-N-ciclohexil-acetamida,
rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(cicloheptil-{2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-1-(2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino}-acetil)-piperidin-4-carboxil-amida,

rac-(S)-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-2,4-dimetil-pentanoíl-ciclopropilamida,

rac-(S)-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoíl-ciclobutilamida,

rac-(S)-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoíl-ciclopentilamida,

rac-(S)-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-metil-pentanoíl-ciclohexilamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-acetamida,

rac-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxilato de metilo y ácido *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-cicloheptil-amino}-acético.

32. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

ácido *rac*-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxílico,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N,N-dimetil-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclohexilamino}-N-metil-acetamida,

rac-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclobutilamida,

rac-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carboxil-ciclohexilamida,

rac-1-[6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2'-oxo-2',3'-dihidro-1'H-[1,3']biindolil-2-carbonil]-piperidin-4-carboxil-amida,

rac-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-2-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-6-metoxi-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2'-ona,

rac-6'-cloro-3'-(3-cloro-bencil)-6-metoxi-2-(morfolin-4-carbonil)-1',3'-dihidro-[1,3']biindolil-2'-ona,

ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-3-metil-benzoico,

ácido *rac*-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-4-fluoro-benzoico y

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[2-metil-6-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona.

33. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-2-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-N-ciclobutil-4-fluoro-benzamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[5-fluoro-2-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-3-[2-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-5-fluoro-fenil-amino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclohexil)-amino]-N-ciclobutil-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclohexil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclohexil)-amino]-N-morfolin-4-il-acetamida,

ES 2 342 854 T3

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(((R)-3-metil-ciclohexil)-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amino)-1,3-dihidroindol-2-ona,

ácido *rac*-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclopentil)-amino]-acético,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclopentil)-amino]-N-ciclobutil-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclopentil)-amino]-N-ciclohexil-acetamida y

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-((R)-3-metil-ciclopentil)-amino]-N-morfolin-4-il-acetamida.

34. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(((R)-3-metil-ciclopentil)-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-amino)-1,3-dihidroindol-2-ona,

ácido *rac*-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-ciclohexanocarboxílico,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2-metilciclohexil)-amino]-N-ciclobutilacetamida,

rac-1-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilamino]-ciclohexanocarboxil-ciclobutilamida,

rac-3-[1-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-ciclohexilamino]-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-ciclopropilmetil-amino}-N-ciclobutil-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(3,3,5,5-tetrametil-ciclohexil)-amino]-ciclobutil-acetamida,

rac-2-{(R)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amino}-N-ciclobutil-acetamida,

rac-2-[(6-cloro-3-ciclohexilmetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-ciclohexilamino]-N-ciclobutil-acetamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona y

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(3-morfolin-4-il-propil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona.

35. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[isopropil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[isopropil-(3-morfolin-4-il-propil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-2-[4-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acetil)-piperazin-1-il]-N,N-dimetil-2-oxo-acetamida,

rac-1-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acetil)-piperidin-4-carboxil-dimetilamida,

rac-2-{sec-butil-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amino}-N-ciclobutil-acetamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-(isopropil-{2-[4-(2-metano-sulfonil-etil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino}-N-[1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-acetamida,

rac-2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropilamino}-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida,

ES 2 342 854 T3

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[ciclohexil-(2-metano-sulfonil-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-[isopropil-(2-metano-sulfonil-etil)-amino]-1,3-dihidro-indol-2-ona y

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-{isopropil-[2-(4-metano-sulfonil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-amino}-1,3-dihidro-indol-2-ona.

36. Un compuesto de la reivindicación 1, escogido del grupo formado por

rac-2-{terc-butil-[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-amino}-N-ciclobutil-acetamida,

rac-N-[1-(2-{[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-isopropil-amino}-acetil)-piperidin-4-il]-metanosulfonamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1,2-dimetil-propil)-amino]-N-ciclobutilacetamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-((1,2-dimetil-propil)-{2-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

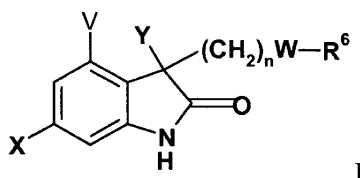
rac-2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(1,2-dimetil-propil)-amino]-N-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-acetamida,

rac-2-[[6-cloro-3-(3-clorobencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-N-ciclobutil-acetamida,

rac-6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-3-((2,2-dimetil-propil)-{2-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-amino)-1,3-dihidro-indol-2-ona y

rac-1-{2-[[6-cloro-3-(3-cloro-bencil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-(2,2-dimetil-propil)-amino]-acetil}-piperidin-4-carboxilamida.

37. Una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula

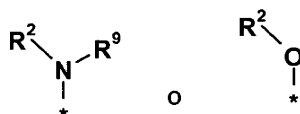


en que

X se escoge del grupo formado por hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alcoxi inferior, nitro, metilsulfonilo, sulfonamido y ciclopropilo,

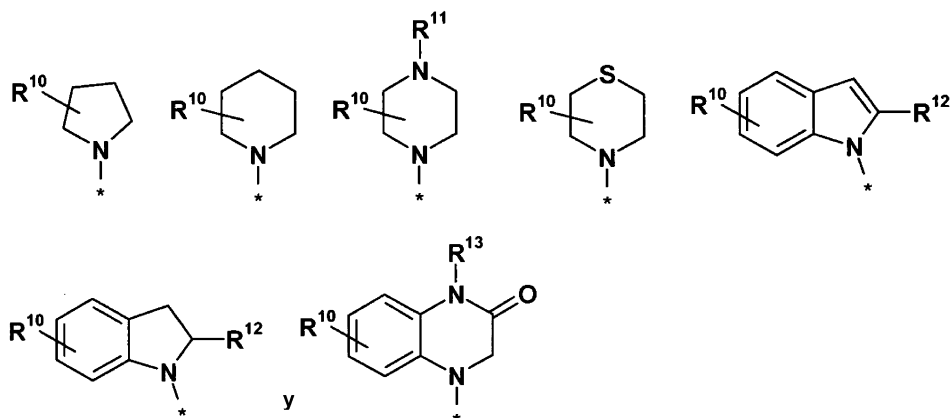
V se elige entre hidrógeno o halógeno,

Y se elige entre



R² se escoge del grupo formado por alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, alqueno sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, R⁶ se escoge del grupo formado por arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido,

R⁹ se escoge del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido, y en el caso de R² y R⁹ éstos se pueden unir independientemente para formar una estructura cíclica elegida entre heteroarilo o heterociclo sustituidos o sin sustituir, los cuales están escogidos del grupo formado por



donde

R¹⁰ se escoge del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alqueno inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, aminocarbonilo, carboxilo, NO₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, alquilcarbonilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonilo inferior-NH, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, hidroxil-alcoxi inferior, NH₂-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, aminosulfonilo sustituido con mono- o dialquilo inferior y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, NH₂, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂,

R¹¹ se escoge del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alqueno inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, alquilcarbonilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, hidroxil-alcoxi inferior, NH₂-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, aminosulfonilo sustituido con mono- o dialquilo inferior y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, NH₂, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂, N(H, alquilo inferior)-carbonilo, N(alquilo inferior)₂-carbonilo,

R¹² se escoge del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, aminocarbonilo, alquilsulfonilo inferior, aminosulfonilo, alquilcarbonilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, fluoro-alquilo inferior, N(H, alquilo inferior)-carbonilo, N(alquilo inferior)₂-carbonilo, aminosulfonilo sustituido con mono- o dialquilo inferior y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, NH₂, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂,

R¹³ se escoge del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alqueno inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), hidroxilo, CN, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilcarbonilo inferior, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, hidroxil-alcoxi inferior, NH₂-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, NH₂, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂, N(H, alquilo inferior)-carbonilo, N(alquilo inferior)₂-carbonilo,

donde el término "alquilo inferior" - solo o en combinación con otros términos - se refiere a tales grupos de 1 hasta 6 átomos de carbono,

W es O, N o un enlace simple,

n es 1-3,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

junto con un soporte farmacéuticamente aceptable.

ES 2 342 854 T3

38. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 para preparar una composición farmacéutica.

39. El uso de la reivindicación 38, en que la composición farmacéutica es útil para tratar o controlar trastornos de proliferación celular, incluyendo los de tipo oncológico.

40. El uso según la reivindicación 39, en que la composición farmacéutica es útil para tratar o controlar tumores sólidos, incluyendo los de mama, colon, pulmón y próstata.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65