República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0709605-4 A2**

BRPI0709605A2

(22) Data de Depósito: 05/03/2007
(43) Data da Publicação: 19/07/2011
(RPI 2115)

(51) Int.Cl.:
C07D 471/10 2006.01
C07D 471/20 2006.01
A61P 35/04 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE ESPIROINDOLINONA**

(30) Prioridade Unionista: 13/03/2006 US 60/781,958, 22/01/2007 US 60/881,756

(73) Titular(es): F. Hoffmann-LA Roche AG

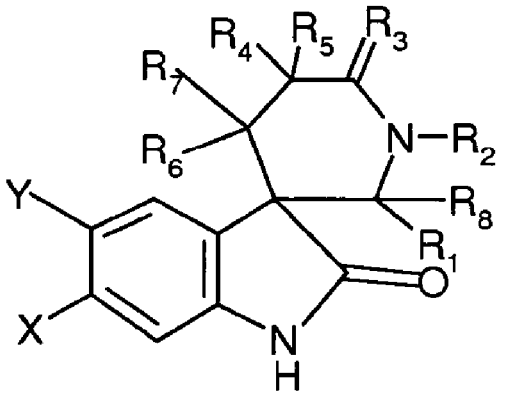
(72) Inventor(es): Jin-Jun Liu, Li Chen, Qingjie Ding, Song Yang, Zhuming Zhang

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007052038 de 05/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/104664de 20/09/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE ESPIROINDOLINONA. A presente invenção refere-se aos derivados de espiroindolinona da fórmula (I) e enantiômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos que têm utilidade como agentes antiproliferativos, especialmente, como agentes anticâncer.

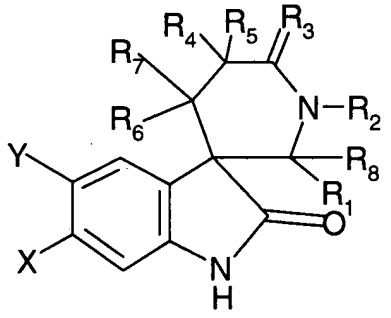


(I)

PI0709605-4

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE ESPIROINDOLINONA**".

A presente invenção refere-se aos derivados de espiroindolinona da fórmula



I

e sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos, em que R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 e R_8, são como aqui descritos.

Os compostos têm utilidade como agentes antiproliferativos, especialmente, como agentes anticâncer.

p53 é uma proteína supressora de tumor que representa um papel central na proteção contra desenvolvimento de câncer. Ela protege a integridade celular e impede a propagação de clones permanentemente danificados de células pela indução da parada de crescimento ou apoptose. No nível molecular, p53 é um fator de transcrição que pode ativar um painel de genes implicados na regulação do ciclo celular e apoptose. p53 é um inibidor potente do ciclo celular que é regulado rijamente por MDM2 no nível celular. MDM2 e p53 formam uma alça de controle de realimentação. MDM2 pode ligar p53 e inibir sua habilidade de transativar genes regulados por p53. Além disso, MDM2 medeia a degradação dependente de ubiquitina de p53. p53 pode ativar a expressão do gene de MDM2, desse modo elevando o nível celular da proteína de MDM2. Esta alça de controle de realimentação assegura que MDM2 e p53 sejam mantidos em um nível baixo nas células de proliferação normal. MDM2 é também um co-fator para E2F, que representa um papel central na regulação do ciclo da célula.

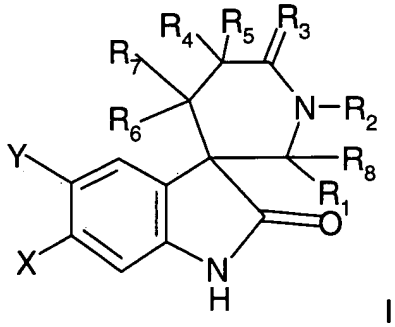
A razão de MDM2 para p53 (E2F) é desregulada em muitos cânceres. Defeitos moleculares de ocorrência freqüente no locus de p16INK4/p19ARF, por exemplo, foram mostrados afetar a degradação da

proteína de MDM2. Inibição da interação de MDM2-p53 em células tumorais com p53 do tipo selvagem deveria levar à acumulação de p53, parada do ciclo da célula e/ou apoptose. Portanto, antagonistas de MDM2 podem oferecer um método novo para terapia de câncer como agentes simples ou em combinação com um espectro vasto de outras terapias antitumorais. A viabilidade desta estratégia foi mostrada pelo uso de ferramentas macromoleculares diferentes para inibição da interação de MDM2-p53 (por exemplo, anticorpos, oligonucleotídeos antissenses, peptídeos). MDM2 também liga E2F através de uma região de ligação conservada como p53 e ativa a transcrição E2F-dependente da ciclina A, sugerindo que os antagonistas de MDM2 poderiam ter efeitos nas células de p53 mutantes.

Uma série de espiroindolinona como antagonistas de MDM2 foi previamente revelada em J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 10130.

A presente invenção fornece derivados de espiroindolinona que são inibidores de molécula pequena da interação de MDM2-p53. Em ensaios livres de célula e com base em célula, os compostos da presente invenção são mostrados inibir a interação da proteína de MDM2 com um peptídeo semelhante a p53. Em ensaios com base em célula, estes compostos demonstram atividade mecanística. Incubação de células de câncer com p53 do tipo selvagem leva à acumulação da proteína de p53, indução de gene de p21 regulado por p53, e parada do ciclo celular na fase G1 e G2, resultando em atividade antiproliferativa potente contra células de p53 do tipo selvagem *in vitro*. Em contraste, estas atividades não foram observadas em células cancerosas com p53 mutante em concentrações comparáveis de composto. Portanto, a atividade de antagonistas de MDM2 está provavelmente ligada a seu mecanismo de ação. Estes compostos podem ser agentes anticâncer potentes e seletivos.

A presente invenção refere-se às 3,3'-espiroindolinonas da fórmula



I

em que

X é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, etinila, ciclopropila, metila, etila, isopropila, metóxi e vinila;

Y é hidrogênio ou flúor;

R_4 e R_5 são hidrogênio ou alquila inferior;

um de R_1 e R_8 é selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, e cicloalquenila substituída e o outro é hidrogênio;

um de R_6 e R_7 é selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, e cicloalquenila substituída e o outro é hidrogênio, ciano ou alquila inferior;

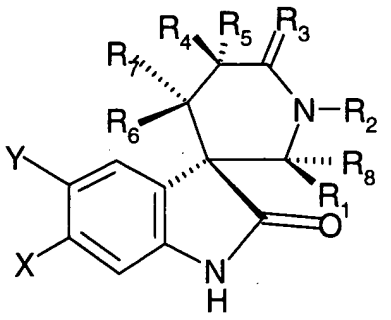
R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior e alquila inferior substituída;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em oxigênio, enxofre e $NNH(C=O)OR_9$;

R_9 é alquila inferior ou alquila inferior substituída;

e os sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos.

Preferidos são os compostos da fórmula I tendo uma estrutura estereoquímica como mostrada na fórmula II



II

em que

X é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, etinila, ciclopropila, metila, etila, isopropila, metóxi, e vinila;

Y é hidrogênio ou flúor;

R_1 é hidrogênio;

R_2 é hidrogênio, alquila inferior ou alquila inferior substituída;

R_4 e R_5 são hidrogênio ou alquila inferior;

R_6 é hidrogênio, ciano, ou alquila inferior;

R_3 é O, S ou $NNH(C=O)OR_9$;

R_7/R_8 é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila e cicloalquenila substituída;

R_9 é alquila inferior ou alquila inferior substituída;

Também preferido são os compostos da fórmula II em que

X é Cl ou Br;

Y é hidrogênio;

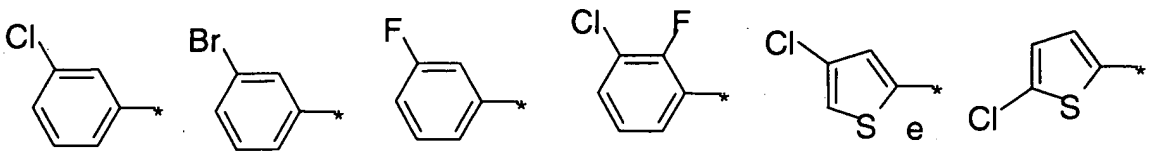
R_1 é hidrogênio;

R_4 e R_5 são ambos hidrogênio;

R_6 é hidrogênio;

R_3 é O;

R_7 é uma fenila substituída ou heteroarila substituída com a fenila substituída ou heteroarila substituída selecionadas do grupo que consiste em:



; e

R_8 é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila e cicloalquenila substituída; e

R_2 é hidrogênio, alquila inferior ou alquila inferior substituída;

com a condição que quando R_2 for alquila inferior ou alquila inferior substituída, R_8 seja selecionado de alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída.

Também adicionalmente preferidos são os compostos da fórmula II em que

X é -Cl ou -Br;

Y é hidrogênio;

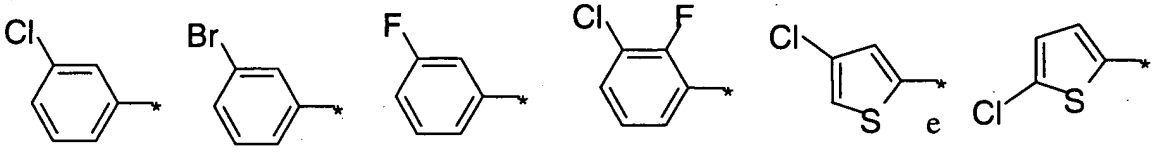
R_1 é hidrogênio;

R_4 e R_5 são ambos hidrogênio;

R_6 é hidrogênio;

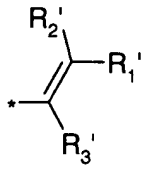
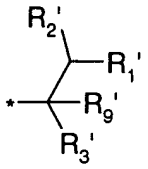
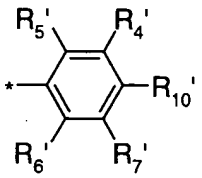
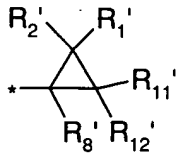
R_3 é O;

R_7 é uma fenila substituída ou heteroarila substituída com a fenila substituída ou heteroarila substituída selecionadas do grupo que consiste em:



; e

R_8 é selecionado do grupo que consiste em:




e


em que

R_1' é hidrogênio, metila, etila, propila, isopropila, $-CF_3$, -F, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R_2' é hidrogênio, metila, etila, propila, isopropila, $-CF_3$, -F, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R_3' é hidrogênio, -F, $-CF_3$, $-CH_2F$, metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, terc-butila ou sec-butila;

R_4' é hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, metila, etila, ciclopropila, ciano, metóxi, ou etinila;

R_5' é hidrogênio, -F ou metila;

R_6' é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, ciano alquila inferior, alquila inferior substituída, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído, alquinila inferior, alquinila inferior substituída;

R_7' é hidrogênio, -F ou metila;

R_8' é hidrogênio, -F, metila, etila, propila, isopropila, terc-butila ou sec-butila;

R_9' é hidrogênio, hidroxila, ou -F;

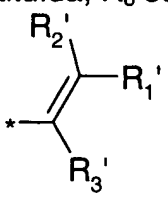
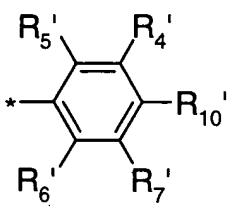
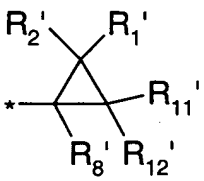
R_{10}' é hidrogênio ou -F;

R_{11}' é hidrogênio ou metila;

R_{12}' é hidrogênio ou metila;

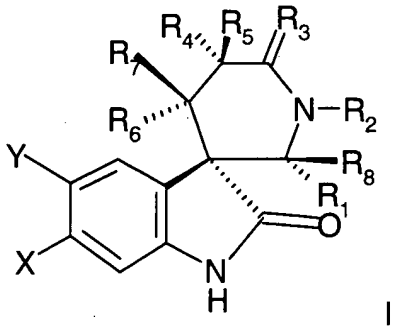
R_2 é hidrogênio, alquila inferior ou alquila inferior substituída;

com a condição que quando R_2 for alquila inferior ou alquila inferior substituída, R_8 seja selecionado de:

Também preferidos são os compostos da fórmula I tendo uma

estrutura estereoquímica como mostrada na estrutura III



III

em que

X é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, etinila, ciclopropila, metila, etila, isopropila, metóxi, e vinila;

Y é hidrogênio ou flúor;

R_1 é hidrogênio;

R_2 é hidrogênio, alquila inferior ou alquila inferior substituída;

R_4 e R_5 são hidrogênio ou alquila inferior;

R_6 é hidrogênio, ciano ou alquila inferior;

R_3 é O, S ou NNH(C=O)OR_9;

R_7/R_8 é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila e cicloalquenila substituída, e

R_9 é alquila inferior ou alquila inferior substituída.

Também preferidos são os compostos da fórmula III em que

X é -Cl ou -Br;

Y é hidrogênio;

R_1 é hidrogênio;

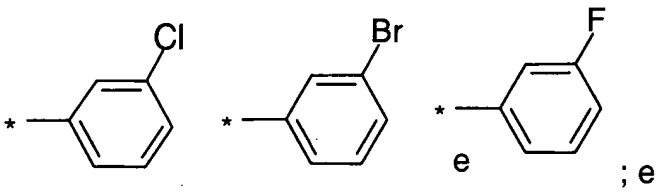
R_2 é hidrogênio, alquila inferior ou alquila inferior substituída;

R_4 e R_5 são ambos hidrogênio;

R_6 é hidrogênio;

R_3 é O;

R_8 é uma fenila substituída com a fenila substituída selecionada do grupo que consiste em



e ; e

R_7 é selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila e cicloalquenila substituída.

Também adicionalmente preferido é o composto da fórmula I, II ou III em que

X é -Cl;

Y; R_1; R_2; R_4; R_5 e R_6 são hidrogênio;

R_3 é oxigênio; e

R_7 e R_8 são grupos fenila que são cada independentemente insubstituídos ou 1, 2 ou 3 vezes substituídos por,

alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, dioxo-alquileno inferior (formando por exemplo um grupo benzodioxil), halogênio, hidróxi, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -N(H, alquila inferior), $N(\text{alquila inferior})_2$, aminocarbonila, carbóxi, $-NO_2$, alcóxi inferior, tio-alcóxi inferior, alquilsufonila inferior, aminossulfonila, alquilcarbonila inferior, alquilcarbonilóxi inferior, alcoxicarbonila inferior, alquilcarbonila inferior-NH, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcóxi inferior, alcóxi inferior-carbonil-alcóxi inferior, carbóxi-alcóxi inferior, carbamoil-alcóxi inferior, hidróxi-alcóxi inferior, $-NH_2$-alcóxi inferior, -N(H, alquila inferior)-alcóxi inferior, $-N(\text{alquila inferior})_2$-alcóxi inferior, benzilóxi-alcóxi inferior, aminossulfonila substituída por mono- ou di-alquila inferior e alquila inferior que pode ser opcionalmente substituída com halogênio, hidróxi, $-NH_2$, -N(H, alquila inferior) ou $-N(\text{alquila inferior})_2$.

Especialmente preferidos são os compostos da fórmula I, II ou III em que

X é -Cl;

Y; R_1; R_2; R_4; R_5 e R_6 são hidrogênio;

R_3 é oxigênio; e

R_7 e R_8 são grupos fenila que são cada independentemente insubstituídos ou 1, 2 ou 3 vezes substituídos por um substituinte independentemente selecionado de

halogênio, C_{2-4} alquinila ou -O-(C_{1-4} alquila), e

os ditos grupos C_{2-4} alquinila ou -O-(C_{1-4} alquila) são insubstituídos ou uma vez substituídos por hidroxila ou -N(C_{1-4} alquil)-$S(O)_2$-CH_3.

Em particular, compostos preferidos são aqueles da fórmula

(2'S, 3S, 4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(2,2-dimetilpropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona,

(2'SR, 3S, 4'R)-4'-(*terc*-butil)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-isopropil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-ciclopentil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-cicloexil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(4-clorofenil)-4'-cicloexil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(4-clorofenil)-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(4-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-

piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R, 5'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-5'-metil-4'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metoxifenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(2-clorofenil)-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(2-clorofenil)-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-etilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-etilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S, 5'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5'-metil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S, 5'S)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil)-5'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-isopropilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-isopropilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromofenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromofenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espi-

ro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-cianofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-metil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-metil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-etil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-etil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,6-dimetilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-dimetilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(metoxicarbonil) metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-isopropil-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(hidroxicarbonil) - metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-6'-tioxo-2'-[2-(trifluorometil)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) -1'-[2-(4-morfolinil)-carbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) -1'-[2-(4-morfolinil)-carbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(ciclopropilamino) - carbonil-metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

éster de *terc*-butila de ácido carboxílico de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-[[2-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(2-metilfenil)-2,6-dioxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-1-il]-1-oxoetil]-amino]-piperidina racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica,

éster de etila de ácido carboxílico de (2'R, 3R, 4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-[2-(trifluorometil)fenil)]-2-oxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ileno]-hidrazina racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,4-difluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metoxifenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-naftalenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-piridinil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 3-difluoro-6-metoxifenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3, 4-difluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-cicloexenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3, 4-difluorofenil) - 6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica,

éter de etila de ácido carboxílico de (2'R, 3R, 4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3, 4-difluorofenil)-2,3-diidro-2-oxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ileno] hidrazina racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-(1,3-benzodioxol-4-il)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

éter de etila de ácido carboxílico de (2'R, 3R, 4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-2-oxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ileno] hidrazina racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 3-difluoro-6-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 3-difluoro-6-metilfenil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S) -6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-hidroxicarbonilmetil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metil-piperidin-4-il)aminocarbonil)-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metil-piperidin-4-il)aminocarbonil)-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-1'-[1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] 6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-isopropil-4-metil-pent-1-enil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-(3-pirrolidin-1-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metoxicarbonil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-1'-[3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 5-dimetil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 5-dimetil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metil-but-1-enil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etilideno-pentil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica,

éter de etila de ácido carboxílico de (2'R, 3R, 4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-2,3-diidro-2-oxoespiro[3H-indol-

3,3'-piperidin]-6-ileno] hidrazina racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(ciclopent-1-enil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-ciclopentil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-ciclopentil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-isopropil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-isopropil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-hidroxicarbonilmetil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S) -6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metil-1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,2-dimetil-1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-[(2-

morfolin-4-il-etil)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metil-1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metil-1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-butil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(4-etóxi-1,2-difluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(4-etóxi-1,2-difluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-metoxicarbonil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-hidroxicarbonil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluorocarbonil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4' - [3-cloro-5-(4-metanossulfonil-piperazino-1-carbonil)-fenil]-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-metil

espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-sec-Butil-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-hidroximetil-vinil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metoximetil-vinil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1,2-dimetil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-propionil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-propóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-propóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-ciclopropil-vinil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-hidroxicarbonilmetil-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-[(1-

metanossulfonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-(aminocarbonil-metil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-(aminocarbonil-metil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-2-metil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-hidróxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-1-hidróxi-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-3-metil-oxiranil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-fluoro-2-metil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2' - isobutiril espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenila -1'-hidroxicarbonilmetil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-1'-(aminocarbonil-metil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(ciclopropilaminocarbonil-metil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-1'-[(1-metil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-1'-[(1-metilsulfonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(2-hidróxi-etil)aminocarbonil-metil]-2'-isopropenil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(2-hidróxi-1,1-dimetil-etil)aminocarbonil-metil]-2'-isopropenil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-4'-ciano-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-1'-[3-(4-acetilamino-piperidin-1-il)-propil] -6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6'-ciano-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6-ciano-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-1'-[3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3' - piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenila - 1'-(3-piperidin-1-il-propil) espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(2-acetóxi-etóxi)-5-metil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[6-(2-hidróxi-etóxi)-3-metil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-ciclopropil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-

4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3,5-difluoro-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-ciano-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-bromo-fenil)-6-cloro-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-metóxi-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-fluoro-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(1-metileno-propil)-4'-m-tolil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(1-metileno-propil)-4'-o-tolil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(1-metileno-propil)-4'-tiofen-3-il espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3,5-dicloro-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-Bromo-fenil)-6-cloro-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1'-hidroxicarbonilmetil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1'-(metilamino-carbonil-metil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona

racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 1'-(dimetilamino-carbonil-metil) -4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R) -1'-[(4-aminocarbonil-piperidin-1-il)carbonil-metil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-1'-[(3-aminocarbonil-piperidin-1-il)carbonil-metil] - 6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R) -1'-(aminocarbonil-metil) -6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-1'-(dimetilamino-propil)-4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metanossulfonil-piperidino-4-il)carbonilamino-etil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[2-(4-cloro-tiofenil)] -2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[2-(5-cloro-tiofenil)] -2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(2,2-dimetilpropil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-diclorofenil) espi-

ro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-cloro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral,

(2R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) -2'-(1-etil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R,3R,4'S)-6-ciclopropil-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S) 2'-[2-(4-aminocarbonil-piperidin-1-il)metil-5-fluoro-fenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) -2'-[5-fluoro-2-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)metil-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) -2'-{5-fluoro-2-[(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)carbonilamino-metil]-fenil}-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil) - 6-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) - 6-metóxi espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil) - 5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil) -6-etinil-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metilsulfonil-4-piperidinil)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-{[4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)etil]piperazinil-carbonil-metil} espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-{[3-(metilsulfonil)propil]piperazinil-carbonil-metil} espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromo-5-fluorofenil) 6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-6-cloro-4'-(3-clorofenil) - (2-etinil-5-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-{5-fluoro-2-[3-(metanossulfonil-metil-amino)-prop-1-inil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-3-trimetilsilaniletinil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[3-etinil-2-fluoro-6-(2-

hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica

e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

No relatório descritivo onde indicado os vários grupos podem ser substituídos por 1-5 ou, preferivelmente, 1-3 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, dioxo-alquileno inferior (formando por exemplo um grupo benzodioxila), halogênio, hidróxi, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -N(H, alquila inferior), N(alquila inferior)$_2$, aminocarbonila, carbóxi, $-NO_2$, alcóxi inferior, tio-alcóxi inferior, alquilsufonila inferior, aminossulfonila, alquilcarbonila inferior, alquilcarbonilóxi inferior, alcoxicarbonila inferior, alquilcarbonila inferior-NH, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcóxi inferior, alcóxi inferior-carbonil-alcóxi inferior, carbóxi-alcóxi inferior, carbamoil-alcóxi inferior, hidróxi-alcóxi inferior, $-NH_2$-alcóxi inferior, -N(H, alquila inferior)-alcóxi inferior, -N(alquila inferior)$_2$-alcóxi inferior, benzilóxi-alcóxi inferior, aminossulfonila substituída por mono- ou di-alquila inferior e alquila inferior que pode ser opcionalmente substituída com halogênio, hidróxi, $-NH_2$, -N(H, alquila inferior) ou -N(alquila inferior)$_2$.

Substituintes preferidos para os anéis de arila, heteroarila e heterociclo são halogênio, alcóxi inferior, alquila inferior e amino.

Se os grupos alquila, alquenila, alquinila ou similares forem ligados com ambas as terminações à mesma metade, estruturas cíclicas podem resultar, onde dois hidrogênios da dita metade estão sendo substituídos pelas duas terminações do grupo alquila, alquenila, alquinila ou similar, desse modo criando estruturas cíclicas, tais como, tetralina, macrociclos ou compostos de espiro.

O termo "alquila" refere-se a grupos hidrocarboneto saturado de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a cerca de 20 átomos de carbono. Em certas modalidades, os substituintes de alquila podem ser substituintes de alquila inferior. O termo "alquila inferior" refere-se a grupos alquila tendo de 1 a 8 átomos de carbono, e em certas modalidades de 1 a 4 átomos de carbono. Preferivelmente o termo "alquila inferior" refere-se a C_{1-4} alquila. Exem-

plos de grupos alquila incluem, mas não são limitados a, metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, s-butila, t-butila, n-pentila, e s-pentila.

Como aqui usado, "cicloalquila" é intencionado a referir-se a qualquer sistema monocíclico ou policíclico estável que consiste em átomos de carbono apenas, qualquer anel deste sendo saturado, e o termo "cicloalquenila" é intencionado a referir-se a qualquer sistema monocíclico ou policíclico estável que consiste em átomos de carbono apenas, com pelo menos um anel dos mesmos sendo parcialmente insaturado. Exemplos de cicloalquilas incluem, mas não são limitados a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, adamantila, ciclooctila, bicicloalquilas, incluindo biciclooctanos tais como [2.2.2]biciclooctano ou [3.3.0]biciclooctano, biciclononanos tais como [4.3.0]biciclononano, e biciclodecanos tais como [4.4.0]biciclodecano (decalina), ou compostos de espiro. Exemplos de cicloalquenilas incluem, mas não são limitados a, ciclopentenila ou cicloexenila.

O termo "alquenila" como aqui usado significa um grupo hidrocarboneto alifático insaturado de cadeia reta ou ramificada contendo uma ligação dupla e tendo 2 a 8, preferivelmente 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos de tal "grupo alquenila" é vinila (etenila), alila, isopropenila, 1-propenila, 2-metil-1-propenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-etil-1-butenila, 3-metil-2-butenila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 4-pentenila, 4-metil-3-pentenila, 1-hexenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila e 5-hexenila.

O termo "alquinila" como aqui usado significa um grupo hidrocarboneto alifático insaturado de cadeia reta ou ramificado contendo uma ligação tripla e tendo 2 a 6, preferivelmente 2 a 4 átomos de carbono. Exemplos de tal "grupo alquinila" é etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 4-pentinila, 1-hexinila, 2-hexinila, 3-hexinila, 4-hexinila e 5-hexinila.

O termo "halogênio" como usado nas definições significa flúor, cloro, iodo ou bromo, preferivelmente flúor e cloro.

"Arila" significa um radical de hidrocarboneto carbocíclico monovalente, monocíclico ou bicíclico, aromático, preferivelmente um sistema de

anel aromático de 6-10 membros. Grupos arila preferidos incluem, mas não são limitados a, fenila, naftila, tolila, e xilila.

"Heteroarila" significa um sistema de anel heterocíclico aromático que contém até dois anéis. Grupos heteroarila preferidos incluem, mas não são limitados a, tienila, furila, indolila, pirrolila, piridinila, pirazinila, oxazolila, tiaxolila, quinolinila, pirimidinila, imidazol e tetrazolila.

No caso de arila ou heteroarila que são bicíclicas deveria ser entendido que o anel pode ser arila enquanto o outro é heteroarila e ambos serem substituídos ou insubstituídos.

"Heterociclo" significa um hidrocarboneto de 5 a 8 membros, substituído ou insubstituído, mono- ou bicíclico, aromático ou não-aromático, em que 1 a 3 átomos de carbono são substituídos por um heteroátomo selecionado de átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Exemplos incluem pirrolidin-2-ila; pirrolidin-3-ila; piperidinila; morfolin-4-ila e outros.

"Heteroátomo" significa um átomo selecionado de N, O e S.

"Alcóxi, alcoxila ou alcóxi inferior" refere-se a qualquer um dos grupos alquila inferior acima ligados a um átomo de oxigênio. Grupos alcóxi inferior típicos incluem metóxi, etóxi, isopropóxi ou propóxi, butilóxi e outros. Também incluído dentro do significado de alcóxi estão cadeias laterais de alcóxi múltiplas, por exemplo etóxi etóxi, metóxi etóxi, metóxi etóxi etóxi e outros e cadeias laterais de alcóxi substituído, por exemplo, dimetilamino etóxi, dietilamino etóxi, dimetóxi-fosforil metóxi e outros.

"Farmaceuticamente aceitável", tal como veículo, excipiente farmaceuticamente aceitável, etc., significa farmacologicamente aceitável e substancialmente não-tóxico ao sujeito ao qual o composto particular é administrado.

"Sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a sais de adição de ácido convencionais ou sais de adição de base que retêm a eficácia biológica e propriedades dos compostos da presente invenção e são formados de ácidos orgânicos ou inorgânicos ou bases orgânicas ou inorgânicas não-tóxicos adequados. Sais de adição de ácido amostra incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido hidrobrômico,

ácido idroiódico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido fosfórico e ácido nítrico, e aqueles derivados de ácidos orgânicos tais como ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, ácido metanossulfônico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido trifluoro acético e outros. Sais de adição de base de amostra incluem aqueles derivados de hidróxidos de amônio, potássio, sódio e, amônio quaternário, tais como por exemplo, hidróxido de tetrametil amônio. Modificação química de um composto farmacêutico (isto é, fármaco) em um sal é uma técnica bem conhecida aos químicos farmacêuticos para se obter estabilidade física e química melhorada, higroscopicidade, fluxabilidade e solubilidade dos compostos. Vide, por exemplo, Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6ª Ed. 1995) nas págs. 196 e 1456-1457.

Os compostos das fórmulas I ou II ou III como também seu sais têm pelo menos um átomo de carbono assimétrico e portanto podem estar presentes como misturas racêmicas ou estereoisômeros diferentes. Os vários isômeros podem ser isolados através de métodos de separação conhecidos, por exemplo, cromatografia. A invenção inclui todos os estereoisômeros.

Os compostos da presente invenção são úteis no tratamento ou controle de distúrbios proliferativos celulares, em particular distúrbios oncológicos. Estes compostos e formulações contendo os ditos compostos podem ser úteis no tratamento ou controle de tumores sólidos, tais como, por exemplo, tumores de mama, cólon, pulmão e próstata.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com esta invenção significa uma quantidade de composto que é eficaz para impedir, aliviar ou melhorar os sintomas da doença ou prolongar a sobrevivência do sujeito sendo tratado. Determinação de uma quantidade terapeuticamente eficaz está dentro da habilidade na técnica.

A quantidade ou dosagem terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com esta invenção pode variar dentro de amplos limites e pode ser determinada de uma maneira conhecida na técnica. Tal dosagem será ajustada aos requerimentos individuais em cada caso particular incluin-

do o(s) composto(s) específico(s) sendo administrado(s), a rota de administração, a condição sendo tratada, como também o paciente sendo tratado. Em geral, no caso de administração oral ou parenteral em humanos adultos pesando aproximadamente 70 kg, uma dosagem diária de cerca de 10 mg a cerca de 10,000 mg, preferivelmente de cerca de 200 mg a cerca de 1,000 mg, deveria ser apropriada, embora o limite superior possa ser excedido quando indicado. A dosagem diária pode ser administrada como uma dose simples ou em doses divididas, ou para administração parenteral, pode ser dada como infusão contínua.

Formulações da presente invenção incluem aquelas adequadas para administração oral, nasal, tópica (incluindo bucal e sublingual), retal, vaginal e/ou parenteral. As formulações podem ser convenientemente apresentados na forma de dosagem de unidade e podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. A quantidade de componente ativo que pode ser combinado com um material de veículo para produzir uma forma de dosagem simples variará, dependendo do hospedeiro sendo tratado, como também o modo particular de administração. A quantidade de componente ativo que pode ser combinado com um material de veículo para produzir uma forma de dosagem simples em geral será aquela quantidade de um composto da fórmula I ou II ou III que produz um efeito terapêutico. Em geral, fora cem por cento, esta quantidade variará de cerca de 1 por cento a cerca de noventa e nove por cento de componente ativo, preferivelmente de cerca de 5 por cento a cerca de 70 por cento, o mais preferivelmente de cerca de 10 por cento a cerca de 30 por cento.

Métodos de preparar estas formulações ou composições incluem a etapa de trazer em associação um composto da presente invenção com o veículo e, opcionalmente, um ou mais componentes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas trazendo uniforme e intimamente em associação um composto da presente invenção com veículos líquidos, ou veículos sólidos finamente divididos, ou ambos, e depois, se necessário, modelar o produto.

Formulações da invenção adequadas para administração oral

podem ser na forma de cápsulas, sinetes, sachês, pílulas, tabletes, pastilhas (usando uma base aromatizada, usualmente sucrose e acácia ou tragacanto), pós, grânulos, ou como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não-aquoso, ou como uma emulsão líquida de óleo-em-água ou água-em-óleo, ou como um elixir ou xarope, ou como pastilhas (usando uma base inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sucrose e acácia) e/ou como lavagens bucais e outros, cada contendo uma quantidade predeterminada de um composto da presente invenção como um componente ativo. Um composto da presente invenção pode também ser administrado como um bolo, eletuário ou pasta.

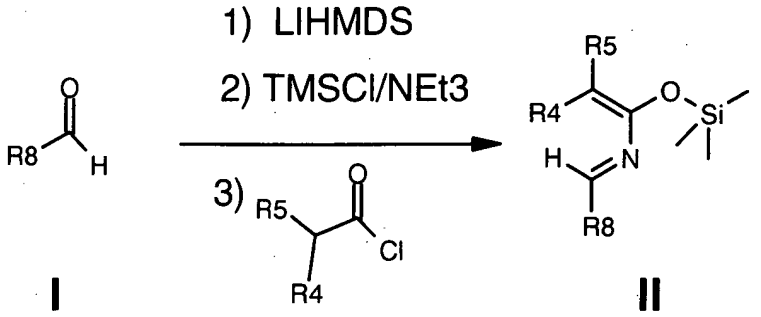
"Quantidade eficaz" significa uma quantidade que é eficaz para impedir, aliviar ou melhorar os sintomas de doença ou prolongar a sobrevivência do sujeito sendo tratado.

"IC_{50}" refere-se à concentração de um composto particular requerida para inibir 50% de uma atividade medida específica. IC_{50} pode ser medido, inter alia, como é descrito subseqüentemente.

"Éster farmaceuticamente aceitável" refere-se a um composto convencionalmente estereficado das fórmulas I ou II ou III tendo um grupo carboxila ou grupo hidróxi cujos ésteres retêm a eficácia biológica e propriedades dos compostos das fórmulas I e são clivados *in vivo* (no organismo) para o ácido carboxílico ou álcool ativo correspondente, respectivamente.

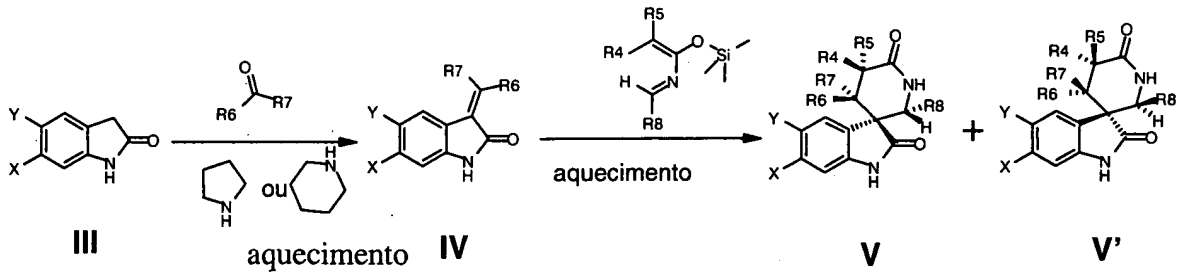
Compostos desta invenção na fórmula I ou II ou III podem ser sintetizados de acordo com os esquemas gerais a seguir. Será facilmente evidente para aqueles de habilidade usual na técnica que os compostos na fórmula I-III podem ser preparados por substituição dos reagentes ou agentes nas rotas de síntese gerais. Os materiais de partida ou estão comercialmente disponíveis ou podem ser sintetizados por métodos da literatura bem estabelecidos conhecidos àqueles de habilidade usual na técnica. A etapa fundamental da transformação é uma cicloadição convergente [4+2] que utiliza reação de Diels-Alder de aza para gerar uma mistura racêmica de compostos de espiroindolinona na fórmula I de uma maneira estereosseletiva e eficiente. Usando purificação de cromatografia de quiral, os compostos na

fórmula II ou fórmula III podem ser obtidos como uns enantiômeros opticamente puros ou enriquecidos.



ESQUEMA 1

Em geral um aldeído apropriadamente selecionado I pode ser reagido com hexametildisilamida de lítio, clorotrialquilasilano e um cloreto de acila seletivamente substituída em um modo de um pote, de multi-etapas para gerar 2-aza-1,3-butadieno II (ESQUEMA I) e pode ser usado como um produto bruto. Ghosez, L., e outros relataram a preparação de 2-aza-1,3-butadienos e seu uso em reação de Diels-Alder de aza para formar heterociclo (Ref: *Tetrahedron* 1995, 11021; *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 2617; e literaturas citadas nele). O aldeído apropriadamente selecionado I ou está comercialmente disponível ou pode ser sintetizado através de múltiplos métodos da literatura bem estabelecidos.

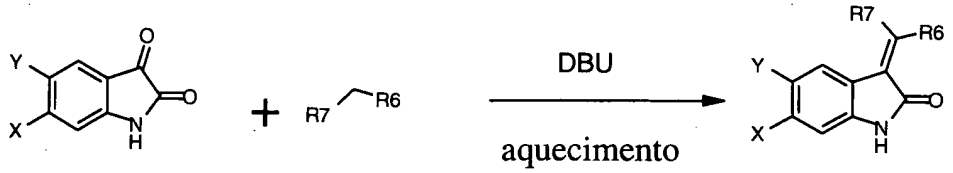


mistura racêmica

ESQUEMA 2

Oxindol III pode ser reagido com um aldeído apropriadamente substituído ou cetona na presença de base sob condição aquecida em um solvente prótico como metanol, etanol ou um aprótico como tolueno, o-xileno para dar para o intermediário IV. A base comumente usada é pirrolidina ou piperidina. Intermediário IV pode depois ser reagido com 2-aza-1,3-

butadieno II em tolueno ou o-xileno sob aquecimento de cerca de 110ºC a 160ºC e condição anidra para fornecer uma mistura racêmica de espiroindolinona V e V' como os produtos principais mostrados juntamente com os outros estereoisômeros secundários. Materiais de partida de oxindol 6-substituído ou 5,6-dissubstituído III ou estão comercialmente disponíveis ou são preparados de acordo com os métodos da literatura, para exemplos, Krainack, E. A.; Dalgard, J. E.; Gaeta, F. C. A. *Tetrahedron Letters*, 1998, 39, 7679 - 7682, EP153818 para 5-fluro-6-clorooxindol, etc.

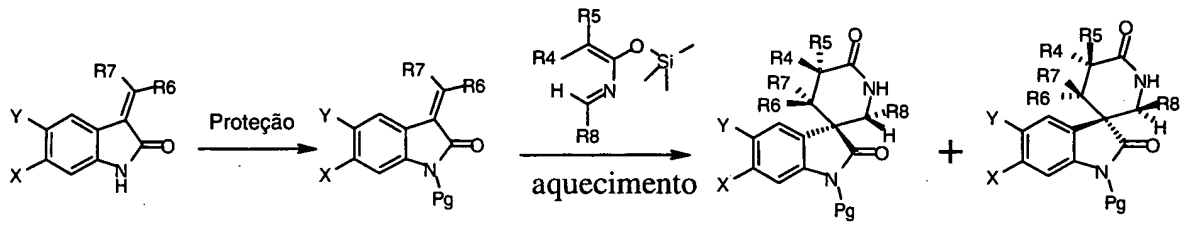


VI **VII** **IV**

R_6 = CN

ESQUEMA 3

Quando R_6 for um grupo de remoção de elétron forte no reagente VII, o intermediário IV pode ser alternativamente preparado de reagente de Isatina VI e VII. Por exemplo, quando R_6 for ciano e R_7 for um arila substituída, hetereoarila, Isatina VI pode reagir com vários cianetos substituídos por R_7 VII na presença de uma base como DBU em metanol sob condição aquecida para formar IV (ESQUEMA 3). Materiais de partida de isatina 6-substituída ou 5,6-dissubstituída VI ou estão comercialmente disponíveis ou são preparados de acordo com os métodos da literatura.



IV **VIII** **IX** **IX'**

mistura racêmica

ESQUEMA 4

Intermediário IV pode ser protegido para dar para intermediário VIII. O grupo protetor pode ser ligado usando cloroformato de etila, dicarbonato de di-terc-butila, SEM-Cl, brometo de benzila, e uma base como 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), trietilamina, NaH, ou LiH de acordo com os procedimentos da literatura bem estabelecidos. Exemplos de formação de grupo protetor e sua desproteção foram descritos e revisados abrangentemente por Greene, T. W. et al em "Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Edição. John Wiley & Sons Inc. De uma maneira similar, o intermediário VIII pode ser reagido com um 2-aza-butadieno II selecionado preparado no ESQUEMA 1 em tolueno ou o-xileno sob aquecimento de 110ºC a 160ºC e condição anidra para formar o intermediário IX e IX' como os produtos principais mostrados como uma mistura racêmica de dois enantiômeros juntamente com outros estereoisômeros secundários (ESQUEMA 4). Intermediário IX pode ser convertido em V por uma reação de desproteção (ESQUEMA 5). Um Pg útil pode ser carbamato de etila, carbamato de terc-butila (BOC), ou trimetilsililetoximetila (SEM). Carbamato de etila podem ser removidos facilmente por tratamento de IX com uma base como NaOH em metanol ou etanol em temperatura ambiente. Carbamato de terc-butila (BOC) pode ser removido facilmente por tratamento de IX com ácido trifluoroacético em temperatura ambiente. Desproteção de trimetilsililetoximetila (SEM) pode ser alcançada primeiro através de tratamento com ácido trifluoroacético em diclorometano em temperatura ambiente, seguido aquecendo com diisopropiletilamino em metanol.

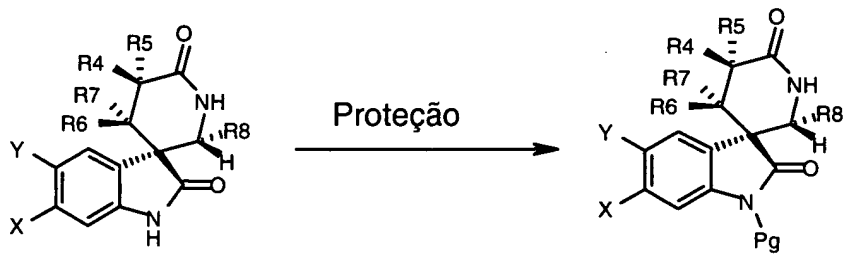


IX **V**

ESQUEMA 5

Quando R_8 for selecionado de um certo grupo tal como alquila inferior, alquila inferior substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, métodos sintéticos alternativos podem ser usados para ganhar acesso aos compostos de V ou intermediário IX. Tipicamente, os compostos V ou intermediário IX com R_8 selecionado de uma alquenila inferior relacionada, ou alquenila substituída, ou cicloalquenila, ou cicloalquenila substituída, seria primeiro preparado de acordo com os métodos no ESQUEMA 2 ou ESQUEMA 4, seguido por uma reação de hidrogenação catalítica para dar aqueles V ou IX com um R_8 como a alquila inferior correspondente, ou alquila inferior substituída, ou cicloalquila, ou cicloalquila substituída. Tratamento dos compostos de V ou intermediário IX com R_8 selecionado de uma alquenila inferior relacionada, ou alquenila substituída com reagente de Simmons-Smith (CH_2I_2-Et_2Zn) conduzirá àqueles V ou IX com um R_8 como o grupo ciclopropila substituída correspondente.

V pode ser seletivamente protegida para dar IX sob condições controladas. Neste caso, um grupo protetor útil Pg aqui pode ser carbamato de etila, ou carbamato de terc-butila (BOC) (ESQUEMA 6). O grupo protetor pode ser ligado usando cloroformato de etila, ou dicarbonato de di-terc-butila, e uma base como 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) em diclorometano em temperatura ambiente ou diminuída similar para a transformação de IV para VIII no ESQUEMA 4.



V **IX**

ESQUEMA 6

Usando uma base orgânica diisopropiletil amina ou uma base inorgânica como Cs_2CO_3, LiH ou NaH, e um reagente de alquilação apropri-

adamente selecionado, intermediário de N-alquilato X pode ser preparado de IX. Uma reação subseqüente para remover o grupo protetor (Pg) leva a vários compostos XI derivados de R_2 (ESQUEMA 7).

Quando Pg grupo for trimetilsiloxietoximetila (SEM) e R_2 for -$(CH_2)_nCl$, R_2 pode ser functionalizado com outro grupo substituindo. Por exemplo, intermediário X com -$(CH_2)_nCl$ pode ser reagido com $HNR_{10}R_{11}$ em solvente puro ou um como isopropanol sob condição aquecida, seguido por tratamento de ácido trifluoroacético e diisopropilamina para dar compostos XI com R_2 como -(CH_2)n $NR_{10}R_{11}$.

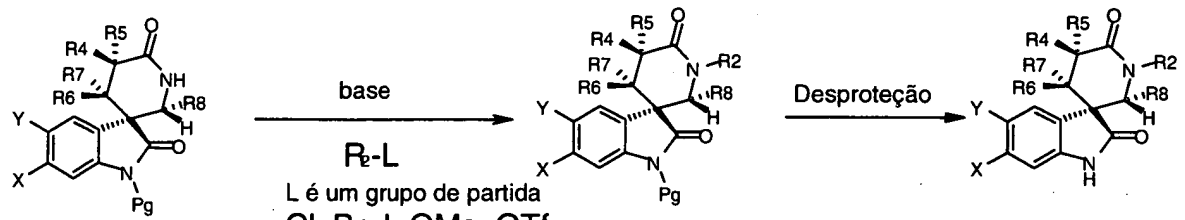
Quando o grupo R_2 for -$(CH_2)_mC(=O)OR'$ em que R' é hidrogênio ou um grupo alquila inferior, compostos XI podem ser convertidos para dar compostos XI com R_2 como $(CH_2)_mC(=O)NR_{10}R_{11}$ usando métodos bem conhecidos para formação de carboxamida.

R_{10} ou R_{11} for independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior, alquila inferior substituída, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, ou R_{10} e R_{11} podem ser ligados para formar um heterociclo, heterociclo substituído, heteroarila, ou hetereoarila substituída.

n = 2,3,4

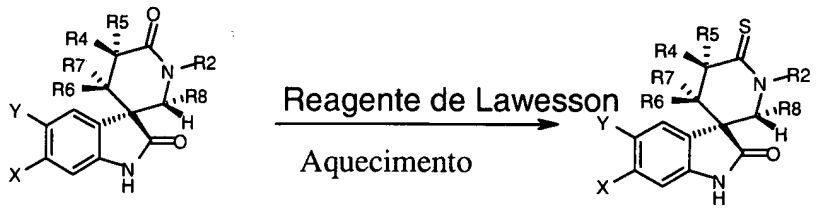
m = 1,2,3

Erro!



ESQUEMA 7

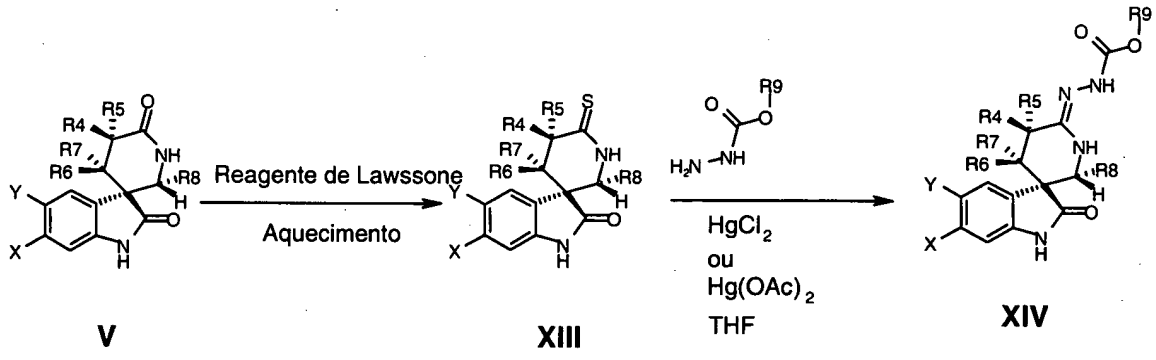
Em uma etapa os compostos XI podem ser seletivamente convertidos no análogo de tiomida XII usando reagente de Lawesson ou outros reagentes similarmente relacionados (ESQUEMA 8)



XI **XII**

ESQUEMA 8

Quando R_2 for hidrogênio, os compostos de tiomida XIII podem também ser um intermediário útil para preparar vários análogos derivados de R_3. Por exemplo, os compostos de XIII podem ser reagidos com hidrazida apropriadamente substituída, ativa, nucleofílica, R_9-O(O=C)NHNH$_2$, e um reagente mercúrico como $HgCl_2$ ou $Hg(OAc)_2$ para formar análogos XIV (ESQUEMA 9). R_9 é alquila inferior ou alquila inferior substituída

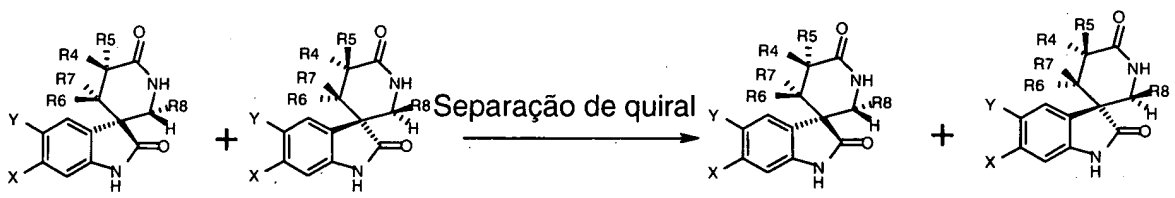


V **XIII** **XIV**

ESQUEMA 9

Composto V e V' podem ser facilmente solucionados em dois enantiômeros de quiral opticamente puros ou enriquecidos através de separação usando Cromatografia de Super Fluido de quiral (SFC) ou HPLC de quiral ou cromatografia de coluna de quiral (ESQUEMA 10). De uma maneira similar aos métodos nos esquemas de reação acima, o enantiômero de quiral do intermediário X e XI dos compostos, XII, XIII, XIV pode ser preparado por substituição de V com seu enantiômero V', ou substituição de IX com IX'. Os compostos V e V', intermediários IX e IX' foram gerados inicialmente co-

mo uma mistura racêmica e subseqüentemente reagidos sem separação de quiral para dar a mistura racêmica correspondente de X, XI, XII, XIII, ou XIV juntamente com seus enantiômeros. Toda esta mistura racêmica de IX, X, XI, XII, XIII, XIV e seus enantiômeros nos esquemas de reação acima pode também ser facilmente separada em pares enantioméricos de quiral opticamente puros ou enriquecidos de uma maneira similar como o ESQUEMA 10. **Erro!**



V **V'** **V** **V'**

Mistura racêmica **Quiral** **Quiral**

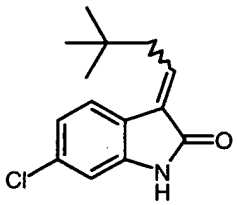
ESQUEMA 10

Os exemplos a seguir e referências são fornecidos para auxiliar a compreensão da presente invenção, o verdadeiro escopo desta está exposto nas reivindicações em anexo.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1a

Preparação do intermediário E/Z-6-cloro-3-(3,3-dimetil-butilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona



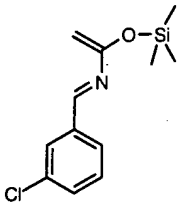
M. W. 249.74 $C_{14}H_{16}ClNO$

À mistura de 6-clorooxindol (0,26 g, 1,49 mmol) (Crescent) e 3,3-dimetil-butiraldeído (0,21 g, 2,09 mmol) (Aldrich) em metanol (20 ml) foi adicionada pirrolidina (0,15 g, 2,09 mmol) (Aldrich) a gotas. A mistura foi depois aquecida para 100°C durante 1 h. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, se-

cada em Na_2SO_4, concentrada, e secada a vácuo para dar a E/Z-6-cloro-3-(3,3-dimetil-butilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona bruta como um sólido branco (Rendimento 0,37 g, 100%).

EXEMPLO 1b

Preparação do intermediário 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



M. W. 253,81 $C_{12}H_{16}ClNOSi$

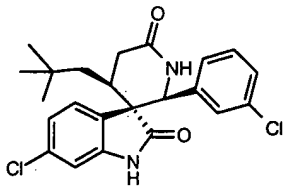
A 1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 ml, 10,5 mmol) (Aldrich) sob nitrogênio em temperatura ambiente foi adicionado *n*-butillítio (2,5 M, 4,2 ml, 10,5 mmol) (Aldrich). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Depois tetraidrofurano seco (30 ml) foi adicionado, seguido pela adição de 3-cloro-benzaldeído (1,19 ml, 10,5 mmol) (Aldrich). Após a mistura ter sido agitada em temperatura ambiente por 0,5 h, cloreto de trimetilsilila (1,33 ml, 10,5 mmol) (Aldrich) foi adicionado a gotas. Depois a temperatura da mistura foi diminuída para 0ºC em um banho de gelo refrescante. A esta mistura foi adicionada trietilamina (1,9 ml, 13,6 mmol) em uma porção, seguido pela adição a gotas de uma solução de cloreto de acetila (0,97 ml, 13,6 mmol) em éter dietílico (50 ml). O banho refrescante foi removido, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi filtrada rapidamente em celite sob nitrogênio, e filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno bruto como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

Transformação similar foi relatada por Ghosez, L., Bayard, Ph., Nshimyumukiza, P., Gouverneur, V., Sainte, F., Beaudegnies, R., Rivers, M., Frique-Hesbain, A.- M. e Winants, C., em *Tetrahedron* 1995, 11021-11042.

EXEMPLO 1c

Preparação de (2'S, 3S, 4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(2,2-

dimetilpropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 431,36 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2$

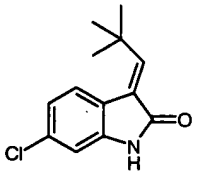
A uma mistura de 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (0,25 g, 1 mmol) preparada no exemplo 1b, e tolueno (4 ml) foi adicionada E/Z-6-cloro-3-(3,3-dimetil-butilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona (0,25 g, 1 mmol) preparada no exemplo 1a. A mistura de reação foi aquecida em um tubo vedado sob nitrogênio a 110ºC por 18 h. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente, e metanol (10 ml) foi adicionado. A mistura foi concentrada e o resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc/hexanos = 2:1) para dar (2'S, 3S, 4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(2,2-dimetilpropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido marrom (Rendimento 0,15 g, 35%).

HRMS(ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 431,1288. Encontrado: 431,1285

Transformação similar foi relatada por Ghosez, L., e Jnoff, E., em *J. Am. Chem. Soc* 1999, 2617-2618.

EXEMPLO 2a

Preparação do intermediário E-6-cloro-3-(2,2-dimetil-propilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona



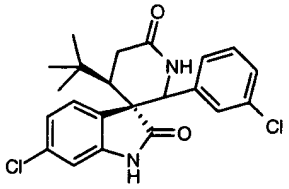
M. W. 235,72 $C_{13}H_{14}ClNO$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1a, 6-clorooxindol (0,88 g, 5 mmol) foi reagido com 2,2-dimetil-propionaldeído (0,43 g, 5 mmol) (Aldrich), pirrolidina (0,36 g, 5 mmol) em metanol para dar uma mistura de E- e Z-6-Cloro-3-(2,2-dimetil-propilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona. Purificação através de cromatografia (EtOAc:hexanos = 1:2) levou a E-

6-cloro-3-(2,2-dimetil-propilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona como uma espuma branca-suja (Rendimento 0,82 g, 70%).

EXEMPLO 2b

Preparação de (2'SR, 3S, 4'R)-4'-(*terc*-butil)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



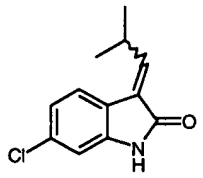
M. W. 417,34 $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1c, E-6-cloro-3-(2,2-dimetil-propilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona (0,23 g, 1 mmol) foi reagida com 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (0,63 g, 2,5 mmol) preparado no exemplo 1b, em tolueno para dar (2'SR, 3S, 4'R)-4'-(*terc*-butil)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como uma mistura de dois conjuntos de diastereômeros (Rendimento 0,21 g, 50%).

HRMS(ES^+) *m/z* Calc. para $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 417,1131. Encontrado: 417,1129

EXEMPLO 3a

Preparação do intermediário E/Z-6-cloro-3-isobutilideno-1,3-diidro-indol-2-ona

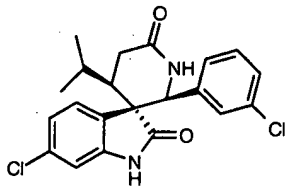


M. W. 221,69 $C_{12}H_{12}ClNO$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1a, 6-clorooxindol (0,85 g, 4,8 mmol) foi reagido com 2-metil-propionaldeído (0,42 g, 5,8 mmol) (Aldrich), pirrolidina (0,41 g, 5,8 mmol) em metanol (40 ml) para dar uma mistura de E/Z-6-cloro-3-isobutilideno -1,3-diidro-indol-2-ona como uma espuma marrom (Rendimento 1,0 g, 100%).

EXEMPLO 3b

Preparação de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-isopropil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



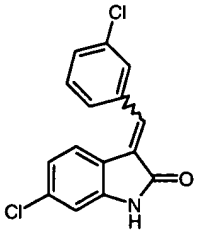
M. W. 403,31 $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1c, E/Z-6-cloro-3-isobutilideno-1,3-diidro-indol-2-ona (0,25 g, 1,1 mmol) foi reagida com 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (1,2 g, 4,7 mmol) preparado no exemplo 1b, em tolueno para dar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-isopropil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,25 g, 56%).

HRMS(ES$^+$) *m/z* Calc. para $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2$ + H [(M+H)$^+$]: 403,0975. Encontrado: 403,0975.

EXEMPLO 4a

Preparação do intermediário E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona



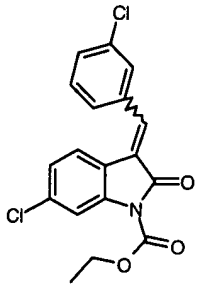
M. W. 290,15 $C_{15}H_9Cl_2NO$

À mistura de 6-clorooxindol (16,2 g, 92 mmol) (Crescent) e 3-cloro-benzaldeído (12,9 g, 92 mmol) (Aldrich) em metanol (109 ml) foi adicionada pirrolidina (6,55 g, 92 mmol) (Aldrich) a gotas. A mistura foi depois aquecida para 70°C durante 3 h. Após esfriada para 4°C, a mistura foi filtrada e o precipitado resultante foi colhido, secado para dar uma mistura de E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona como um sólido amarelo luminoso (Rendimento 25,2 g, 95%).

EXEMPLO 4b

Preparação do intermediário éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-

3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico

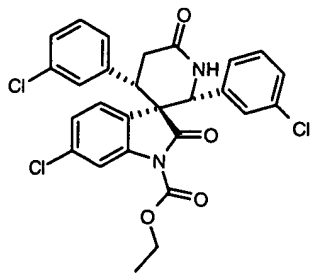


M. W. 362,22 $C_{18}H_{13}Cl_2NO_3$

A uma solução de E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona preparada no exemplo 4a (1,33 g, 4,6 mmol) em diclorometano (50 ml) a 0ºC foi adicionado cloroformato de etila (0,66 ml, 6,9 mmol) (Aldrich), seguido pela adição de trietilamina (0,93 g, 9,2 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0ºC durante 30 minutos. A mistura foi depois vertida em solução de HCl aquosa (1 N). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas em Na_2SO_4, e concentradas para dar éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico como um sólido amarelo e usado para a próxima etapa sem outra purificação (Rendimento 1,7 g, 100%).

EXEMPLO 4c

Preparação do intermediário éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico.



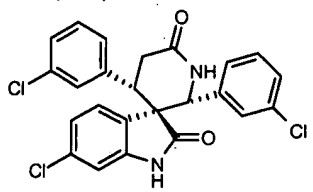
M. W. 543,84 $C_{27}H_{21}Cl_3N_2O_4$

A uma solução de 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 1b em tolueno (20 ml) foi adicionado éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 6b (0,3 g, 0,83 mmol). A mistura de rea-

ção foi agitada sob nitrogênio em um tubo vedado a 135ºC por 1 h. Após a solução ter sido esfriada para temperatura ambiente, metanol (50 ml) foi adicionado, e depois a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:CH_2Cl_2 = 1:3) para dar éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico como um óleo amarelo (Rendimento 0,45 g, 100%).

EXEMPLO 4d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



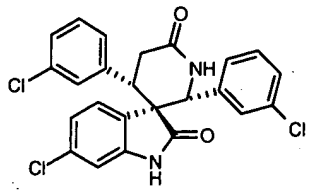
M. W. 471,77 $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2$

A uma solução de éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico preparado no exemplo 4c (0,45 g, 0,92 mmol) em metanol (30 ml) foi adicionado NaOH (66 mg, 1,65 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h. O solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e solução de HCl aquosa (1 N). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e depois concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia (EtOAc:CH_2Cl_2 = 1:3) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,2 g, 51%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 471,0429. Encontrado: 471,0431,0.

EXEMPLO 4e

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

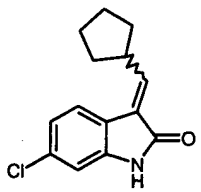


M. W. 471,77 $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (84 mg) preparada no exemplo 4d foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento 10 mg, 12%). HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 471,0429. Encontrado: 471,0431 e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento 17 mg, 20%). HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 471,0429. Encontrado: 471,0428.

EXEMPLO 5a

Preparação do intermediário E/Z-6-cloro-3-ciclopentilmetileno-1,3-diidro-indol-2-ona

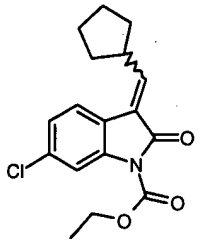


M. W. 247,73 $C_{14}H_{14}ClNO$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1a, 6-clorooxindol (1,16 g, 6,59 mmol) foi reagido com ciclopentanOcarbaldeído (0,77 g, 7,85 mmol) (Wiley) e piperidina (0,67 g, 7,85 mmol) em metanol para dar uma mistura de E-e Z-6-Cloro-3-ciclopentilmetileno-1,3-diidro-indol-2-ona como um óleo marrom (Rendimento 0,8 g, 49%).

EXEMPLO 5b

Preparação do intermediário éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-ciclopentilmetileno-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico

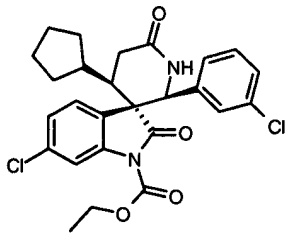


M. W. 319,79 $C_{17}H_{18}ClNO_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4b, E/Z-6-cloro-3-ciclopentilmetileno-1,3-diidro-indol-2-ona (0,8 g, 3,2 mmol) foi reagidA com cloroformato de etila (0,46 ml, 4,9 mmol) e trietilamina (0,9 ml, 6,4 mmol) em diclorometano para dar éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-ciclopentilmetileno-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico como óleo marrom (Rendimento 0,6 g, 58%).

EXEMPLO 5c

Preparação do intermediário éster de etila de ácido (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-ciclopentil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico.

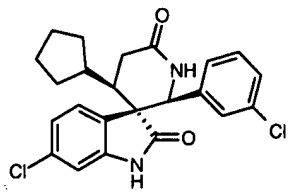


M. W. 501,41 $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4c, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-ciclopentilmetileno-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,32 g, 1,00 mmol) foi reagido com 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 1b, em tolueno para dar éster de etila de ácido (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-ciclopentil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico como uma espuma branca-suja (Rendimento 0,26 g, 52%).

EXEMPLO 5d

Preparação de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-ciclopentil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



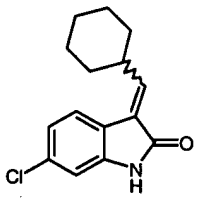
M. W. 429,35 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4d, éster de etila de ácido (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-ciclopentil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (0,26 g, 0,52 mmol) foi reagido com NaOH (37 mg, 0,93 mmol) em metanol para dar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-ciclopentil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,13 g, 59%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 429,1131. Encontrado: 429,1121.

EXEMPLO 6a

Preparação do intermediário E/Z-6-cloro-3-cicloexilmetileno-1,3-diidro-indol-2-ona

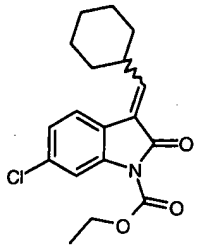


M. W. 261,75 $C_{15}H_{16}ClNO$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1a, 6-clorooxindol (2 g, 11,4 mmol) foi reagido com cicloexanocarbaldeído (1,53 g, 13,6 mmol) (Aldrich) e piperidina (1,35 ml, 13,6 mmol) em metanol para dar uma mistura de E-e Z-6-cloro-3-cicloexilmetileno-1,3-diidro-indol-2-ona como um sólido marrom (Rendimento 2,71 g, 91%).

EXEMPLO 6b

Preparação do intermediário éster de etila de ácido E/Z -6-cloro-3-cicloexilmetileno-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico

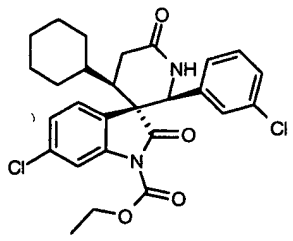


M. W. 333,82 $C_{18}H_{20}ClNO_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4b, E/Z -6-cloro-3-cicloexilmetileno-1,3-diidro-indol-2-ona (2,71 g, 10,4 mmol) foi reagido com cloroformato de etila (1,47 ml, 15,6 mmol) e trietilamina (2,89 ml, 20,7 mmol) em diclorometano para dar éster de etila de ácido E/Z -6-cloro-3-cicloexilmetileno-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico como um sólido marrom (Rendimento 3,3 g, 95%).

EXEMPLO 6c

Preparação do intermediário éster de etila de ácido (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-cicloexil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico.

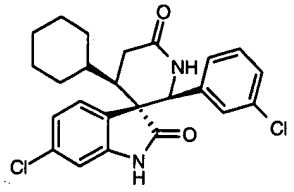


M. W. 515,44 $C_{27}H_{28}Cl_2N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4c, éster de etila de ácido E/Z -6-cloro-3-cicloexilmetileno-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,40 g, 1,20 mmol) foi reagido com 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 1b, em tolueno para dar éster de etila de ácido ((2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-cicloexil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico como um óleo amarelo (Rendimento 0,2 g, 32%).

EXEMPLO 6d

Preparação de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-cicloexil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



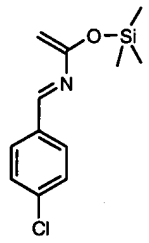
M. W. 443,38 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4d, éster de etila de ácido (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-cicloexil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (0,2 g, 0,39 mmol) foi reagido com NaOH (28 mg, 0,70 mmol) em metanol para dar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-cicloexil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,05 g, 29%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 443,1288. Encontrado: 443,1288.

EXEMPLO 7a

Preparação do intermediário 1-(4-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



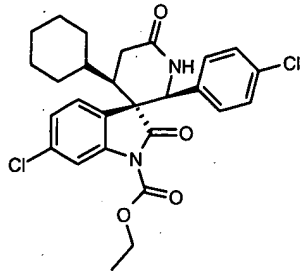
M. W. 253,81 $C_{12}H_{16}ClNOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 4-cloro-benzaldeído (1,48 g, 10,5 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 ml, 10,5 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4,2 ml, 10,5 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,33 ml, 10,5 mmol), trietilamina (1,9 ml, 13,6 mmol) e cloreto de acetila (0,97 ml, 13,6 mmol) para dar 1-(4-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 7b

Preparação do intermediário éster de etila de ácido (2'S, 3S,

4'R)-6-cloro-2'-(4-clorofenil)-4'-cicloexil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico

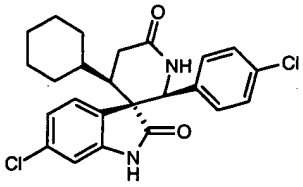


M. W. 515,44 $C_{27}H_{28}Cl_2N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4c, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-cicloexilmetileno-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,40 g, 1,20 mmol) preparado no exemplo 6b foi reagido com 1-(4-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 7a, em tolueno para dar éster de etila de ácido (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(4-clorofenil)-4'-cicloexil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico como um sólido branco (Rendimento 0,45 g, 72%).

EXEMPLO 7c

Preparação de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(4-clorofenil)-4'-cicloexil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



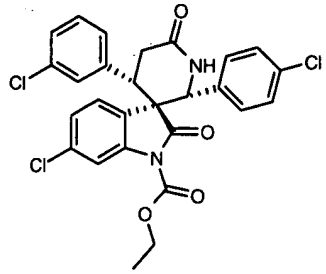
M. W. 443,38 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4d, éster de etila de ácido (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(4-clorofenil)-4'-cicloexil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (0,4 g, 0,78 mmol) foi reagido com NaOH (56 mg, 1,4 mmol) em metanol para dar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(4-clorofenil)-4'-cicloexil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,15 g, 44%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 443,1288. Encontrado: 443,1287.

EXEMPLO 8a

Preparação do intermediário éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(4-clorofenil)-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico.

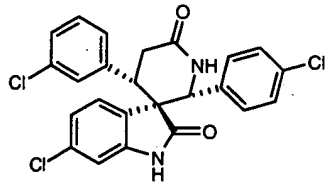


M. W. 543,84 $C_{27}H_{21}Cl_3N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4c, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,3 g, 0,83 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 1-(4-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 7a, em tolueno para dar éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(4-clorofenil)-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico como um sólido amarelo (Rendimento 0,45 g, 72%).

EXEMPLO 8b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(4-clorofenil)-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



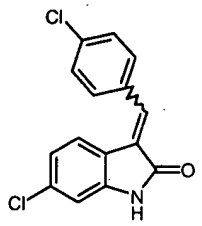
M. W. 471,77 $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4d, éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(4-clorofenil)-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (0,45g, 0,83 mmol) foi reagido com NaOH (60 mg, 1,49 mmol) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(4-clorofenil)-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,2 g, 51%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 471,0429. Encontrado: 471,0427.

EXEMPLO 9a

Preparação do intermediário E/Z-6-cloro-3-(4-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona

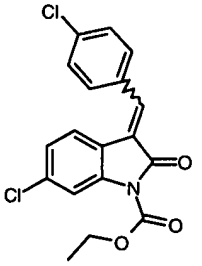


M. W. 290,15 $C_{15}H_9Cl_2NO$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1a, 6-clorooxindol (2 g, 11,4 mmol) foi reagido com 4-cloro-benzaldeído (1,91 g, 13,6 mmol)(1,53 g, 13,6 mmol) (Aldrich) e piperidina (1,34 ml, 13,6 mmol) em metanol para dar uma mistura de E-e Z-6-cloro-3-(4-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona como um sólido amarelo (Rendimento: 3,3 g, 100%).

EXEMPLO 9b

Preparação do intermediário éster de etila de ácido E/Z 6-cloro-3-(4-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico

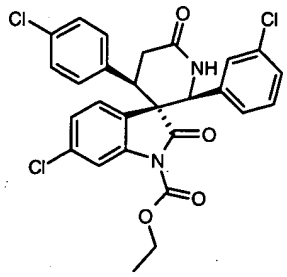


M. W. 362,22 $C_{18}H_{13}Cl_2NO_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4b, E/Z - 6-cloro-3-(4-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona (3,3 g, 11,3 mmol) foi reagida com cloroformato de etila (1,62 ml, 17,0 mmol) e trietilamina (3,16 ml, 22,6 mmol) em diclorometano para dar éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(4-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico como um sólido amarelo (Rendimento 3,0 g, 73%).

EXEMPLO 9c

Preparação do intermediário éster de etila de ácido (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(4-clorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico.

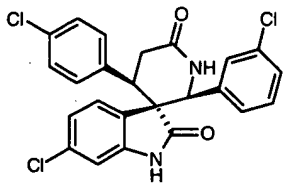


M. W. 543,84 $C_{27}H_{21}Cl_3N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4c, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(4-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,35 g, 0,97 mmol) preparado no exemplo 9b foi reagido com 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 1b, em tolueno para dar éster de etila de ácido (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(4-clorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico como um sólido amarelo (Rendimento 0,5 g, 95%).

EXEMPLO 9d

Preparação de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(4-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



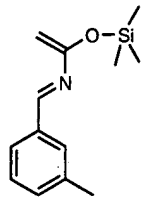
M. W. 471,77 $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4d, éster de etila de ácido (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(4-clorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (0,5 g, 0,92 mmol) foi reagido com NaOH (67 mg, 1,67 mmol) em metanol para dar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(4-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,08 g, 18%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 471,0429. Encontrado: 471,0427.

EXEMPLO 10a

Preparação do intermediário 1-(3-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

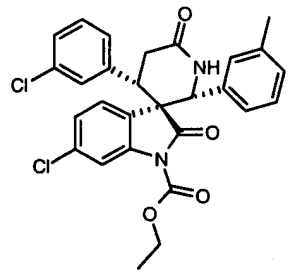


M. W. 233,39 $C_{13}H_{19}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 3-metil-benzaldeído (1,30 g, 10,5 mmol) (Matriz) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 ml, 10,5 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4,2 ml, 10,5 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,33 ml, 10,5 mmol), trietilamina (1,9 ml, 13,6 mmol) e cloreto de acetila (0,97 ml, 13,6 mmol) para dar 1-(3-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 10b

Preparação do intermediário éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(3-metilfenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico.



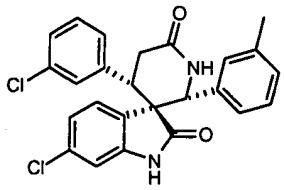
M. W. 523,42 $C_{28}H_{24}Cl_2N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4c, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,4 g, 1,10 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 1-(3-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 10a, em tolueno para dar éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(3-metilfenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico como um óleo amarelo (Rendimento 0,5 g, 86%).

EXEMPLO 10c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-

metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



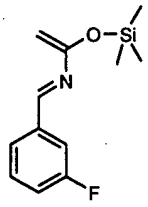
M. W. 451,35 $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4d, éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(3-metilfenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (0,5 g, 0,96 mmol) foi reagido com NaOH (69 mg, 1,72 mmol) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,15 g, 35%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 451,0975. Encontrado: 451,0976.

EXEMPLO 11a

Preparação do intermediário 1-(3-fluorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



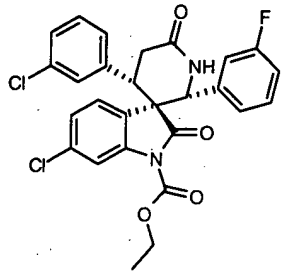
M. W. 237,35 $C_{12}H_{16}FNOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 3-fluoro-benzaldeído (1,11 ml, 10,5 mmol) (Fluka) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 ml, 10,5 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4,2 ml, 10,5 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,33 ml, 10,5 mmol), trietilamina (1,9 ml, 13,6 mmol) e cloreto de acetila (0,97 ml, 13,6 mmol) para dar 1-(3-fluorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 11b

Preparação do intermediário éster de etila de ácido (2'R, 3R,

4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico.

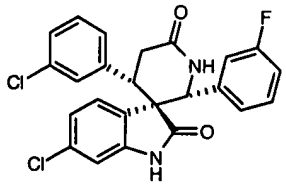


M. W. 527,38 $C_{27}H_{21}Cl_2FN_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4c, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,25 g, 0,69 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 1-(3-fluorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 11a, em tolueno para dar éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico como um óleo amarelo (Rendimento 0,35 g, 97%).

EXEMPLO 11c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



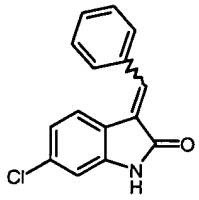
M. W. 455,314 $C_{24}H_{17}Cl_2FN_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4d, éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (0,35g, 0,66 mmol) foi reagido com NaOH (48 mg, 1,19 mmol) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,15 g, 50%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{17}Cl_2FN_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 451,0975. Encontrado: 451,0976.

EXEMPLO 12a

Preparação do intermediário E/Z-3-benzilideno-6-cloro-1,3-diidro-indol-2-ona

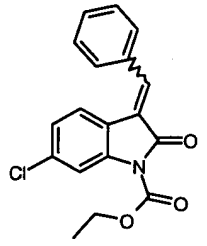


M. W. 255,71 $C_{15}H_{10}ClNO$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1a, 6-clorooxindol (1,0 g, 5,7 mmol) foi reagido com benzaldeído (0,6 g, 5,7 mmol) (Aldrich) e pirrolidina (0,4 g, 5,7 mmol) em metanol para dar uma mistura de E-e Z-3-benzilideno-6-cloro-1,3-diidro-indol-2-ona como um sólido amarelo (Rendimento 1,5 g, 100%).

EXEMPLO 12b

Preparação do intermediário éster de etila de ácido E/Z-3-benzilideno-6-cloro-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico

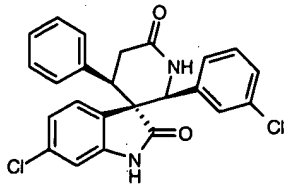


M. W. 327,77 $C_{18}H_{14}ClNO_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4b, E/Z-3-benzilideno-6-cloro-1,3-diidro-indol-2-ona (1,5 g, 5,87 mmol) foi reagida com cloroformato de etila (0,83 ml, 8,8 mmol) e trietilamina (1,64 ml, 12 mmol) em diclorometano para dar éster de etila de ácido E/Z-3-benzilideno-6-cloro-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico como um sólido amarelo (Rendimento 2,0 g, 100%).

EXEMPLO 12c

Preparação de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



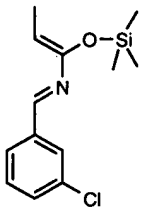
M. W. 437,33 $C_{24}H_{18}Cl_2N_2O_2$

A uma solução de 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 1c em tolueno (30 ml) foi adicionado éster de etila de ácido E/Z-3-benzilideno-6-cloro-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no Exemplo 12b (0,4 g, 1,22 mmol). A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio em um tubo vedado a 140ºC por 1 h. Após a solução ter sido esfriada para temperatura ambiente, metanol (40 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi filtrada através de um bloco curto de gel de celite e lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em metanol (30 ml) e 1N de solução de NaOH (5 ml, 5 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h, depois a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:CH_2Cl_2 = 1:4) para dar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um óleo amarelo (Rendimento 0,5 g, 100%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{18}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 437,0818. Encontrado: 437,0817.

EXEMPLO 13a

Preparação do intermediário 1-(3-clorofenil)-4-metil-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



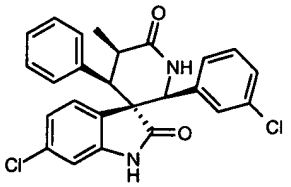
M. W. 267,83 $C_{13}H_{18}ClNOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, cloreto de propionila (1,2 g, 13,mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de cloreto de acetila para reagir com 1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,61 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), 3-

cloro-benzaldeído (1,4 g, 10 mmol) (Aldrich), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol) e trietilamina (1,36 g, 13 mmol) para dar 1-(3-clorofenil)-4-metil-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 13b

Preparação de (2'S, 3S, 4'R, 5'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-5'-metil-4'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



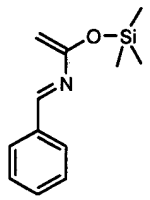
M. W. 451,36 $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 12c, éster de etila de ácido E/Z-3-benzilideno-6-cloro-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,32 g, 0,98 mmol) preparado no exemplo 12b foi reagido com 1-(3-clorofenil)-4-metil-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (1,5 g, 5,6 mmol) preparado no exemplo 13a em tolueno e depois 2 N de solução de NaOH (4 ml, 8 mmol) em metanol para dar (2'S, 3S, 4'R, 5'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-5'-metil-4'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como uma espuma branca (Rendimento 0,21 g, 48%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 451,0975. Encontrado: 451,0972.

EXEMPLO 14a

Preparação do intermediário 1-fenil-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



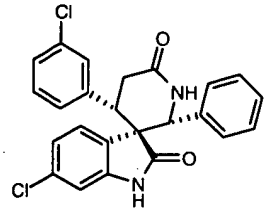
M. W. 219,36 $C_{12}H_{17}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, benzaldeído (1,06 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,3,3,3-hexametildisilazano

(1,6 ml, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,08 ml, 10 mmol), trietilamina (1,31 ml, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,02 g, 13 mmol) para dar 1-fenil-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 14b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 437,33 $C_{24}H_{18}Cl_2N_2O_2$

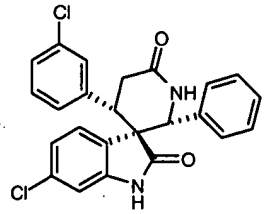
A uma solução de 1-fenil-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (1,5 g, 6,8 mmol) preparado no exemplo 14a em tolueno (30 ml) foi adicionado éster de etila de ácido E/Z-3-benzilideno-6-cloro-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,22 g, 0,61 mmol) preparado no exemplo 4b. A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio em um tubo vedado a 150ºC por 1,5 h. Após a solução ter sido esfriada para temperatura ambiente, metanol (40 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi filtrada através de um bloco curto de gel de celite e lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em etanol (20 ml) e NaOH (0,2 g, 5 mmol) foi adicionado, seguido pela adição de algumas gotas de H_2O. Após a mistura de reação ter sido agitada em temperatura ambiente durante 1 h, a mistura foi concentrada. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e 1N de solução de HCl. A camada orgânica foi separada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:hexanos = 2:1) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido amarelo (Rendimento 0,14 g, 52%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{18}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 437,0818. Encontrado: 437,0816.

EXEMPLO 14c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-fenil es-

piro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

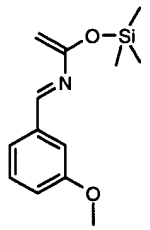


M. W. 437,33 $C_{24}H_{18}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica preparada no exemplo 14b foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido amarelo (25 mg) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido amarelo (27 mg).

EXEMPLO 15a

Preparação do intermediário 1-(3-metoxifenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

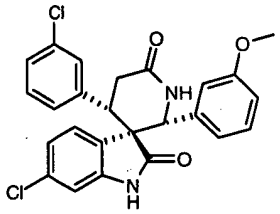


M. W. 249,39 $C_{13}H_{19}NO_2Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 3-metóxi-benzaldeído (1,3 g, 9,5 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,53 g, 9,5 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 3,8 ml, 9,5 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,2 ml, 9,5 mmol), trietilamina (1,72 ml, 12,4 mmol) e cloreto de acetila (0,88 ml, 12,4 mmol) para dar 1-(3-metoxifenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 15b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metoxifenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 467,36 $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_3$

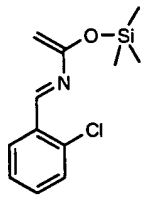
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 14b, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,23 g, 0,63 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 1-(3-metoxifenil)-3-trimetilsilióxi-4-metil-2-aza-1,3-butadieno (2 g, 8,0 mmol) preparado no exemplo 15a em tolueno e depois 2 N de solução de NaOH (4 ml, 8 mmol) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metoxifenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica

(Rendimento 0,2 g, 69%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_3$ + H $[(M+H)^+]$: 467,0924. Encontrado: 467,0925,

EXEMPLO 16a

Preparação do intermediário 1-(2-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

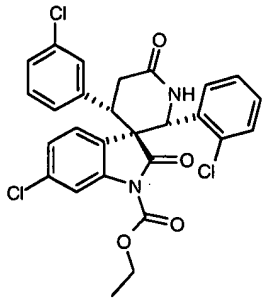


M. W. 253,81 $C_{12}H_{16}ClNOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-cloro-benzaldeído (1,3 g, 9,25 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,49 g, 9,25 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 3,7 ml, 9,25 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,2 ml, 9,25 mmol), trietilamina (1,7 ml, 12,0 mmol) e cloreto de acetila (0,85 ml, 12,0 mmol) para dar 1-(2-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 16b

Preparação do intermediário éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(2-clorofenil)-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico.

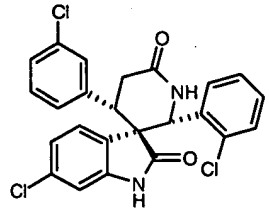


M. W. 543,84 $C_{27}H_{21}Cl_3N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4c, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,31 g, 0,85 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 1-(2-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,1 g, 8,27 mmol) preparado no exemplo 16a, em tolueno para dar éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(2-clorofenil)-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico como uma goma amarela (Rendimento 0,31 g, 67%).

EXEMPLO 16c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(2-clorofenil)-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 471,77 $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2$

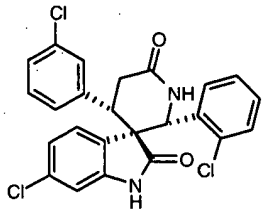
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4d, éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(2-clorofenil)-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (0,3 g, 0,55 mmol) foi reagido com NaOH (2N, 5 mL,10 mmol) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(2-clorofenil)-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimen-

to: 0,21 g, 81%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 471,0429. Encontrado: 471,0430.

EXEMPLO 16d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(2-clorofenil)-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona

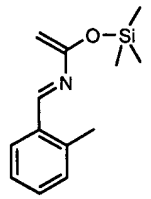


M. W. 471,77 $C_{24}H_{17}Cl_3N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(2-clorofenil)-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica preparada no exemplo 16c foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(2-clorofenil)-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (53 mg) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(2-clorofenil)-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona como um sólido branco (51 mg).

EXEMPLO 17a

Preparação do intermediário 1-(2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



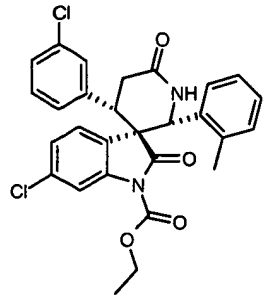
M. W. 233,39 $C_{13}H_{19}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-metil-benzaldeído (1,2 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,62 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,3 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-

butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 17b

Preparação do intermediário éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(2-metilfenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico.

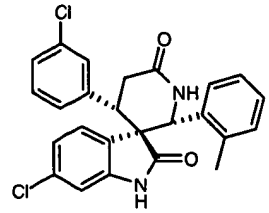


M. W. 523,42 $C_{28}H_{24}Cl_2N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4c, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,32 g, 0,88 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 1-(2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,4 g, 1,71 mmol) preparado no exemplo 17a, em tolueno para dar éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(2-metilfenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (Rendimento 0,4 g, 87%).

EXEMPLO 17c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 451,36 $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_2$

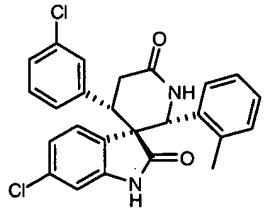
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4d, éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(2-metilfenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (0,4 g, 0,76 mmol) foi reagido com 2 N de solução de NaOH (10 ml, 20 mmol) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) espi-

ro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (Rendimento 0,24 g, 70%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 451,0975. Encontrado: 451,0972.

EXEMPLO 17d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

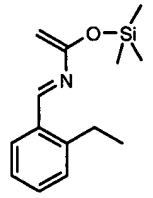


M. W. 451,36 $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica preparada no exemplo 23c foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (52 mg) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (52 mg).

EXEMPLO 18a

Preparação do intermediário 1-(2-etilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



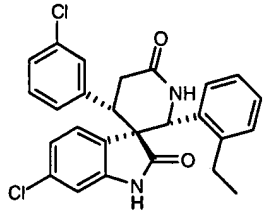
M. W. 247,42 $C_{14}H_{21}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-etil-benzaldeído (1,6 g, 11,8 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,96 g, 11,8 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4,7 ml, 11,8 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,50 ml, 11,8 mmol), trietilamina (2,13 ml, 15,3

mmol) e cloreto de acetila (1,09 ml, 15,3 mmol) para dar 1-(2-etilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 18b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-etilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



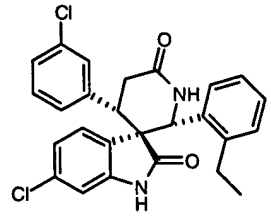
M. W. 465,38 $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 14b, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,4 g, 1,1 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 1-(2-etilfenil)-3-trimetilsilióxi-4-metil-2-aza-1,3-butadieno (3,2 g, 12,9 mmol) preparado no exemplo 18a em tolueno e depois 2 N de solução de NaOH (5 ml, 10 mmol) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-etilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (Rendimento 0,085 g, 17%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 465,1131. Encontrado: 465,1132.

EXEMPLO 18c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-etilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



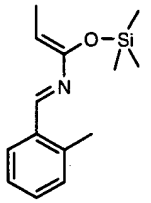
M. W. 465,38 $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-etilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica preparada no exemplo 17b foi conduzida através de SFC de quiral para

fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-etilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco-sujo (25 mg) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-etilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco-sujo (27 mg).

EXEMPLO 19a

Preparação do intermediário 4-metil-1-(2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

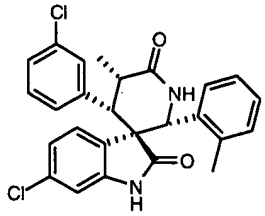


M. W. 247,42 $C_{14}H_{21}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 13a, 2-metil-benzaldeído (1,2 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,61 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de propionila (1,2 g, 13 mmol) para dar 4-metil-1-(2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação

EXEMPLO 19b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S, 5'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5'-metil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 465,38 $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$

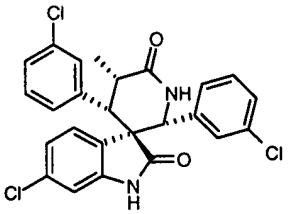
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 14b, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,36 g, 0,99 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 4-metil-1-(2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno) preparado

no exemplo 19a em tolueno e depois 2 N de solução de NaOH (4 ml, 8 mmol) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S, 5'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5'-metil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,26 g, 56%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 465,1131. Encontrado: 465,1132.

EXEMPLO 20

Preparação de (2'R, 3R, 4'S, 5'S)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil)-5'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



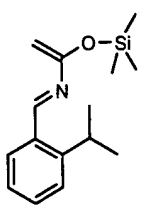
M. W. 485,80 $C_{25}H_{19}Cl_3N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 14b, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,36 g, 0,99 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 1-(3-clorofenil)-4-metil-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,2 g, 8,9 mmol) preparado no exemplo 13a em tolueno e depois 2 N de solução de NaOH (4 ml, 8 mmol) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S, 5'S)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil)-5'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (Rendimento 0,26 g, 57%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{19}Cl_3N_2O_2$+ H $[(M+H)^+]$: 485,0585. Encontrado: 485,0583

EXEMPLO 21a

Preparação do intermediário 1-(2-isopropilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

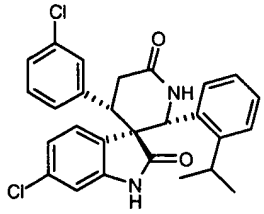


M. W. 261,44 $C_{15}H_{23}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-isopropil-benzaldeído (1,5 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,61 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,3 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(2-isopropilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 21b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-isopropilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



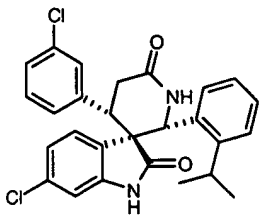
M. W. 479,41 $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 14b, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,38 g, 1,05 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 1-(2-isopropilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3 - butadieno (2,7 g, 10,3 mmol) preparado no exemplo 21a em tolueno e depois 2 N de solução de NaOH (5 ml, 10 mmol) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-isopropilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,26 g, 52%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 479,1288. Encontrado: 479,1289.

EXEMPLO 21c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-isopropilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

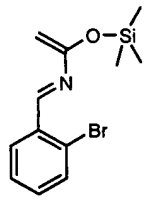


M. W. 479,41 $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-isopropilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica preparado no exemplo 21b foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-isopropilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (61 mg) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-isopropilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona como um sólido branco (66 mg).

EXEMPLO 22a

Preparação do intermediário 1-(2-bromofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

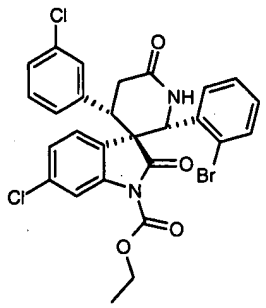


M. W. 298,26 $C_{12}H_{16}BrNOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-bromo-benzaldeído (1,85 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,62 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,3 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(2-bromofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 22b

Preparação do intermediário éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromofenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico.

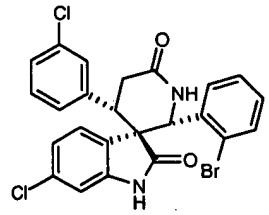


M. W. 588,29 $C_{27}H_{21}BrCl_2N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4c, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,4 g, 1,1 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 1-(2-bromofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (3,0 g, 10 mmol) preparado no exemplo 22a, em tolueno para dar éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromofenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (0,45 g, 69%).

EXEMPLO 22c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromofenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 516,23 $C_{24}H_{17}BrCl_2N_2O_2$

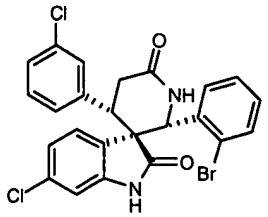
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4d, éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromofenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (0,45 g, 0,76 mmol) foi reagido com NaOH em metanol (2N, 5 ml, 10 mmol) para dar (2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromofenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,25 g, 64%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{17}BrCl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 514,9923. Encontrado: 514,9926.

EXEMPLO 22d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromofenil)-6-cloro-4'-(3-

clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

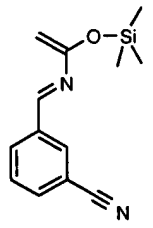


M. W. 516,23 $C_{24}H_{17}BrCl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromofenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica preparada no exemplo 22c foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromofenil)-6-cloro-4'-(2-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (86 mg) e (2'S, 3S, 4'R)-2'-(2-bromofenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (76 mg).

EXEMPLO 23a

Preparação do intermediário 1-(3-cianofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1, 3-butadieno.



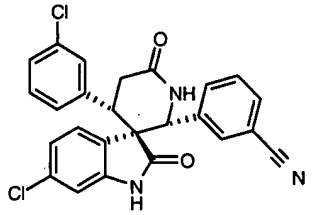
M. W. 244,37 $C_{13}H_{16}N_2OSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 3-ciano-benzaldeído (1,2 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,62 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,3 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(3-cianofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 23b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-

cianofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



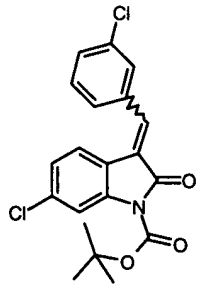
M. W. 462,34 $C_{25}H_{17}Cl_2N_3O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 14b, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,42 g, 1,2 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 1-(3-cianofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,0 g, 8,18 mmol) preparado no exemplo 23a em tolueno e depois 2 N de solução de NaOH (5 ml, 10 mmol) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-cianofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como uma espuma branca (Rendimento 0,11 g, 20%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{17}Cl_2N_3O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 462,0771 Encontrado: 462,0771.

EXEMPLO 24a

Preparação do intermediário éster de *terc*-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico



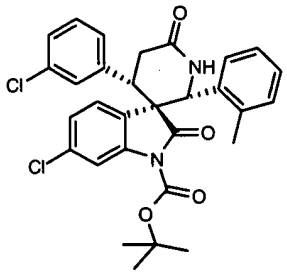
M. W. 390,27 $C_{20}H_{17}Cl_2NO_3$

A uma solução de E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona preparada no exemplo 4a (1 g, 3,4 mmol) em diclorometano (50 ml) em temperatura ambiente foi adicionado Di-*terc*-butil-dicarbonato (1,5 g, 6,9 mmol) (Aldrich), seguido pela adição de 4-dimetilaminopiridina (1 g, 8,2 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi depois concentrada e o resíduo foi purificado através de cromatografia para dar éster de *terc*-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-

benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico como um sólido laranja (Rendimento 1,3 g, 96%).

EXEMPLO 24b

Preparação do intermediário éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(2-metilfenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico.

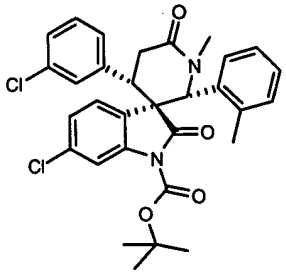


M. W. 551,47 $C_{30}H_{28}Cl_2N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4c, éster de *terc*-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (1 g, 2,6 mmol) preparado no exemplo 24a foi reagido com 1-(2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (3,3 g, 14,1 mmol) preparado no exemplo 17a, em tolueno para dar éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(2-metilfenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico como uma espuma branca (Rendimento: 0,92 g, 65%).

EXEMPLO 24c

Preparação do intermediário éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-1'-metil-2'-(2-metilfenil) -2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico



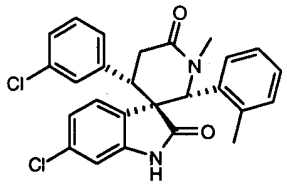
M. W. 565,50 $C_{31}H_{30}Cl_2N_2O_4$

A uma solução de racêmica éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(2-metilfenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-

3,3'-piperidino]-1-carboxílico (0,25 g, 0,45 mmol) em N,N-dimetil-formamida (20 ml) a 0ºC foi adicionado LiH (90 mg, 11,2 mmol) (Aldrich), seguido pela adição de iodometano (0,39 g, 2,74 mmol). A mistura de reação foi aquecida para temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente durante 3 h. A mistura foi diluída com acetato de etila, e depois lavada com solução de NH_4Cl saturada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica combinada foi secada em $MgSO_4$. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:hexanos = 1:2) para dar éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-1'-metil-2'-(2-metilfenil) -2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (Rendimento 0,20 g, 77%).

EXEMPLO 24d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-metil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



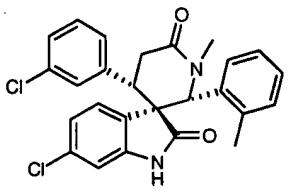
M. W. 465,38 $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$

Ácido trifluoroacético (5 ml) foi adicionado a uma solução de éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-1'-metil-2'-(2-metilfenil) -2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (0,20 g, 0,35 mmol) preparada no exemplo 24c em diclorometano (10 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. O solvente foi evaporado a vácuo. A este resíduo foi adicionada solução de $NaHCO_3$ saturada, e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água e salmoura, secadas em $MgSO_4$. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:CH_2Cl_2= 1:4) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-metil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento: 0,075 g, 46%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 465,1131. Encontrado: 465,1132.

EXEMPLO 24e

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-metil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

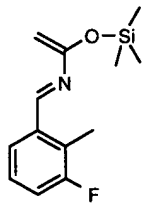


M. W. 465,38 $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-metil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica preparada no exemplo 24d foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-metil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (24 mg) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-metil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (23 mg).

EXEMPLO 25a

Preparação do intermediário 1-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

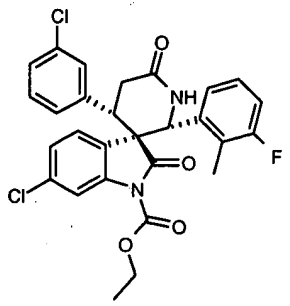


M. W. 251,38 $C_{13}H_{18}FNOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 3-fluoro-2-metil-benzaldeído (1,4 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,62 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 25b

Preparação do intermediário éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico

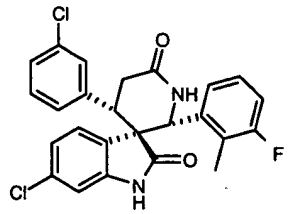


M. W. 541,41 $C_{28}H_{23}Cl_2FN_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4c, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,39 g, 1,08 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 1-(3-fluoro-fenil-2-metil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,6 g, 10,3 mmol) preparado no exemplo 31a, em tolueno para dar éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (Rendimento 0,35 g, 60%).

EXEMPLO 25c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



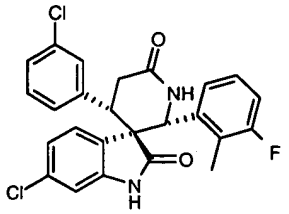
M. W. 469,35 $C_{25}H_{19}Cl_2FN_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4d, éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (0,35 g, 0,65 mmol) foi reagido com NaOH (2N, 5 ml, 10 mmol) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,25 g, 83%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{19}Cl_2FN_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 469,0881. Encontrado: 469,0885.

EXEMPLO 25d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

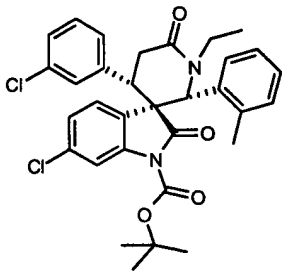


M. W. 469,35 $C_{25}H_{19}Cl_2FN_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica preparada no exemplo 25c foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (71 mg) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (74 mg).

EXEMPLO 26a

Preparação do intermediário éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-etil-2,3-diidro-2'-(2-metilfenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico



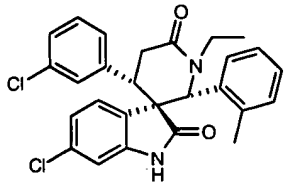
M. W. 579,53 $C_{32}H_{32}Cl_2N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 24c, éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(2-metilfenil-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (0,3 g, 0,54 mmol) preparado no exemplo 24b foi reagido com LiH (86 mg,

10,9 mmol) (Aldrich) e iodoetano (2 ml, 25 mmol) em N,N-dimetil-formamida para dar éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-etil-2,3-diidro-2'-(2-metilfenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico como uma espuma branca (Rendimento: 0,2 g, 63%).

EXEMPLO 26b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-etil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



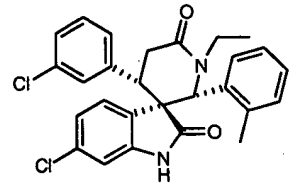
M. W. 479,41 $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 24d, éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-etil-2,3-diidro-2'-(2-metilfenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (0,2 g, 0,34 mmol) preparado no exemplo 26a foi reagido com ácido trifluoroacético em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-etil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como uma espuma branca-suja (Rendimento: 0,11 g, 69%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 479,1288. Encontrado: 479,1284.

EXEMPLO 26c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-etil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



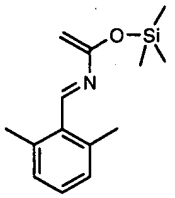
M. W. 479,41 $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-etil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica preparada em 26b foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-etil-2'-(2-metilfenil)

espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (29 mg) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-etil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (27 mg).

EXEMPLO 27a

Preparação do intermediário 1-(2,6-dimetilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

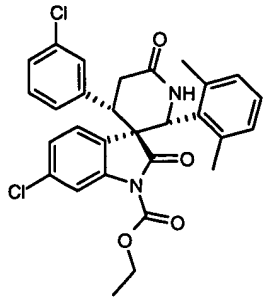


M. W. 247,42 $C_{14}H_{21}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2,6-dimetil-benzaldeído (1,3 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,61 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(2,6-dimetilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como um óleo laranja e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 27b

Preparação do intermediário éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,6-dimetilfenil) - 2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico



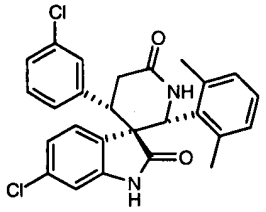
M. W. 537,45 $C_{29}H_{26}Cl_2N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4c, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-

carboxílico (0,4 g, 1,08 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 1-(2,6-dimetilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,9 g, 11,7 mmol) preparado no exemplo 27a, em tolueno para dar éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,6-dimetilfenil) - 2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (Rendimento 0,41 g, 71%).

EXEMPLO 27c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,6-dimetilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



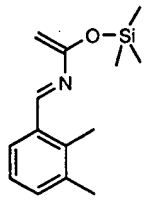
M. W. 465,38 $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 4d, éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,6-dimetilfenil) - 2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico (0,41 g, 0,76 mmol) foi reagido com NaOH (0,4 g, 10 mmol) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,6-dimetilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (Rendimento 0,25 g, 71%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 465,1131. Encontrado: 465,1131.

EXEMPLO 28a

Preparação do intermediário 1-(2,3-dimetilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



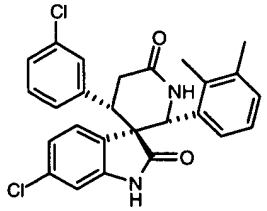
M. W. 247,42 $C_{14}H_{21}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2,3-dimetil-benzaldeído (1,34 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,3,3,3-

hexametildisilazano (1,61 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(2,3-dimetilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 28b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-dimetilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



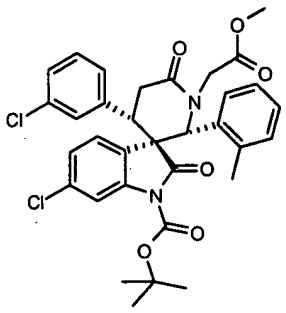
M. W. 465,38 $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 14b, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,3 g, 0,83 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 1-(2,3-dimetilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,4 g, 9,72 mmol) preparado no exemplo 28a em tolueno e depois NaOH (0,2 g, 5 mmol) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-dimetilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (Rendimento 0,20 g, 53%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 465,1131. Encontrado: 465,1131.

EXEMPLO 29a

Preparação do intermediário éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-1'-[(metoxicarbonil)-metil]-2'-(2-metilfenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico.

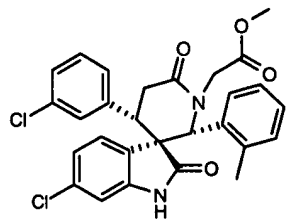


M. W. 623,54 $C_{33}H_{32}Cl_2N_2O_6$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 24c, éster de *terc*-butila de ácido racêmico (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(2-metilfenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico (1,02 g, 1,86 mmol) preparado no exemplo 24b foi reagido com LiH (86 mg, 10,9 mmol) (Aldrich) e bromoacetato de metila (0,57 g, 3,72 mmol) (Aldrich) para dar éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-1'-[(metoxicarbonil)-metil]-2'-(2-metilfenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico como um sólido branco (Rendimento: 0,37 g, 32%).

EXEMPLO 29b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(metoxicarbonil) metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 523,42 $C_{28}H_{24}Cl_2N_2O_4$

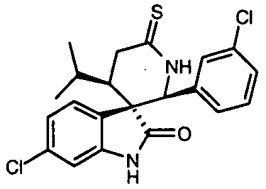
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 24d, éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-1'-[(metoxicarbonil)-metil]-2'-(2-metilfenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (0,37 g, 0,59 mmol) preparado no exemplo 29a foi reagido com ácido trifluoroacético (20 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(metoxicarbonil)-metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um

sólido branco (Rendimento: 0,21 g, 67%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{28}H_{24}Cl_2N_2O_4$ + H [$(M+H)^+$]: 523,1186. Encontrado: 523,1183.

EXEMPLO 30

Preparação de (2'S, 3R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-isopropil-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica.



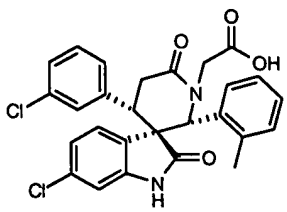
M. W. 419,38 $C_{21}H_{20}Cl_2N_2OS$

A mistura de (2'S, 3R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4',4'-isopropil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (60 mg, 0,15 mmol) preparada no exemplo 3b e 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano 2,4-dissulfeto (100 mg, 0,25 mmol) (Aldrich) em tolueno (20 ml) foi aquecida para 120°C durante 0,5 h. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente e depois concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:hexanos = 1:1) para dar (2'S, 3R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-isopropil-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica como um sólido branco (Rendimento 60 mg, 92%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{21}H_{20}Cl_2N_2OS$ + H [$(M+H)^+$]: 419,0746. Encontrado: 419,0744.

EXEMPLO 31

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(hidroxicarbonil) - metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 509,39 $C_{27}H_{22}Cl_2N_2O_4$

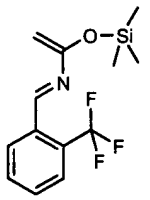
À solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(metoxicarbonil)-metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-

2,6'(1H)-diona racêmica (0,21 g, 0,4 mmol) preparada em 29b na mistura de metanol (10 ml) e tetraidrofurano (20 ml) foi adicionada solução de NaOH aquosa (1N, 10 ml, 10 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e depois concentrada. O resíduo foi neutralizado "pH" ~7, depois extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada com H_2O, salmoura, secada em $MgSO_4$ e concentrada para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(hidroxicarbonil)-metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como uma espuma branca.

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{27}H_{22}Cl_2N_2O_4$ + H $[(M+H)^+]$: 509,1030. Encontrado: 509,1028.

EXEMPLO 32a

Preparação do intermediário 1-[2-(trifluorometil)-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

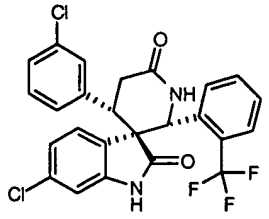


M. W. 287,36 $C_{13}H_{16}F_3NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-(trifluorometil) - benzaldeído (1,75 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-[2-(trifluorometil)-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 32b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



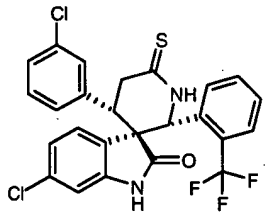
M. W. 505,33 $C_{25}H_{17}Cl_2F_3N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 14b, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,5 g, 1,38 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 1-[2-(trifluorometil)-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (3,2 g, 11,1 mmol) preparado no exemplo 32a em tolueno e depois NaOH (0,2 g, 5 mmol) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (Rendimento 0,45 g, 64%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{17}Cl_2F_3N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 505,0692. Encontrado: 505,0688.

EXEMPLO 33

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-6'-tioxo-2'-[2-(trifluorometil)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica



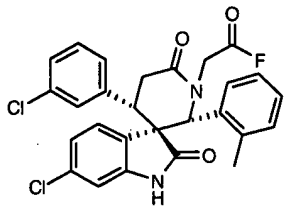
M. W. 521,39 $C_{25}H_{17}Cl_2F_3N_2OS$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 30, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,4 g, 0,79 mmol) preparada no exemplo 32b foi reagida com 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano 2,4-dissulfeto (0,4 g, 0,99 mmol) em tolueno para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-6'-tioxo-2'-[2-(trifluorometil)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica (Rendimento 0,15 g, 36%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{17}Cl_2F_3N_2OS$+H $[(M+H)^+]$: 521,0464. Encontrado: 521,0458.

EXEMPLO 34a

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(fluorocarbonil) - metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica

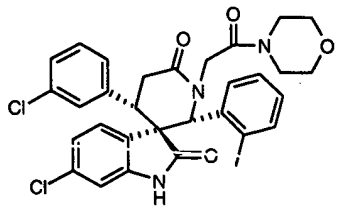


M. W. 511,38 $C_{27}H_{21}Cl_2FN_2O_3$

À solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(hidroxicarbonil)-metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona (0,12 g, 0,24 mmol) preparada no exemplo 31 em diclorometano (40 ml) a 0ºC foram adicionados fluoreto cianúrico (48 mg, 0,35 mmol) (Alfa) e piridina (37 mg, 0,48 mmol). Após a mistura ter sido agitada a 0ºC por 2 h, a mistura foi dividida entre H_2O e diclorometano. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas em $MgSO_4$, concentradas para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(fluorocarbonil)-metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação (Rendimento: 0,12 g, 98%).

EXEMPLO 34b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) -1'-[2-(4-morfolinil)-carbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 578,50 $C_{31}H_{29}Cl_2N_3O_4$

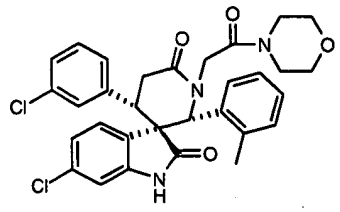
A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(fluorocarbonil) - metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,12 g, 0,23 mmol) preparada em 34a em tetraidro-

furano (10 ml) em um tubo vedado foi adicionado morfolina (41 mg, 0,47 mmol), N-metilmorfolina (47 mg, 0,47 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (3 mg, 0,025 mmol). Após a mistura ter sido aquecida sob irradiação de microonda a 100ºC por 10 min, a mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com 1N de solução aquosa de HCl e H_2O. A camada orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (MeOH:EtOAc = 1:19) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) -1'-[2-(4-morfolinil)-carbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento: 0,11 g, 85%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{31}H_{29}Cl_2N_3O_4$+ H $[(M+H)^+]$: 578,1608. Encontrado: 578,1600.

EXEMPLO 34c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) -1'-[2-(4-morfolinil)-carbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



M. W. 578,50 $C_{31}H_{29}Cl_2N_3O_4$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil)-1'-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (51 mg) preparada no exemplo 34b foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil)-1'-[2-(4-morfolinil)-2-oxoetil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 15 mg, 29%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil)-1'-[2-(4-morfolinil)-carbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 14 mg, 27%).

EXEMPLO 35a

Preparação do intermediário 1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil]-3-

trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

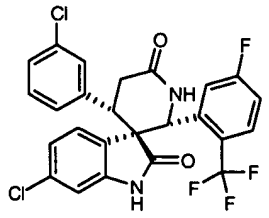


M. W. 305,35 $C_{13}H_{15}F4NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 5-fluoro-2-(trifluorometil) - benzaldeído (1,9 g, 10 mmol) (Matriz) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,61 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 35b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 523,32 $C_{25}H_{16}Cl_2F_4N_2O_2$

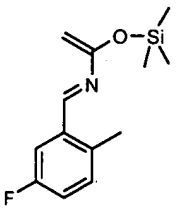
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 14b, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,41 g, 1,13 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido 1-[5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,9 g, 9,5 mmol) preparado no exemplo 35a em tolueno e depois NaOH (0,2 g, 5 mmol) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (Rendimento 0,31 g, 52%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{16}Cl_2F4N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]:

523,0598. Encontrado: 523,0593.

EXEMPLO 36a

Preparação do intermediário 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

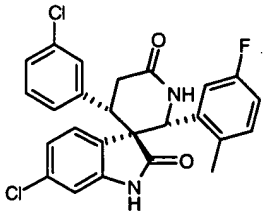


M. W. 251,38 $C_{13}H_{18}FNOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 5-fluoro-2-metil-benzaldeído (1,38 g, 10 mmol) (Platte) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,61 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 36b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 469,35 $C_{25}H_{19}Cl_2FN_2O_2$

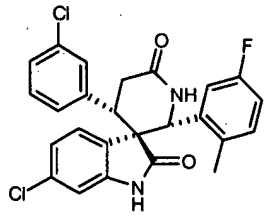
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 14b, éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,25 g, 0,69 mmol) preparado no exemplo 4b foi reagido com 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,5 g, 9,9 mmol) preparado no exemplo 36a em tolueno e depois NaOH (1N, 5 ml, 5 mmol) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica

(Rendimento 0,13 g, 41%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{19}Cl_2FN_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 469,0881. Encontrado: 469,0881.

EXEMPLO 36c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

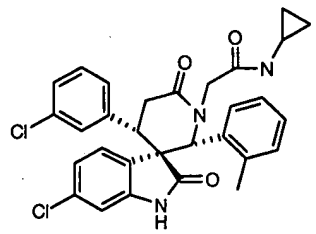


M. W. 469,35 $C_{25}H_{19}Cl_2FN_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros (35 mg) de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica preparada no exemplo 36b foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 10,7 mg, 30%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 11 mg, 31%). ^1H RMN (300 M Hz, DMSO-d_6): δ = 2,33 (s, 3 H), 2,72 (dd, J = 6,6, 18,2 Hz, 1 H), 3,03 (dd, J = 12,3, 18,2 Hz, 1 H), 4,02 (dd, J = 6,6, 12,3 Hz, 1 H), 5,44 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,36 (dd, J = 3, 11,4 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6,81-6,89 (m, 2 H), 7,11 (dd, J = 8,1, 15 Hz, 1 H), 7,15 (br t, J = 7 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 2, 8,1 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 10,23 (s, 1 H) ppm.

EXEMPLO 37

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(ciclopropilamino) - carbonil-metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



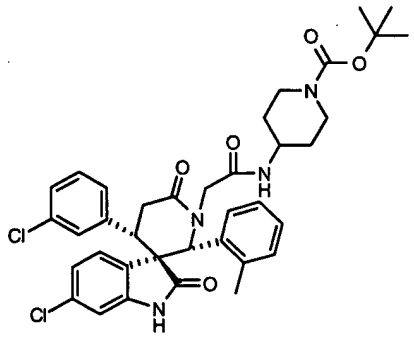
M. W. 548,47 $C_{30}H_{27}Cl_2N_3O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 34b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(fluorocarbonil)-metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,12 g, 0,23 mmol) preparada no exemplo 34a foi reagido com ciclopropilamina (0,1 g, 1,8 mmol) (Aldrich), N-metilmorfolina (48 mg, 0,47 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (2 mg, 0,017 mmol) em tetraidrofurano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(ciclopropilamino)-carbonil-metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (Rendimento 0,039 g, 30%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{30}H_{27}Cl_2N_3O_3$ [$(M+H)^+$]: 548,1502. Encontrado: 548,1501.

EXEMPLO 38

Preparação de éster de *terc*-butila de ácido carboxílico (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-[[2-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(2-metilfenil)-2,6-dioxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-1-il]-1-oxoetil]-amino]-piperidina racêmica



Ro5099251-000

M. W. 691,66 $C_{37}H_{40}Cl_2N_4O_5$

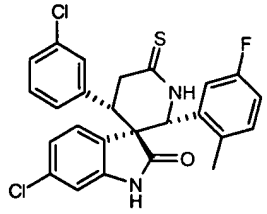
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 34b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(fluorocarbonil)-metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,12 g, 0,23 mmol) preparada no exemplo 34a foi reagida com éster de *terc*-butila

de ácido 4-amino-piperidino-1-carboxílico (0,1 g, 0,5 mmol) (Aldrich), N-metilmorfolina (48 mg, 0,47 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (2 mg, 0,017 mmol) em tetraidrofurano para dar éster de *terc*-butila de ácido carboxílico (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-[[2-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(2-metilfenil)-2,6-dioxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-1-il]-1-oxoetil]-amino]-piperidina racêmica como um sólido branco-sujo (Rendimento 0,036 g, 22%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{37}H_{40}Cl_2N_4O_5$ [$(M+H)^+$]: 691,2449. Encontrado: 691,2441.

EXEMPLO 39

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica.



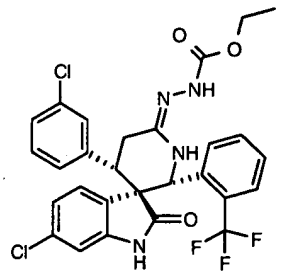
M. W. 485,41 $C_{25}H_{19}Cl_2FN_2OS$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 30, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,1 g, 0,21 mmol) preparado no exemplo 36b foi reagido com 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano 2,4-dissulfeto (0,2 g, 0,49 mmol) em tolueno para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,095 g, 92%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{19}Cl_2FN_2OS$ +H [$(M+H)^+$]: 485,0652. Encontrado: 485,0648.

EXEMPLO 40

Preparação (2'R, 3R, 4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-[2-(trifluorometil)fenil)] -2-oxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ileno]-hidrazina éster de etila de ácido carboxílico de racêmica



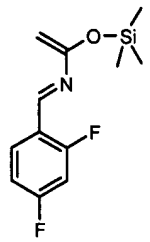
M. W. 591,42 $C_{28}H_{23}Cl_2F_3N_4O_3$

A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-6'-tioxo-2'-[2-(trifluorometil)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica (0,035 g, 0,067 mmol) preparada no exemplo 33 em tetraidrofurano (30 ml) foi adicionado carbazato de etila (0,019 g, 0,134 mmol) (Aldrich) e acetato mercúrico (0,042 g, 0,134 mmol). Após a mistura de reação ter sido agitada em temperatura ambiente durante 2 h, a mistura de reação foi filtrada através de um bloco curto de celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc) para dar éster de etila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-[2-(trifluorometil)-fenil)] -2-oxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ileno]-hidrazinocarboxílico racêmico como um sólido branco (Rendimento: 0,036 g, 91%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{28}H_{23}Cl_2F_3N_4O_3$ + H $[(M+H)^+]$: 591,1172. Encontrado: 591,1168

EXEMPLO 41a

Preparação do intermediário 1-(2, 4-difluorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno.



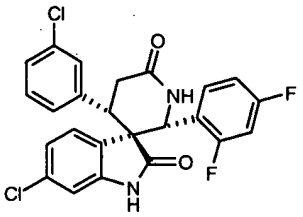
M. W. 255,34 $C_{12}H_{15}F_2NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2,4-difluoro-benzaldeído (1,4 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloroben-zaldeído para reagir com 1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto

de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(2,4-difluorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 41b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,4-difluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



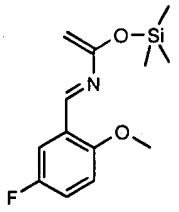
M. W. 473,31 $C_{24}H_{16}Cl_2F_2N_2O_2$

A uma solução de 1-(2,4-difluorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 41a (2,4 g, 9,40 mmol) em tolueno (30 ml) foi adicionado éster de *terc*-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobenzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no Exemplo 24a (0,3 g, 0,77 mmol). A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio em um tubo vedado a 140ºC por 0,5 h. Após a solução ter sido esfriada para temperatura ambiente, metanol (10 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi filtrada através de um bloco curto de gel de celite e lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (20 ml) e ácido trifluoroacético (15 ml) foi adicionado. Após a mistura de reação ter sido agitada em temperatura ambiente durante 1 h, a mistura foi concentrada. O resíduo foi dividido entre solução de $NaHCO_3$ saturada e acetato de etila. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:hexanos =2:1) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,4-difluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (Rendimento 0,23 g, 63,9%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{16}Cl_2F_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 473,0630. Encontrado: 473,0630.

EXEMPLO 42a

Preparação do intermediário 1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

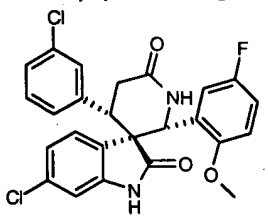


M. W. 267,38 $C_{13}H_{18}FNO_2Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 5-fluoro-2-metóxi-benzaldeído (1,5 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 42b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metoxifenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 485,36 $C_{25}H_{19}Cl_2FN_2O_3$

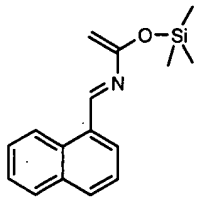
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de *terc*-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,3 g, 0,77 mmol) foi reagido com 1-(5-fluoro-2-metoxifenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,4 g, 9,0 mmol) preparado no exemplo 42a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (15 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metoxifenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (Rendimento 0,18 g, 49%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{19}Cl_2FN_2O_3$ + H $[(M+H)^+]$:

485,0830. Encontrado: 485,0827.

EXEMPLO 43a

Preparação do intermediário 1-(1-naftalenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

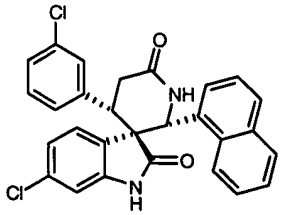


M. W. 269,42 $C_{16}H_{19}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, naftaleno-1-carbaldeído (1,6 g, 10 mmol) (Lancaster) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(1-naftalenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 43b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-naftalenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 487,39 $C_{28}H_{10}Cl_2N_2O_2$

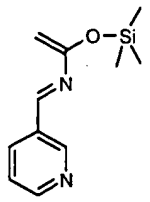
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de *terc*-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,3 g, 0,77 mmol) foi reagido com 1-(1-naftalenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,7 g, 10,0 mmol) preparado no exemplo 43a em tolueno e depois ácido trifluroacético (15 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-naftalenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (Ren-

dimento 0,21 g, 57%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{28}H_{10}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 487,0975. Encontrado: 487,0975.

EXEMPLO 44a

Preparação do intermediário 1-(3-piridinil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

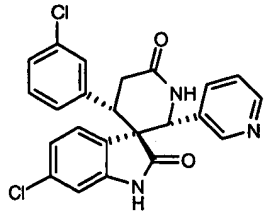


M. W. 220,35 $C_{11}H_{16}N_2OSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, piridino-3-carbaldeído (1,1 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(3-piridinil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 44b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-piridinil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 438,32 $C_{23}H_{17}Cl_2N_3O_2$

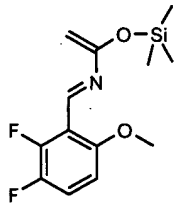
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,3 g, 0,77 mmol) foi reagido com 1-(3-piridinil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,1 g, 9,5 mmol) preparado no exemplo 44a em tolueno e depois ácido trifluoroacético

(10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-piridinil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,21 g, 62%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{17}Cl_2N_3O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 438,0771. Encontrado: 438,0771.

EXEMPLO 45a

Preparação do intermediário 1-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

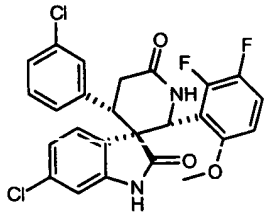


M. W. 285,37 $C_{13}H_{17}F_2NO_2Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2,3-difluoro-6-metóxi-benzaldeído (1,8 g, 10 mmol) (Apollo) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma laranja e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 45b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 3-difluoro-6-metoxifenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 503,34 $C_{25}H_{18}Cl_2F_2N_2O_3$

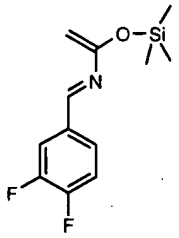
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-

diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,3 g, 0,77 mmol) foi reagido com 1-(2, 3-difluoro-6-metoxifenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,5 g, 8,8 mmol) preparado no exemplo 45a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (15 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-metoxifenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,22 g, 56%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{18}Cl_2F_2N_2O_3$ + H [$(M+H)^+$]: 503,0736. Encontrado: 503,0735.

EXEMPLO 46a

Preparação do intermediário 1-(3, 4-difluorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno.

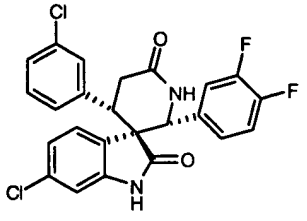


M. W. 255,34 $C_{12}H_{15}F_2NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 3,4-difluoro-benzaldeído (1,4 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(3,4-difluorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma laranja e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 46b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3, 4-difluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



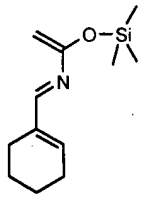
M. W. 473,31 $C_{24}H_{16}Cl_2F_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,3 g, 0,77 mmol) foi reagido com 1-(3,4-difluorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,1 g, 8,2 mmol) preparado no exemplo 46a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3, 4-difluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,4 g, 100%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{16}Cl_2F_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 473,0630. Encontrado: 473,0631.

EXEMPLO 47a

Preparação do intermediário 1-(1-cicloexenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

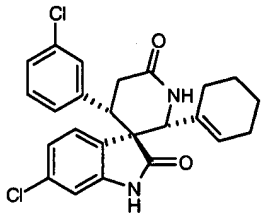


M. W. 223,39 $C_{12}H_{21}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 1-cicloexeno-1-carboxaldeído (1,1 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(1-cicloexenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma branca-suja e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 47b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-cicloexenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



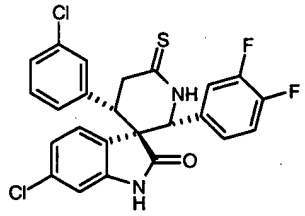
M. W. 441,36 $C_{24}H_{22}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,26 g, 0,67 mmol) foi reagido com 1-(1-cicloexenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,1 g, 9,42 mmol) preparado no exemplo 47a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-cicloexenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (0,14 g, 48%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 441,1131. Encontrado: 441,1131.

EXEMPLO 48

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3, 4-difluorofenil) - 6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica



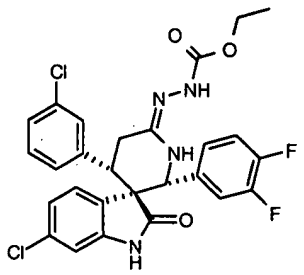
M. W. 489,37 $C_{24}H_{16}Cl_2F_2N_2OS$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 30, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3, 4-difluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,3 g, 0,63 mmol) preparada no exemplo 46b foi reagida com 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano 2,4-dissulfeto (0,32 g, 0,77 mmol) em tolueno para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3, 4-difluorofenil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica (Rendimento 0,29 g, 94%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{16}Cl_2F_2N_2OS$ +H $[(M+H)^+]$: 489,0401. Encontrado: 489,0402.

EXEMPLO 49

Preparação de éter de etila de ácido carboxílico (2'R, 3R, 4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3, 4-difluorofenil)-2,3-diidro-2-oxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ileno] hidrazina racêmica



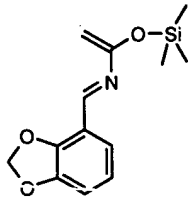
M. W. 559,40 $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_4O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 40, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3, 4-difluorofenil) - 6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica (0,24 g, 0,49 mmol) preparada no exemplo 48 foi reagido com carbazato de etila (0,1 g, 0,99 mmol), acetato mercúrico (0,24 g, 0,76 mmol) e trietilamina (0,1 g, 0,99 mmol) em tetraidrofurano (20 ml) para dar éter de etila de ácido carboxílico (2'R, 3R, 4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3, 4-difluorofenil)-2,3-diidro-2-oxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ileno] hidrazina racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,21 g, 77,8%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_4O_3$ + H [$(M+H)^+$]: 559,1110. Encontrado: 559,1109.

EXEMPLO 50a

Preparação do intermediário 1-(1,3-benzodioxol-4-il)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



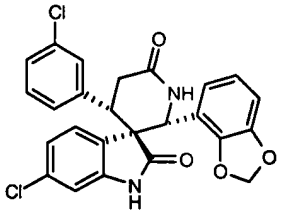
M. W. 263,37 $C_{13}H_{17}NO_3Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2,3-(metilenodióxi)-benzaldeído (1,5 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,3,3,3-

hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(1,3-benzodioxol-4-il)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como um óleo amarelo e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 50b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-2'-(1,3-benzodioxol-4-il)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



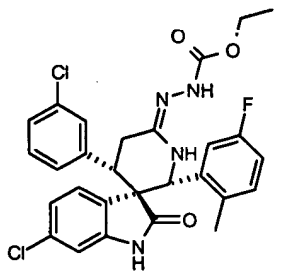
M. W. 481,34 $C_{25}H_{18}Cl_2N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,25 g, 0,67 mmol) foi reagido com 1-(1,3-benzodioxol-4-il)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,1 g, 7,98 mmol) preparado no exemplo 50a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-2'-(1,3-benzodioxol-4-il)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (0,20 g, 62%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{18}Cl_2N_2O_4$ + H [$(M+H)^+$]: 481,0717. Encontrado: 481,0717.

EXEMPLO 51

Preparação de éter de etila de ácido carboxílico (2'R, 3R, 4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-2-oxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ileno] hidrazina racêmica

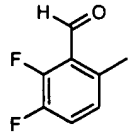


M. W. 555,44 $C_{28}H_{25}Cl_2FN_4O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 40, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona (0,17 g, 0,35 mmol) preparada no exemplo 39 foi reagido com carbazato de etila (0,15 g, 1,49 mmol), acetato mercúrico (0,26 g, 0,82 mmol) e trietilamina (0,17 g, 1,69 mmol) em tetraidrofurano (20 ml) para dar éter de etila de ácido carboxílico de (2'R, 3R, 4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-2-oxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ileno] hidrazina racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,14 g, 73,7%).

EXEMPLO 52a

Preparação do intermediário 2,3-difluoro-6-metil-benzaldeído

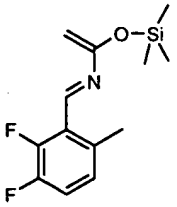


M. W. 156,13 $C_8H_6F_2O$

A uma solução de 1,2-difluoro-4-metil-benzeno (5,0 g, 39 mmol) em tetraidrofurano (200 ml) a -78ºC foi adicionada diisopropil amina de lítio (24 ml, 1,8 M em THF, 43 mmol) a gotas durante um período de 15 min. A mistura foi agitada a -78ºC por mais 20 min. Depois N,N-dimetil-formamida (3,6 ml, 47 mmol) foi adicionada em uma porção. A mistura foi agitada a -78ºC por 10 min, depois extinguida com ácido acético (9,4 g, 1,56 mmol) e seguido pela adição de água (37,6 ml). A mistura foi dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:hexanos = 1:1) para dar 2,3-difluoro-6-metil-benzaldeído como óleo incolor (Rendimento: 3,5 g, 57,5%).

EXEMPLO 52b

Preparação do intermediário 1-(2, 3-difluoro-6-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno.

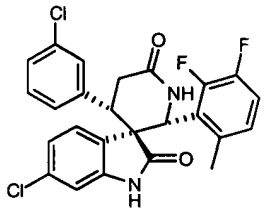


M. W. 269,37 $C_{13}H_{17}F_2NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2,3-difluoro-6-metil-benzaldeído (1,56 g, 10 mmol) preparado no exemplo 52a foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(2, 3-difluoro-6-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma laranja e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 52c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 3-difluoro-6-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



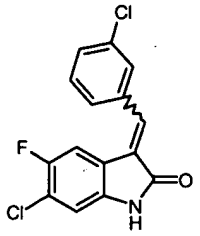
M. W. 487,34 $C_{25}H_{18}Cl_2F_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,4 g, 1,03 mmol) foi reagido com 1-(2, 3-difluoro-6-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,7 g, 10,0 mmol) preparado no exemplo 52b em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 3-difluoro-6-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (Rendimento: 0,41 g, 83,7%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{18}Cl_2F_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 487,0786 Encontrado: 487,0780.

EXEMPLO 53a

Preparação do intermediário E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-5-fluoro-1,3-diidro-indol-2-ona

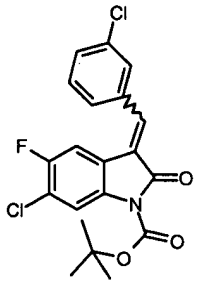


M. W. 308,14 $C_{15}H_8Cl_2FNO$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1a, 6-cloro-5-fluoro-1,3-diidro-indol-2-ona (0,25 g, 1,35 mmol, preparada no procedimento descrito em EP153818) foi reagida com 3-cloro-benzaldeído (0,34 g, 2,44 mmol) e pirrolidina (0,19 g, 2,68 mmol) em metanol para dar uma mistura de E-e Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-5-fluoro-1,3-diidro-indol-2-ona como um sólido amarelo.

EXEMPLO 53b

Preparação do intermediário éster de *terc*-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico

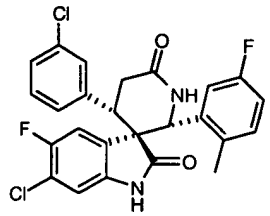


M. W. 408,26 $C_{20}H_{16}Cl_2FNO_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 24a, E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-5-fluoro-1,3-diidro-indol-2-ona (0,45 g, 1,46 mmol) foi reagida com di-*terc*-butil-dicarbonato (0,4 g, 1,83 mmol) (Aldrich), trietil amina (0,5 g, 4,95 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (5 mg) em diclorometano (30 ml) para dar éster de *terc*-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico como um sólido amarelo (Rendimento: 0,6 g, 100%).

EXEMPLO 53c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



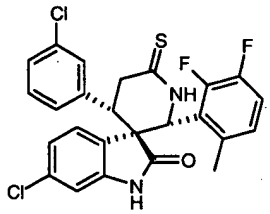
M. W. 487,34 $C_{25}H_{18}Cl_2F_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de *terc*-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-5-fluoro-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 53b (0,4 g, 0,98 mmol) foi reagido com 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,1 g, 8,37 mmol) preparado no exemplo 36a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (Rendimento: 0,35 g, 72,9%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{18}Cl_2F_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 487,0786. Encontrado: 487,0779.

EXEMPLO 54

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 3-difluoro-6-metilfenil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica.



M. W. 503,40 $C_{25}H_{18}Cl_2F_2N_2OS$

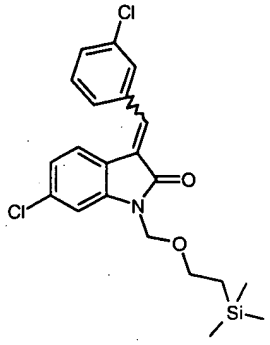
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 30, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 3-difluoro-6-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,18 g, 0,37 mmol) preparada no exemplo 52c foi reagida com 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano 2,4-dissulfeto (0,32 g, 0,96 mmol) em tolueno para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 3-difluoro-6-metilfenil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica (Rendimento 0,13 g, 69,8%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{18}Cl_2F_2N_2OS$ +H $[(M+H)^+]$:

503,0558. Encontrado: 503,0554.

EXEMPLO 55a

Preparação do intermediário E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona

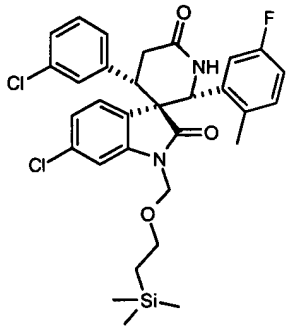


M. W. 420,41 $C_{21}H_{23}Cl_2NO_2Si$

A uma solução de E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona preparada no exemplo 4a (2,3 g, 7,9 mmol) em N,N-dimetil-formamida (20 ml) a 0ºC foi adicionado NaH (60% em óleo mineral) (0,32 g, 7,9 mmol) (Aldrich), seguido pela adição a gotas de cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila (1,32 g, 7,9 mmol) em tetraidrofurano (20 ml). A mistura de reação foi agitada a 0ºC por 0,5 h, depois vertida em gelo-água. O bruto foi extraído duas vezes com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:hexanos = 1:5) para dar E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona como óleo amarelo (Rendimento 3,0 g, 90%).

EXEMPLO 55b

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) - 2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico

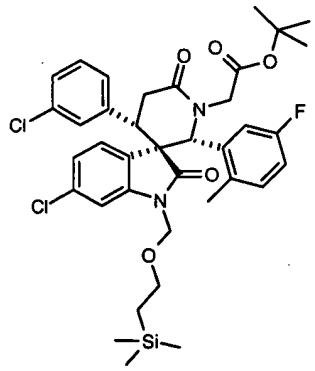


M. W. 599,61 $C_{31}H_{33}Cl_2FN_2O_3Si$

A uma solução de 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 36a em tolueno (50 ml) foi adicionada E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona preparada no exemplo 55a (3,0 g, 7,14 mmol). A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio em um tubo vedado a 148ºC por 40 min. Após a solução ter sido esfriada para temperatura ambiente, metanol (50 ml) foi adicionado, e depois a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:Hexano =2:1) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) - 2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico como um sólido branco-sujo (Rendimento 2,1 g, 49%).

EXEMPLO 55c

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-1'-[(*terc*-butoxicarbonil) metil]-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico



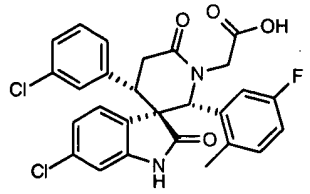
M. W. 713,76 $C_{37}H_{43}Cl_2FN_2O_5Si$

A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) - 2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (1,0 g, 1,67 mmol) preparado no exemplo 55b em N,N-dimetil-formamida (20 ml) em temperatura ambiente foram adicionados éster de terc-butila de ácido bromo-acético (0,8 g, 4,1 mmol) e carbonato de césio (3,0 g, 9,20 mmol). A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio por 4 h, depois vertida em solução de NH_4Cl aquosa saturada. A mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram com-

binadas, secadas em Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:Hexanos= 1:4) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-1'-[(*terc*-butoxicarbonil) espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano de metil]-2,6'-dioxo racêmico como uma espuma branca (Rendimento 0,58 g, 48,7%).

EXEMPLO 55d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S) -6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-hidroxicarbonilmetil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 527,38 $C_{27}H_{21}Cl_2FN_2O_4$

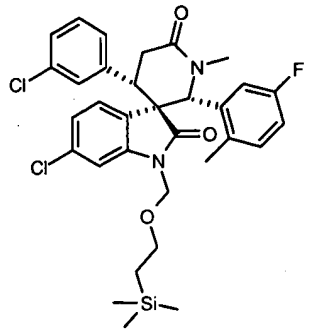
A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-1'-[(*terc*-butoxicarbonil)metil]-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (0,54 g, 0,76 mmol) preparado no exemplo 55c em diclorometano (10 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (20 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi redissolvido em metanol (10 ml). À solução resultante foi adicionada N,N'-diisopropiletilamina (1 ml, 5,53 mmol) e o bruto foi refluxado por 1 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e solução aquosa de HCl (1N). A camada orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi triturado com acetato de etila e hexano para dar (2'R, 3R, 4'S) -6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-hidroxicarbonilmetil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,3 g, 75%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{27}H_{21}Cl_2FN_2O_4$ +H $[(M+H)^+]$: 527,0935 Encontrado: 527,0926.

EXEMPLO 56a

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-1'-metil-2, 6'-dioxo espiro[indol-

3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico

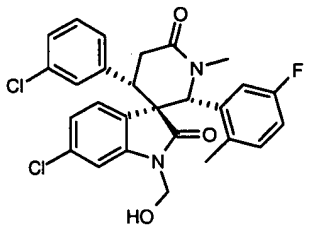


M. W. 613,64 $C_{32}H_{35}Cl_2FN_2O_3Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 24c, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) - 2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (0,3 g, 0,5 mmol) preparado no exemplo 55b foi reagido com LiH (0,17 g, 21,4 mmol) (Aldrich) e iodometano (4 g, 28,2 mmol) em N,N-dimetil-formamida (40 ml) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-1'-metil-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico como um sólido branco (Rendimento: 0,16 g, 51,6%).

EXEMPLO 56b

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-1'-metil-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-etanol racêmica



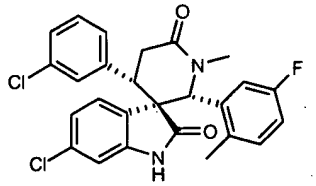
M. W. 513,40 $C_{27}H_{23}Cl_2FN_2O_3$

A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-1'-metil-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (0,16 g, 0,26 mmol) preparado no exemplo 56a em diclorometano (10 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (20 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi neutralizado com solução de

$NaHCO_3$ saturado aquoso, depois extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:CH_2Cl_2= 1:1) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-1'-metil-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-etanol racêmica (Rendimento 90 mg, 67,7%).

EXEMPLO 56c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica



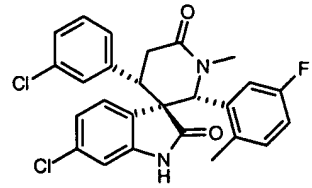
M. W. 483,37 $C_{26}H_{21}Cl_2FN_2O_2$

A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-1'-metil-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-etanol racêmica (0,09 g, 0,175 mmol) preparado no exemplo 56b em metanol (10 ml) foi adicionada N,N'-diisopropiletilamina (2 ml, 11,1 mmol) e o bruto foi refluxado por 1 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:CH_2Cl_2= 1:2) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,06 g, 70,6%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{26}H_{21}Cl_2FN_2O_2$ +H [$(M+H)^+$]: 483,1037. Encontrado: 483,1042.

EXEMPLO 56d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral

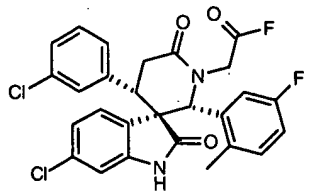


M. W. 483,37 $C_{26}H_{21}Cl_2FN_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica (50 mg) preparada no exemplo 56c foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 20 mg, 40%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 20 mg, 40%).

EXEMPLO 57a

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica

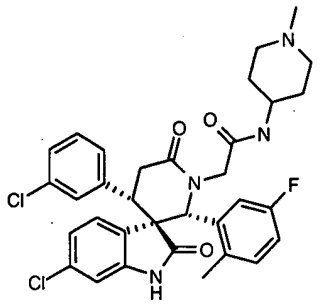


M. W. 529,37 $C_{27}H_{20}Cl_2F_2N_2O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 34a, (2'R, 3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-(hidroxicarbonil-metil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,1 g, 0,19 mmol) preparada no exemplo 55d foi reagida com fluoreto cianúrico (51 mg, 0,38 mmol) (Alfa) e piridina (45 mg, 0,57 mmol) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (rendimento: 0,1 g, 100%).

EXEMPLO 57b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metil-piperidin-4-il)aminocarbonil)-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



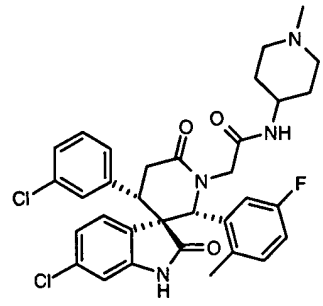
M. W. 623,56 $C_{33}H_{33}Cl_2FN_4O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 34b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(fluorocarbonil)-metil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,1 g, 0,18 mmol) preparada no exemplo 57a foi reagida com 1-metil-piperidin-4-ilamina (0,1 g, 0,88 mmol), N-metilmorfolina (0,1 g, 0,99 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (1 mg, 0,008 mmol) em tetraidrofurano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metil-piperidin-4-il)aminocarbonil)-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (Rendimento 0,041 g, 36,7%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{33}H_{33}Cl_2FN_4O_3$ +H $[(M+H)^+]$: 623,1987. Encontrado: 623,1989.

EXEMPLO 57c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metil-piperidin-4-il)aminocarbonil)-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



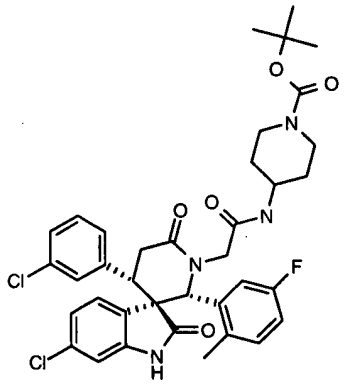
M. W. 623,56 $C_{33}H_{33}Cl_2FN_4O_3$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metil-piperidin-4-il)aminocarbonil)-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona (30 mg) preparada no exemplo 57b foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R,

4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metil-piperidin-4-il)aminocarbonil)-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 10 mg, 17%) e (2'S, 3S, 4'R) - 6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metil-piperidin-4-il)aminocarbonil)-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 10 mg, 17%).

EXEMPLO 58

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-1'-[1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] 6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 709,65 $C_{37}H_{39}Cl_2FN_4O_5$

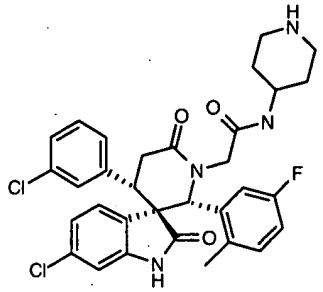
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 34b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,1 g, 0,18 mmol) preparada no exemplo 57a foi reagida com éster de terc-butila de ácido 4-amino-piperidino-1-carboxílico (0,1 g, 0,50 mmol), N-metilmorfolina (0,1 g, 0,99 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (2 mg, 0,017 mmol) em tetraidrofurano para dar (2'R, 3R, 4'S)-1'-[1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] 6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,075 g, 58,6%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{37}H_{39}Cl_2FN_4O_5$ +H $[(M+H)^+]$: 709,2355. Encontrado: 709,2354.

EXEMPLO 59a

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-

2-metilfenil)-1'-[(piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



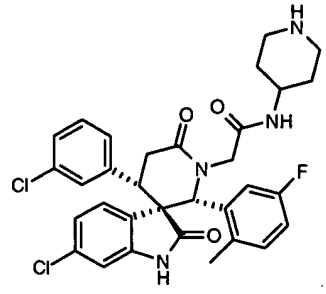
M. W. 609,53 $C_{32}H_{31}Cl_2FN_4O_3$

A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-1'-[1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] 6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,07 g, 0,099 mmol) preparada em 58 em diclorometano (20 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (5 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1h, depois concentrada. O resíduo foi neutralizado com solução de $NaHCO_3$ saturada, extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$, concentrada para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,06 g, 99%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{32}H_{31}Cl_2FN_4O_3$ +H [$(M+H)^+$]: 609,1830 Encontrado: 609,1820.

EXEMPLO 59b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



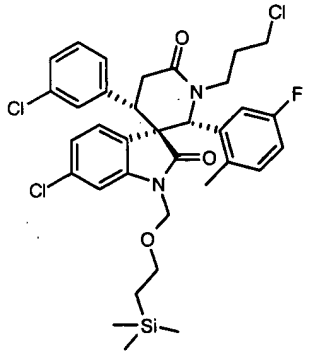
M. W. 609,53 $C_{32}H_{31}Cl_2FN_4O_3$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-

clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (40 mg) preparada no exemplo 59a foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 12 mg, 30%) e (2'S, 3S, 4'R) -6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 12 mg, 30%).

EXEMPLO 60a

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(3-cloro-propil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico.



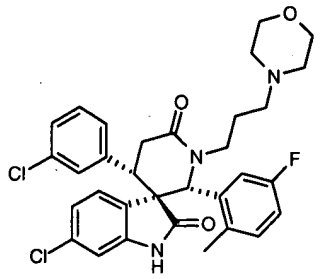
M. W. 676,14 $C_{34}H_{38}Cl_3FN_2O_5Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 24c, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) - 2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (0,8 g, 1,33 mmol) preparado no exemplo 55b foi reagido com LiH (0,5 g, 62,5 mmol) e 1-cloro-3-iodo-propano (3,9 g, 19,1 mmol) em N,N-dimetil-formamida (20 ml) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(3-cloro-propil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico como uma forma branca (Rendimento: 0,43 g, 47,8%).

EXEMPLO 60b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-

2,6'(1H)-diona racêmica



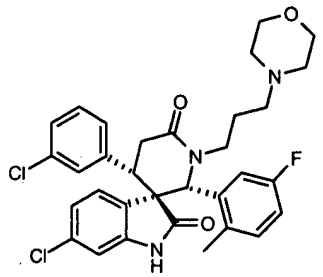
M. W. 596,53 $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

A mistura de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-1'-(3-cloro-propil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (0,24 g, 0,36 mmol) preparado no exemplo 60a e morfolina (10 ml) foi aquecida para 120ºC por 1 h. A mistura foi concentrada até secar. Ao resíduo resultante foram adicionados diclorometano (20 ml) e depois ácido trifluoroacético (20 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e solução de $NaHCO_3$ saturada. A camada orgânica foi separada e concentrada. O resíduo foi redissolvido em metanol (10 ml). À solução resultante foi adicionada N,N'-diisopropiletilamina (2 ml, 11,0 mmol) e o bruto foi aquecido para 100ºC por 1 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado através de cromatografia (MeOH:EtOAc= 1:9) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,08 g, 37,9%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_3$ +H $[(M+H)^+]$: 596,1878 Encontrado: 596,1877.

EXEMPLO 60c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

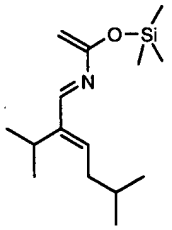


M. W. 596,53 $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_3$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (100 mg) preparada no exemplo 60b foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 34 mg, 34%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 35 mg, 35%).

EXEMPLO 61a

Preparação do intermediário 1-(1-isopropil-4-metil-1-pentenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

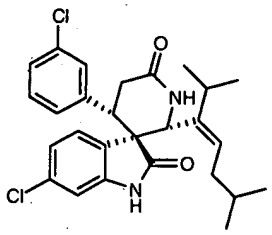


M. W. 267,49 $C_{15}H_{29}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-isopropil-5-metil-2-hexenal (1,54 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(1-isopropil-4-metil-1-pentenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 61b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-isopropil-4-metil-pent-1-enil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



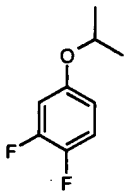
M. W. 485,46 $C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,3 g, 0,77 mmol) foi reagido com 1-(1-isopropil-4-metil-1-pentenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,1 g, 8,2 mmol) preparado no exemplo 61a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-isopropil-4-metil-pent-1-enil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (0,18 g, 48,7%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 485,1757. Encontrado: 485,1755.

EXEMPLO 62a

Preparação do intermediário 1,2-difluoro-4-isopropóxi-benzeno



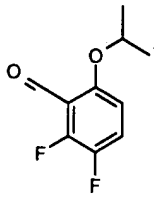
M. W. 172,18 $C_9H_{10}F_2O$

A uma solução de 3,4-difluoro-fenol (5 g, 38,4 mmol) em acetona (50 ml) foram adicionados carbonato de potássio (54 g, 38,4 mmo) e 2-iodo-propano. A mistura de reação foi aquecida a refluxo por 24 h. O bruto foi esfriado e filtrado através de um bloco curto de celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:Hexanos= 1:9) para dar 1,2-difluoro-4-isopropóxi-benzeno como óleo incolor (Rendimento

6,12 g, 92,3%).

EXEMPLO 62b

Preparação do intermediário 2,3-difluoro-6-isopropóxi-benzaldeído

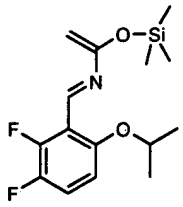


M. W. 200,19 $C_{10}H_{10}F_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 52a, 1,2-difluoro-4-isopropóxi-benzeno (5,77 g, 33,5 mmol) preparado no exemplo 62a foi reagido com diisopropil amina de lítio (20,5 ml, 1,8 M em THF, 36,9 mmol), N,N-dimetil-formamida (3,11 ml, 40,2 mmol) e extinto com ácido acético (8,0 g, 134 mmol) em tetraidrofurano para dar 2,3-difluoro-6-isopropóxi-benzaldeído como um cristal branco (Rendimento: 6,02 g, 89,9%).

EXEMPLO 62c

Preparação do intermediário 1-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



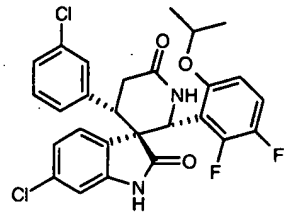
M. W. 313,42 $C_{15}H_{21}F_2NO_2Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2,3-difluoro-6-isopropóxi-benzaldeído (2,0 g, 10 mmol) preparado no exemplo 62b foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como óleo amarelo e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 62d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-

difluoro-6-isopropóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



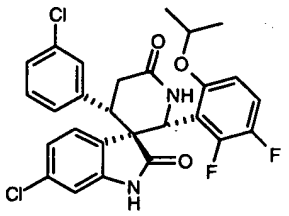
M. W. 531,39 $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,4 g, 1,02 mmol) foi reagido com 1-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,5 g, 7,98 mmol) preparado no exemplo 62c em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,41 g, 75,9%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3$ + H [$(M+H)^+$]: 531,1049. Encontrado: 531,1049.

EXEMPLO 62e

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



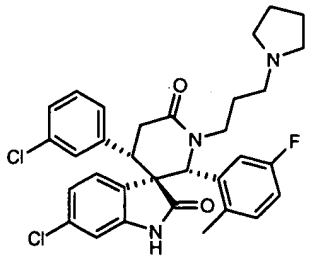
M. W. 531,39 $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona preparada no exemplo 62d foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-

6-isopropóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco.

EXEMPLO 63

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-(3-pirrolidin-1-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



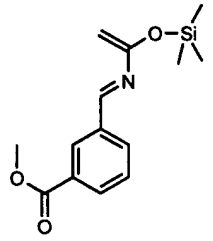
M. W. 580,54 $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 60b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(3-cloro-propil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico preparado no exemplo 60a (91 mg, 0,134 mmol) foi reagido com pirrolodina (2 ml), ácido trifluoroacético (10 ml) e depois N,N'-diisopropiletilamina (2 ml) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-(3-pirrolidin-1-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (21 mg, 26,9%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 580,1929. Encontrado: 580,1926.

EXEMPLO 64a

Preparação do intermediário 1-(3-metoxicarboxil-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



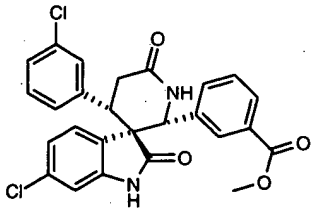
M. W. 277,40 $C_{14}H_{19}NO_3Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, éster de metila de ácido 3-formil-benzóico (1,5 g, 10 mmol) (Acros) foi usado

como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(3-metoxicarboxil-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 64b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metoxicarbonil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



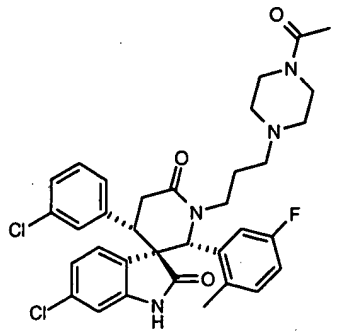
M. W. 495,37 $C_{26}H_{20}Cl_2N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,4 g, 1,02 mmol) foi reagido com 1-(3-metoxicarbonil-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,4 g, 8,65 mmol) preparado no exemplo 64a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metoxicarbonil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,28 g, 56%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{26}H_{20}Cl_2N_2O_4$ + H $[(M+H)^+]$: 495,0873 Encontrado: 495,0872.

EXEMPLO 65

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-1'-[3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



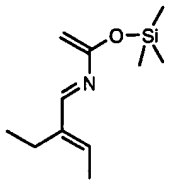
M. W. 637,59 $C_{34}H_{35}Cl_2FN_4O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 60b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(3-cloro-propil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico preparado no exemplo 60a (88 mg, 0,134 mmol) foi reagido com pirrolodina (0,4 g, 3,1 mmol), ácido trifluoroacético (10 ml) e depois N,N'-diisopropiletilamina (2 ml) para dar (2'R, 3R, 4'S)-1'-[3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (33 mg, 38,8%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{34}H_{35}Cl_2FN_4O_3$ + H [$(M+H)^+$]: 637,2143 Encontrado: 637,2139.

EXEMPLO 66a

Preparação do intermediário 1-(1-etil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

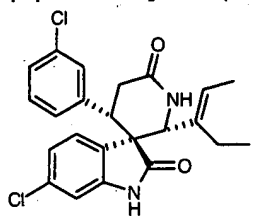


M. W. 211,38 $C_{11}H_{21}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-etil-but-2-enal (1,54 g, 10 mmol) (TCI-US) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(1-etil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 66b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



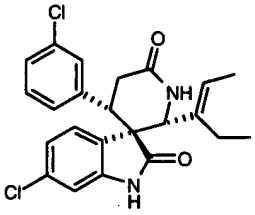
M. W. 429,35 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,4 g, 1,02 mmol) foi reagido com 1-(1-etil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,1 g, 9,93 mmol) preparado no exemplo 66a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (20 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,24 g, 54,5%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 429,1131. Encontrado: 429,1129.

EXEMPLO 66c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



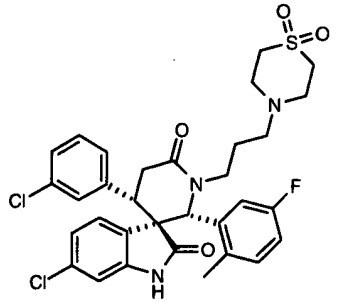
M. W. 429,35 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona preparada no exemplo 66b foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-

piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco.

EXEMPLO 67a

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



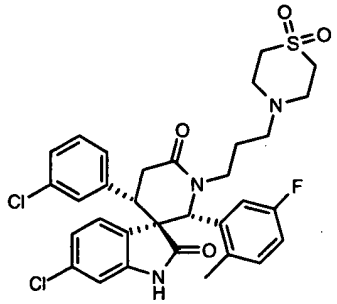
M. W. 644,60 $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_4S$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 60b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(3-cloro-propil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico preparado no exemplo 60a (0,21 mg, 0,31 mmol) foi reagido com 1,1-dióxido de tiomorfolina (0,47 g, 3,48 mmol), ácido trifluoroacético (10 ml) e depois N,N'-diisopropiletilamina (2 ml) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (72 mg, 36,2%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_4S$ + H [$(M+H)^+$]: 644,1548. Encontrado: 644,1542.

EXEMPLO 67b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

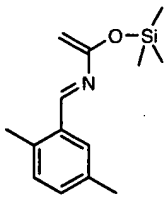


M. W. 644,60 $C_{32}H_{32}Cl_2FN_3O_4S$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica preparada no exemplo 67a foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco.

EXEMPLO 68a

Preparação do intermediário 1-(2, 5-dimetil-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno.

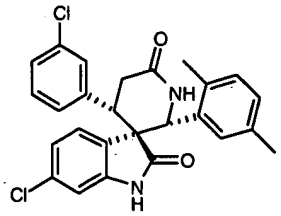


M. W. 247,42 $C_{14}H_{21}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2,5-dimetil-benzaldeído (1,34 g, 10 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(2, 5-dimetil-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 68b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 5-dimetil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



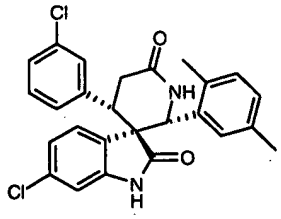
M. W. 465,38 $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,4 g, 1,02 mmol) foi reagido com 1-(2, 5-dimetil-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,3 g, 9,31 mmol) preparado no exemplo 68a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (20 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 5-dimetil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco.

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 465,1131 Encontrado: 465,1128.

EXEMPLO 68c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 5-dimetil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



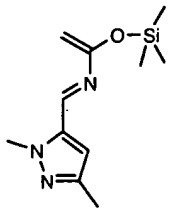
M. W. 465,38 $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 5-dimetil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica preparada no exemplo 68b foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 5-dimetil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco e ((2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 5-dimetil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco.

EXEMPLO 69a

Preparação do intermediário 1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-3-

trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

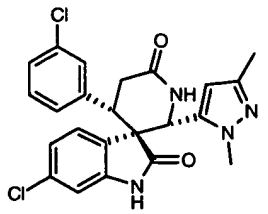


M. W. 237,38 $C_{11}H_{19}N_3OSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carbaldeído (1,24 g, 10 mmol) (ASDI-INTER) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 69b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



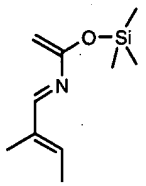
M. W. 455,35 $C_{23}H_{20}Cl_2N_4O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,4 g, 1,02 mmol) foi reagido com 1-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,5 g, 10,5 mmol) preparado no exemplo 69a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (15 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,14 g, 30,4%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{20}Cl_2N_4O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 455,1036 Encontrado: 455,1035.

EXEMPLO 70a

Preparação do intermediário 1-(1-metil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

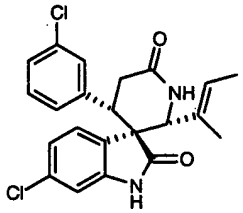


M. W. 197,36 $C_{10}H_{19}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-metil-but-2-enal (0,84 g, 10 mmol) (EASTMAN) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(1-metil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 70b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



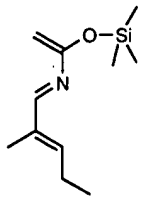
M. W. 415,32 $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,35 g, 0,89 mmol) foi reagido com 1-(1-metil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,1 g, 9,93 mmol) preparado no exemplo 70a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (20 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,19 g, 51,4%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 415,0975. Encontrado: 415,0975.

EXEMPLO 71a

Preparação do intermediário 1-(1-metil-but-1-enil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

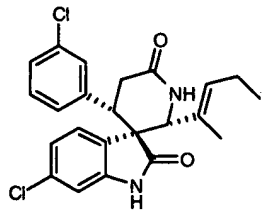


M. W. 211,38 $C_{11}H_{21}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-metil-pent-2-enal (2,0 g, 20 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (3,2 g, 20 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 8 ml, 20 mmol), cloreto de trimetilsilila (2,2 g, 20 mmol), trietilamina (2,7 g, 26 mmol) e cloreto de acetila (2,0 g, 26 mmol) para dar 1-(1-metil-but-1-enil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 71b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metil-but-1-enil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 429,35 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$

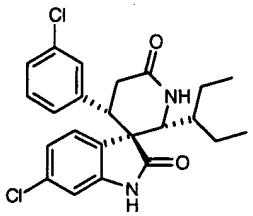
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,4 g, 1,02 mmol) foi reagido com 1-(1-metil-but-1-enil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (3,2 g, 15,2 mmol) preparado no exemplo 71a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metil-but-1-enil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-

diona racêmica como um sólido branco (0,24 g, 54,5%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 429,1131. Encontrado: 429,1127.

EXEMPLO 72a

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



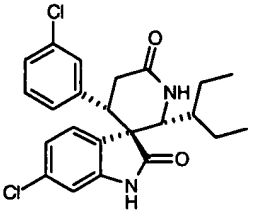
M. W. 431,37 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2$

A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,3 g, 0,70 mmol) preparada no exemplo 66b em acetato de etila (30 ml) foi adicionado óxido de platina (0,35 g, 1,54 mmol). A suspensão resultante foi vigorosamente agitada sob hidrogênio (50 psi) por 6 h. A mistura foi filtrada através de um bloco curto de celite. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:CH_2Cl_2= 1:1) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,11 g, 37,7%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2$ +H [$(M+H)^+$]: 431,1288 Encontrado: 431,1285.

EXEMPLO 72b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



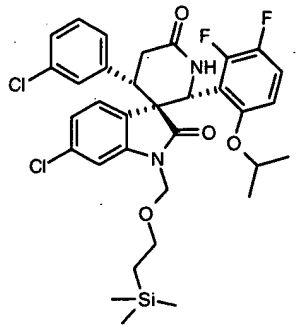
M. W. 431,37 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona ra-

cêmica (60 mg) foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 24 mg, 40%) e (2'S, 3S, 4'R) - 6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral (Rendimento: 24 mg, 40%).

EXEMPLO 73a

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico.

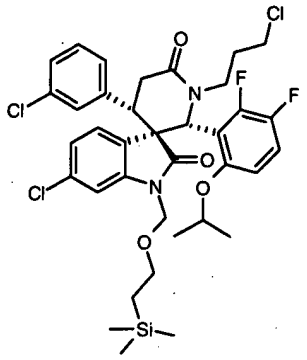


M. W. 661,65 $C_{33}H_{36}Cl_2F_2N_2O_4Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 55b, E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona preparada no exemplo 55a (3,4 g, 8,10 mmol) foi reagida com 1-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (16 g, 51,1 mmol) preparado no exemplo 62c em tolueno para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico como um sólido branco-sujo.

EXEMPLO 73b

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(3-cloro-propil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico.

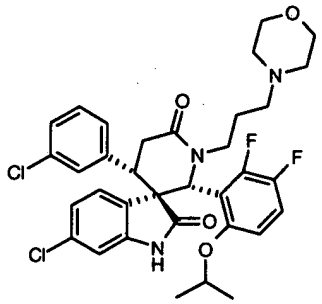


M. W. 738,18 $C_{36}H_{41}Cl_3F_2N_2O_4Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 24c, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (1,8 g, 2,72 mmol) preparado no exemplo 73a foi reagido com LiH (1,0 g, 125 mmol) e 1-cloro-3-iodo-propano (5,0 g, 24,5 mmol) em N,N-dimetil-formamida (40 ml) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-1'-(3-cloro-propil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico como uma forma branca (Rendimento: 0,67 g, 33,5%).

EXEMPLO 73c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 658,58 $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$

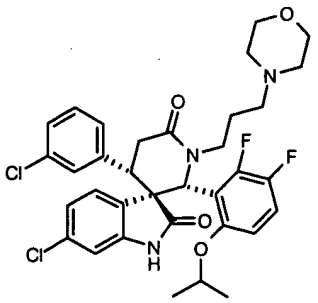
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 60b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-1'-(3-cloro-propil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico preparado no exemplo 73b (0,3 g, 0,41 mmol) foi reagido com morfolina (10 ml), ácido trifluoroacético (10 ml) e depois N,N'-

diisopropiletilamina (1 ml) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,15 g, 55,6%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$ + H [$(M+H)^+$]: 658,2046. Encontrado: 658,2038.

EXEMPLO 73d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

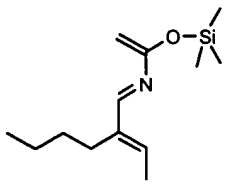


M. W. 658,58 $C_{34}H_{35}Cl_2F_2N_3O_4$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (120 mg) preparado no exemplo 73c foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 55 mg, 46%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 54 mg, 45%).

EXEMPLO 74a

Preparação do intermediário 1-(1-etilideno-pentil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

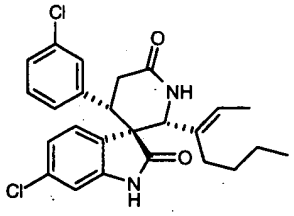


M. W. 239,44 $C_{13}H_{25}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-etilideno-hexanal (1,1 g, 8,68 mmol) (Aldrich) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (2,7 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 26 mmol) para dar 1-(1-etilideno-pentil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 74 b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etilideno-pentil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



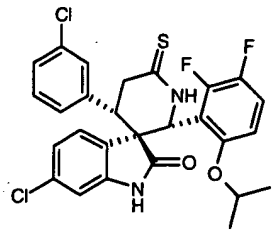
M. W. 457,40 $C_{25}H_{26}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,4 g, 1,02 mmol) foi reagido com 1-(1-etilideno-pentil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,1 g, 8,77 mmol) preparado no exemplo 74a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (15 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etilideno-pentil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (0,13 g, 27,7%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{26}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 457,1444 Encontrado: 457,1443.

EXEMPLO 75

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica.



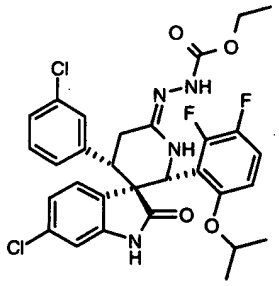
M. W. 547,46 $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2S$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 30, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,45 g, 0,85 mmol) preparada no exemplo 62d foi reagida com 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano 2,4-dissulfeto (0,6 g, 1,8 mmol) em tolueno para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica (Rendimento 0,36 g, 78,3%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_2O_2S$ +H [$(M+H)^+$]: 547,0820. Encontrado: 547,0821.

EXEMPLO 76

Preparação de éter de etila de ácido carboxílico (2'R, 3R, 4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-2,3-diidro-2-oxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ileno] hidrazina racêmica



M. W. 617,48 $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_4$

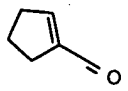
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 40, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica (0,30 g, 0,55 mmol) preparada no exemplo 75 foi reagido com carbazato de etila (0,3 g, 2,97 mmol), acetato mercúrico (0,30 g, 0,95 mmol) e trietilamina (0,1 g, 0,99 mmol) em tetraidrofurano (40 ml) para dar éter de etila de ácido carboxílico (2'R, 3R, 4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-2,3-diidro-2-

oxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ileno] hidrazina racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,25 g, 73,5%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{30}H_{28}Cl_2F_2N_4O_4$ + H [$(M+H)^+$]: 617,1529. Encontrado: 617,1523.

EXEMPLO 77a

Preparação de intermediário ciclopent-1-enocarbaldeído

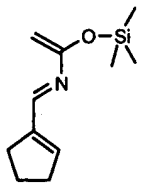


M. W. 96,13 C_6H_8O

A uma solução acídica de periodato de sódio (28,3 g, 0,13 mol) (Aldrich) em água (250 ml) foi adicionada a solução de 1,2-cicloexanodiol (12 g, 0,10 mol) (Acros) em éter etílico (150 ml). A mistura foi agitada vigorosamente por 0,5 h em temperatura ambiente. Após adição de solução de KOH aquosa (20%, 38,4 ml), a mistura de reação foi agitada por um adicional 1 h. A mistura foi extraída com éter etílico. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas. O solvente foi removido para dar ciclopent-1-enocarbaldeído como óleo amarelo (Rendimento: 7,2 g, 75%)

EXEMPLO 77b

Preparação do intermediário 1-(ciclopent-1-enil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

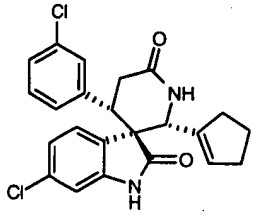


M. W. 209,37 $C_{11}H_{19}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-ciclopent-1-enocarbaldeído (1,4 g, 14,6 mmol) preparado no exemplo 77a foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (2,7 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 26 mmol) para dar 1-(ciclopent-1-enil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 77c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(ciclopent-1-enil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



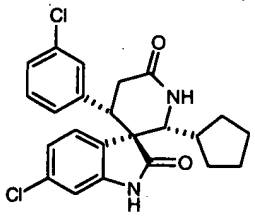
M. W. 427,33 $C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,4 g, 1,02 mmol) foi reagido com 1-(ciclopent-1-enil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,0 g, 9,55 mmol) preparado no exemplo 77b em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(ciclopent-1-enil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,12 g, 27,3%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 427,0975 Encontrado: 427,0972.

EXEMPLO 78a

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-ciclopentil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 429,35 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$

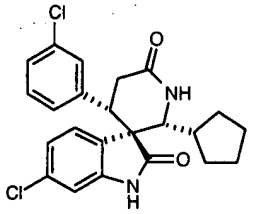
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 72, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(ciclopent-1-enil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,1 g, 0,23 mmol) preparada no exemplo 77c foi tratada com óxido de platina em acetato de etila sob hidrogênio (50 psi) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-ciclopentil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco

(0,031 g, 31%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 429,1131 Encontrado: 429,1131.

EXEMPLO 78b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-ciclopentil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

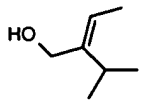


M. W. 429,35 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-ciclopentil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona (30 mg) preparado no exemplo 78a foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-ciclopentil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (6 mg, 20%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-ciclopentil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (6 mg, 20%).

EXEMPLO 79a

Preparação do intermediário E-2-Isopropil-but-2-en-1-ol



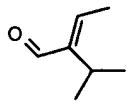
M. W. 114,19 $C_7H_{14}O$

A uma solução de 2-butin-1-ol (14 g, 0,2 mol) (Aldrich) e CuI (32 g, 0,2 mol) (Aldrich) em éter a 0ºC foi adicionado solução de cloreto de isopropilmagnésio (2 M, 300 ml, 0,6 mol) em tetraidrofurano a gotas. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 24 h. A mistura de reação foi extinguida com solução de NH_4Cl saturada aquosa, extraída duas vezes com éter. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia (EtOAc:Hexano = 1:8) para dar E-2-isopropil-but-2-en-1-ol como óleo amarelo pálido (Rendimento 5,3 g, 23%).

A mesma transformação foi relatada por Duboudin, J. G.; Jousseaume, B. em *J. Organometallic Chem.* (1979), 168(1), 1-11 e *J. Organometallic Chem.* (1975), 91(1), C1-C3.

EXEMPLO 79b

Preparação do intermediário E-2-Isopropil-but-2-enal

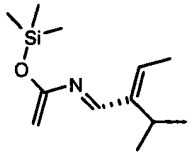


M. W. 112,17 $C_7H_{12}O$

A uma solução de cloreto de oxalila (6,49 g, 51 mmol) (Aldrich) em diclorometano (50 ml) a -78ºC foi adicionada uma solução de sulfóxido de dimetila (7,25 ml, 102 mmol) em diclorometano (40 ml) a gotas. Após 5 min, a solução de E-2-isopropil-but-2-en-1-ol (5,3 g, 46 mmol) preparado no exemplo 79a em diclorometano (10 ml) foi adicionada a gotas. A mistura de reação foi agitada a -78ºC por 15 min. Trietilamina (22 ml, 0,19 mol) foi adicionada e a mistura de reação foi lentamente aquecida para temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente durante 45 min. Água foi adicionada, e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com éter. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com 10% de HCl, $NaHCO_3$ saturado, salmoura, secadas em $MgSO_4$, e concentradas para dar E-2-Isopropil-but-2-enal bruto como um óleo amarelo (Rendimento 5,3 g, 98%).

EXEMPLO 79c

Preparação do intermediário 1-(1-isopropil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



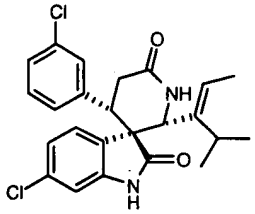
M. W. 225,41 $C_{12}H_{23}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, E-2-isopropil-but-2-enal preparado no exemplo 79 b (2,2 g, 20 mmol) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (3,2 g, 20 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 20

mmol), cloreto de trimetilsilila (2,2 g, 20 mmol), trietilamina (2,72 g, 26 mmol) e cloreto de acetila (2 g, 26 mmol) para dar 1-(1-isopropil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 79d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-isopropil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



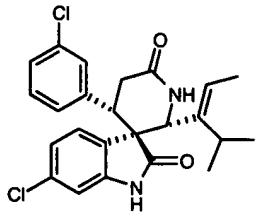
M. W. 443,38 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,5 g, 1,3 mmol) foi reagido com 1-(1-etil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (3,7 g, 16,4 mmol) preparado no exemplo 79c em tolueno e depois ácido trifluoroacético (20 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-isopropil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,28 g, 50%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 443,1288. Encontrado: 443,1284

EXEMPLO 79e

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-isopropil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



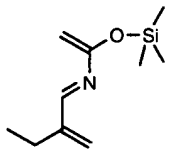
M. W. 443,38 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona

(40 mg) preparada no exemplo 79d foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-isopropil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (12 mg, 30%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-isopropil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (12 mg, 30%).

EXEMPLO 80a

Preparação do intermediário 1-(1-metileno-propil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

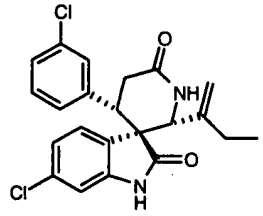


M. W. 197,36 $C_{10}H_{19}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, etilacroleína (2,1 g, 22 mmol) (TCI-US) foi usada como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (3,2 g, 20 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 8 ml, 20 mmol), cloreto de trimetilsilila (2,2 g, 20 mmol), trietilamina (2,9 g, 27 mmol) e cloreto de acetila (2 g, 27 mmol) para dar 1-(1-metileno-propil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 80b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 415,32 $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2$

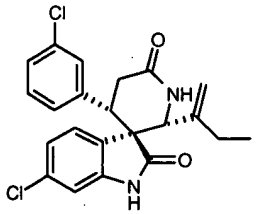
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,42 g, 1,1 mmol) foi reagido com 1-(1-metileno-propil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (3,2 g,

16,2 mmol) preparado no exemplo 80a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,31 g, 67%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 415,0975. Encontrado: 415,0975

EXEMPLO 80c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



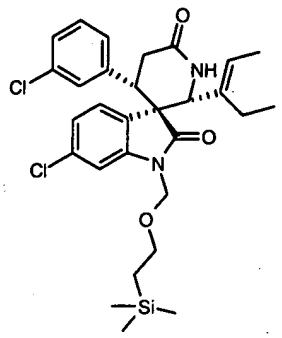
M. W. 415,32 $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (150 mg) preparado no exemplo 80b foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (63 mg, 42%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (60 mg, 40%).

^1H RMN (300 M Hz, DMSO-d_6): δ = 0,68 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,35-1,51 (m, 1 H), 1,72-1,85 (m, 1 H), 2,56 (dd, J = 6,0, 18,3 Hz, 1 H), 2,90 (dd, J = 12,3, 18,3 Hz, 1 H), 3,77 (dd, J = 6,0, 12,3 Hz, 1 H), 4,53 (s, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 6,61 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 6 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 7,04-7,13 (m, 2 H), 7,18(br d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 10,45 (s, 1 H) ppm.

EXEMPLO 81a

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-etil-propenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico

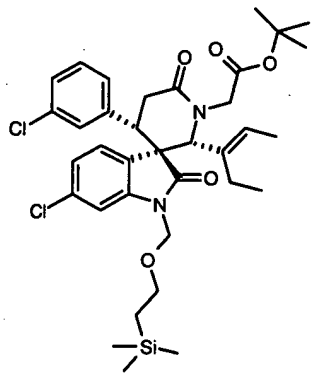


M. W. 559,61 $C_{29}H_{36}Cl_2N_2O_3Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 55b, E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona (5,4 g, 12,8 mmol) preparada no exemplo 55a foi reagida com 1-(1-etil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (20 g, 95 mmol) preparado no exemplo 66a em tolueno (200 ml) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-etil-propenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico como uma goma branca (Rendimento 6,1 g, 85%).

EXEMPLO 81b

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-1'-[(*terc*-butoxicarbonil) metil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico



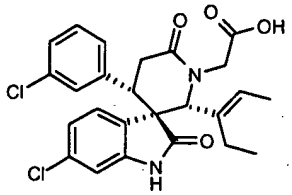
M. W. 673,76 $C_{35}H_{46}Cl_2N_2O_5Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 55c, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-etil-propenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (1,6 g, 2,8 mmol) preparado no exemplo 81a foi reagido com éster de terc-butila de ácido bromo-acético e carbonato de césio em N,N-dimetilformamida para dar

(2'R, 3R, 4'S)-1'-[(*terc*-butoxicarbonil) metil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico como uma espuma branca (Rendimento 0,7 g, 37%).

EXEMPLO 81c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-hidroxicarbonilmetil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



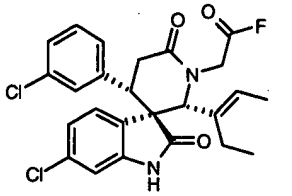
M. W. 487,39 $C_{25}H_{24}Cl_2N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 55d, (2'R, 3R, 4'S)-1'-[(*terc*-butoxicarbonil) metil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (0,6 g, 0,89 mmol) preparado no exemplo 81b foi reagido para formar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-hidroxicarbonilmetil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,35 g, 80%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{24}Cl_2N_2O_4$ +H $[(M+H)^+]$: 487,1186. Encontrado: 487,1186.

EXEMPLO 82a

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-etil-propenil)-1'-fluorocarbonilmetil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



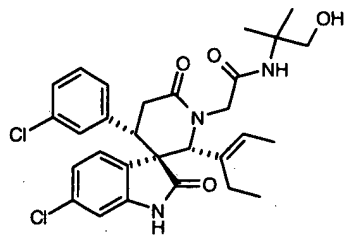
M. W. 489,38 $C_{25}H_{23}Cl_2FN_2O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 34a, (2'R, 3R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1-hidroxicarbonil-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,16 g, 0,33

mmol) preparada no exemplo 81c foi reagida com fluoreto cianúrico (0,044 ml, 1,64 mmol) (Alfa) e piridina (0,13 g, 1,64 mmol) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-fluorocarbonilmetila - espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (rendimento: 0,12 g, 75%).

EXEMPLO 82b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



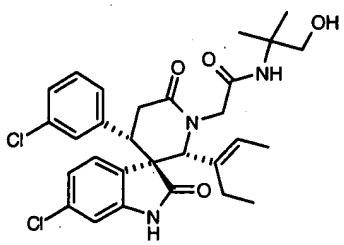
M. W. 558,51 $C_{29}H_{33}Cl_2N_3O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 34b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-etil-propenil)-1'-fluorocarbonilmetila - espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,12 g, 0,24 mmol) preparada no exemplo 82a foi reagida com 2-amino-2-metil-propan-1-ol (73 mg, 0,82 mmol), N-metilmorfolina (0,2 g, 1,98 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (2 mg, 0,016 mmol) em tetraidrofurano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (Rendimento 92 mg, 67%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{29}H_{33}Cl_2N_3O_4$ +H $[(M+H)^+]$: 558,1921. Encontrado: 558,1921

EXEMPLO 82c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S) -6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

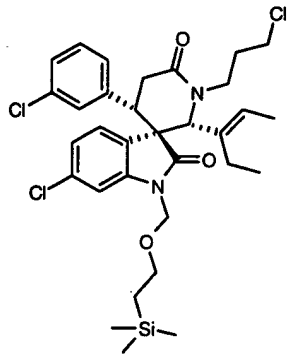


M. W. 558,51 $C_{29}H_{33}Cl_2N_3O_4$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S) -6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil) aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (50 mg) preparada no exemplo 82b foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 21 mg, 42%) e (2'S, 3S, 4'R) -6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 19 mg, 38%).

EXEMPLO 83a

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(3-cloro-propil)-2'-(1-etil-propenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico



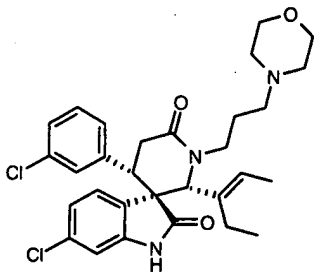
M. W. 636,14 $C_{32}H_{41}Cl_3N_2O_3Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 24c, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-etil-propenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (2,4 g, 4,3 mmol) preparado no exemplo 81a foi reagido com LiH (1 g, 125 mmol) e 1-cloro-3-iodo-propano (8 g, 39 mmol) em N,N-dimetil-formamida (40 ml) para

dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-1'-(3-cloro-propil)-2'-(1-etil-propenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico como uma forma branca (Rendimento: 0,61 g, 22%).

EXEMPLO 83b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



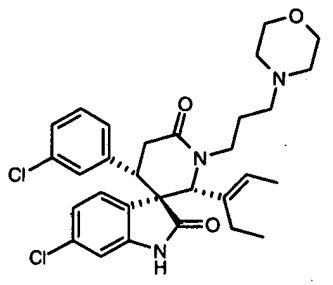
M. W. 556,54 $C_{30}H_{35}Cl_2N_3O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 60b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-1'-(3-cloro-propil)-2'-(1-etil-propenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico preparado no exemplo 83a (0,3 g, 0,47 mmol) foi reagido com morfolina (12 ml), ácido trifluroacético (5 ml) e depois N,N-diisopropiletilamina (2 ml) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,15 g, 57%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{30}H_{35}Cl_2N_3O_3$ + H $[(M+H)^+]$: 556,2128. Encontrado: 556,2123.

EXEMPLO 83c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

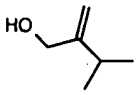


M. W. 556,54 $C_{30}H_{35}Cl_2N_3O_3$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (150 mg) preparada no exemplo 83b foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 61 mg, 41%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 63 mg, 42%).

EXEMPLO 84a

Preparação do intermediário 3-metil-2-metileno-butan-1-ol

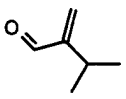


M. W. 100,16 $C_6H_{12}O$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 79a, cloreto de magnésio de isopropila (2M em éter, 300 ml, 0,6 mol) foi reagido com álcool propargílico (11,2 g, 0,2 mol, Aldrich) e CuI (32 g, 0,2mol) para dar 3-metil-2-metileno-butan-1-ol como um óleo incolor (Rendimento, 2,4 g, 12%)

EXEMPLO 84b

Preparação do intermediário 3-metil-2-metileno-butiraldeído

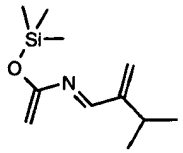


M. W. 98,15 $C_6H_{10}O$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 79b, 3-metil-2-metileno-butan-1-ol (2,4 g, 24 mmol) preparado no exemplo 84a foi oxidado para dar 3-metil-2-metileno-butiraldeído como um óleo amarelo (Rendimento: 1,6 g, 68%)

EXEMPLO 84c

Preparação do intermediário 1-(2-metil-1-metileno-propil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

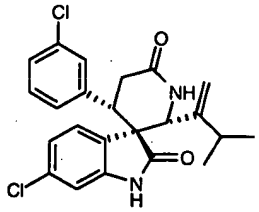


M. W. 211,38 $C_{11}H_{21}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 3-metil-2-metileno-butiraldeído preparado no exemplo 84b (1,3 g, 13 mmol) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,36 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,02 g, 13 mmol) para dar 1-(2-metil-1-metileno-propil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 84d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metil-1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



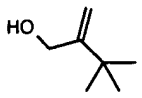
M. W. 429,35 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,41 g, 1,1 mmol) foi reagido com 1-(2-metil-1-metileno-propil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,1 g, 10 mmol) preparado no exemplo 84c em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2- metil-1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (0,13 g, 28%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 429,1131. Encontrado: 429,1133

EXEMPLO 85a

Preparação do intermediário 3,3-Dimetil-2-metileno-butan-1-ol

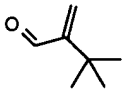


M. W. 114,19 $C_7H_{14}O$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 79a, cloreto de magnésio de terc-butila (2 M em éter, 300 ml, 0,6 mol) foi reagido com álcool propargílico (11,2 g, 0,2 mol, Aldrich) e CuI (32 g, 0,2mol) para dar 3,3-dimetil-2-metileno-butan-1-ol como um óleo amarelo pálido (Rendimento, 12,3 g, 54%)

EXEMPLO 85b

Preparação do intermediário 3,3-Dimetil-2-metileno-butiraldeído

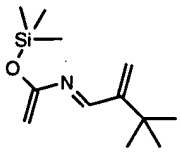


M. W. 112,17 $C_7H_{12}O$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 79b, 3,3-dimetil-2-metileno-butan-1-ol (12,3 g, 0,11 mol) preparado no exemplo 85a foi oxidado para dar 3,3-dimetil-2-metileno-butiraldeído como um óleo amarelo (Rendimento: 8,3 g, 67%)

EXEMPLO 85c

Preparação do intermediário 1-(2, 2-dimetil-1-metileno-propil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno.

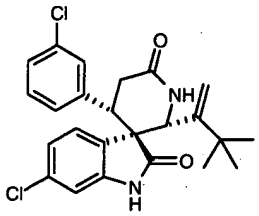


M. W. 225,41 $C_{12}H_{23}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 3,3-dimetil-2-metileno-butiraldeído preparado no exemplo 85 b (2,2 g, 20 mmol) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (3,2 g, 20 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 8 ml, 20 mmol), cloreto de trimetilsilila (2,2 g, 20 mmol), trietilamina (2,7 g, 27 mmol) e cloreto de acetila (2 g, 27 mmol) para dar 1-(2, 2-dimetil-1-metileno-propil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 85d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,2-dimetil-1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



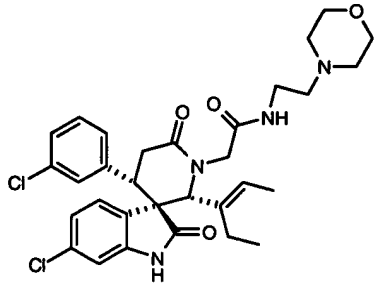
M. W. 443,38 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,41 g, 1,1 mmol) foi reagido com 1-(2, 2-dimetil-1-metileno-propil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (3,4 g, 15 mmol) preparado no exemplo 85c em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,2-dimetil-1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (0,27 g, 55%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 443,1288. Encontrado: 443,1288

EXEMPLO 86

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-[(2-morfolin-4-il-etil)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 599,56 $C_{31}H_{36}Cl_2N_4O_4$

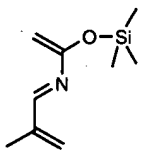
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 34b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-(1-etil-propenil)

espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,12 g, 0,24 mmol) preparada no exemplo 83a foi reagido com 4-(2-aminoetil)morfolina (85 mg, 0,66 mmol) (Aldrich), N-metilmorfolina (0,1 g, 0,98 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (2 mg, 0,015 mmol) em tetraidrofurano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-[(2-morfolin-4-il-etil)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (Rendimento 31 mg, 22%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{31}H_{36}Cl_2N_4O_4$ + H [$(M+H)^+$]: 599,2187. Encontrado: 599,2185

EXEMPLO 87a

Preparação do intermediário 1-isopropenil-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

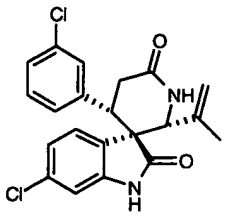


M. W. 183,33 $C_9H_{17}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-metacroleína (2 g, 20 mmol) (Acros) foi usada como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (3,2 g, 20 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 8 ml, 20 mmol), cloreto de trimetilsilila (2,2 g, 20 mmol), trietilamina (2,7 g, 27 mmol) e cloreto de acetila (2,0 g, 27 mmol) para dar 1-isopropenil-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 87b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 401,30 $C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_2$

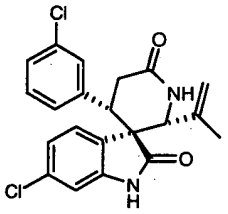
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b,

éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,41 g, 1,1 mmol) foi reagido com 1-isopropenil-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (3,4 g, 18 mmol) preparado no exemplo 87a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (20 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,27 g, 61%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 401,0818. Encontrado: 401,0818

EXEMPLO 87c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



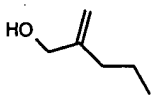
M. W. 401,30 $C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (80 mg) preparada no exemplo 87b foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (28 mg, 35%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (26 mg, 33%).

^{1}H RMN (300 M Hz, DMSO-d_6): δ = 1,24 (s, 3 H), 2,55 (dd, J = 6,0, 18,0 Hz, 1 H), 2,89 (dd, J = 13,2, 18,0 Hz, 1 H), 3,75 (dd, J = 6,0, 13,2 Hz, 1 H), 4,49 (s, 1 H), 4,71 (s, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 6,60-6,63 (m, 2 H), 6,74 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,04-7,12 (m, 2 H), 7,17 (br d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H) ppm.

EXEMPLO 88a

Preparação do intermediário 2-Metileno-pentan-1-ol

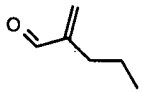


M. W. 100,16 $C_6H_{12}O$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 79a, cloreto de propilmagnésio (2 M em éter, 375 ml, 0,75 mol) foi reagido com álcool propargílico (14 g, 0,25 mol) e CuI (40g, 0,25mol) para dar 2-metileno-pentan-1-ol como um óleo incolor (Rendimento, 16,9 g, 67%)

EXEMPLO 88b

Preparação do intermediário 2-Metileno-pentanal

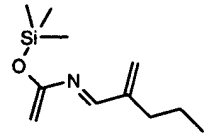


M. W. 98,15 $C_6H_{10}O$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 79b, 2-metileno-pentan-1-ol (16,5 g, 0,165 mol) preparado no exemplo 88a foi oxidado para dar 2-metileno-pentanal como um óleo amarelo (Rendimento: 6,7 g, 41%)

EXEMPLO 88c

Preparação do intermediário 1-(1-metileno-butil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



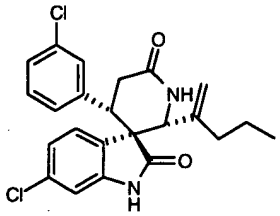
M. W. 211,38 $C_{11}H_{21}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-metileno-pentanal preparado no exemplo 88b (2,1 g, 21 mmol) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (3,2 g, 20 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 8 ml, 20 mmol), cloreto de trimetilsilila (2,2 g, 20 mmol), trietilamina (2,7 g, 27 mmol) e cloreto de acetila (2 g, 27 mmol) para dar 1-(1-metileno-butil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 88d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-

metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



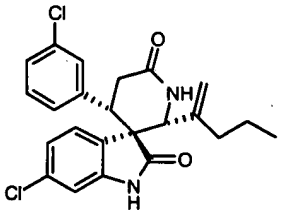
M. W. 429,35 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,45 g, xx mmol) foi reagido com 1-(1-metileno-butil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (0,45 g, 1,1mmol) preparado no exemplo 88c em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (0,34 g, 72%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 429,1131. Encontrado: 429,1131

EXEMPLO 88e

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

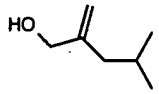


M. W. 429,35 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (90 mg) preparada no exemplo 88d foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (32 mg, 36%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (30 mg, 33%).

EXEMPLO 89a

Preparação do intermediário 4-metil-2-metileno-pentan-1-ol

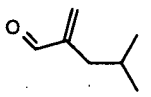


M. W. 114,19 $C_7H_{14}O$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 79a, cloreto de magnésio de isobutila (2 M em éter, 375 ml, 0,75 mol) foi reagido com álcool propargílico (14 g, 0,25 mol) e CuI (40g, 0,25mol) para dar 4-metil-2-metileno-pentan-1-ol como um óleo incolor (Rendimento, 27 g, 95%)

EXEMPLO 89b

Preparação do intermediário 4-metil-2-metileno-pentanal

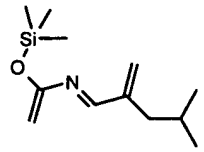


M. W. 112,17 $C_7H_{12}O$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 79b, 4-metil-2-metileno-pentan-1-ol preparado no exemplo 89a foi oxidado para dar 4-metil-2-metileno-pentanal como um óleo amarelo (Rendimento: 21 g, 77%)

EXEMPLO 89c

Preparação do intermediário 1-(3-metil-1-metileno-butil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

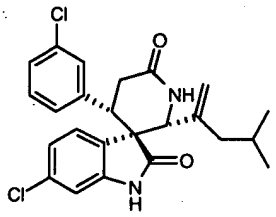


M. W. 225,41 $C_{12}H_{23}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 4-metil-2-metileno-pentanal preparado no exemplo 89b (11 g, 100 mmol) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (16 g, 100 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 40 ml, 100 mmol), cloreto de trimetilsilila (11 g, 100 mmol), trietilamina (13,6 g, 14 mmol) e cloreto de acetila (10,2 g, 14 mmol) para dar 1-(3-metil-1-metileno-butil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 89d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metil-1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



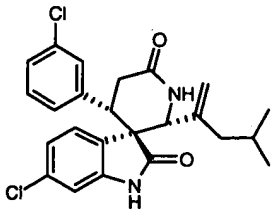
M. W. 443,38 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (2 g, 5 mmol) foi reagido com 1-(3-metil-1-metileno-butil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (21 g, 93 mmol) preparado no exemplo 89c em tolueno e depois ácido trifluoroacético (20 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metil-1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (1,3 g, 59%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 443,1288. Encontrado: 443,1285

EXEMPLO 89e

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metil-1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



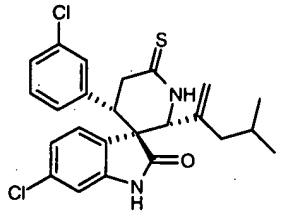
M. W. 443,38 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metil-1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (300 mg) preparada no exemplo 89d foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metil-1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (130 mg, 43%) e (2'S, 3S,

4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (130 mg, 43%).

EXEMPLO 90

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-butil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica.



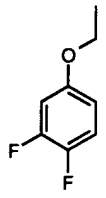
M. W. 459,44 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2OS$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 30, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (1,4 g, 3,1 mmol) preparada no exemplo 89d foi reagida com 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano 2,4-dissulfeto (1,7 g, 4,25 mmol) em tolueno para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-butil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica como um sólido branco-sujo (Rendimento 1,2 g, 84%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{24}Cl_2N_2OS$ +H [$(M+H)^+$]: 459,1059. Encontrado: 459,1055.

EXEMPLO 91a

Preparação do intermediário 4-Etóxi-1,2-difluoro-benzeno

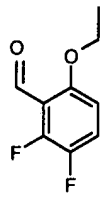


M. W. 158,15 $C_8H_8F_2O$

A uma solução de 3,4-difluoro-fenol (10 g, 77 mmol) em N,N-dimetilformamida (50 ml) foi adicionado carbonato de potássio (20 g, 145 mmo) e iodoetano (50 g, 320 mmol, Aldrich). A mistura de reação foi aquecida a refluxo durante 48 h. O bruto foi esfriado para temperatura ambiente e filtrado através de um bloco curto de celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:Hexanos= 1:8) para dar 4-etóxi-1,2-difluoro-benzeno como óleo incolor (Rendimento 11 g, 90%).

EXEMPLO 91b

Preparação de intermediário 6-Etóxi-2,3-difluoro-benzaldeído

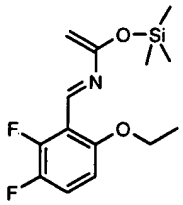


M. W. 186,16 C_9H8F_2O2

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 52a, 4-etóxi-1,2-difluoro-benzeno (10 g, 63 mmol) preparado no exemplo 91a foi reagido com diisopropilamina de lítio (39 ml, 1,8 M em THF, 70 mmol), N,N-dimetilformamida (5,88 ml, 76 mmol) e extinguido com ácido acético (15,2 g, 253 mmol) em tetraidrofurano para dar 6-etóxi-2,3-difluoro-benzaldeído como um sólido branco-sujo (Rendimento: 8,9 g, 76%).

EXEMPLO 91c

Preparação do intermediário 1-(4-etóxi-1,2-difluoro-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

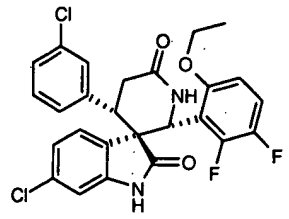


M. W. 299,40 $C_{14}H_{19}F_2NO_2Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 6-etóxi-2,3-difluoro-benzaldeído (1,9 g, 11 mmol) preparado no exemplo 91b foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(4-etóxi-1,2-difluoro-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como óleo amarelo e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 91d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(4-etóxi-1,2-difluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



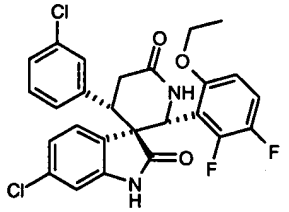
M. W. 517,36 $C_{26}H_{20}Cl_2F_2N_2O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,6 g, 1,5 mmol) foi reagido com 1-(4-etóxi-1,2-difluoro-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2,3 g, 7,6 mmol) preparado no exemplo 91c em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(4-etóxi-1,2-difluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,39 g, 50%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{26}H_{20}Cl_2F_2N_2O_3$ + H [$(M+H)^+$]: 517,0892. Encontrado: 517,0889.

EXEMPLO 91e

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(4-etóxi-1,2-difluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

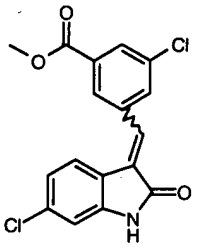


M. W. 517,36 $C_{26}H_{20}Cl_2F_2N_2O_3$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(4-etóxi-1,2-difluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona (98 mg) preparado no exemplo 91d foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(4-etóxi-1,2-difluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (36 mg, 36%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(4-etóxi-1,2-difluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (33 mg, 33%).

EXEMPLO 92a

Preparação do intermediário éster de metila de ácido E/Z-3-Cloro-5-(6-cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-benzóico



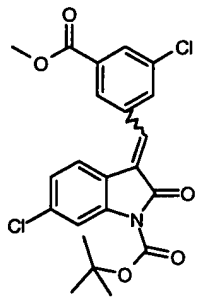
M. W. 348,19 $C_{17}H_{11}Cl_2NO_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1a, 6-clorooxindol (3,2 g, 18 mmol) foi reagido com éster de metila de ácido 3-cloro-5-formil-benzóico (3,92 g, 18 mmol) e pirrolidina (1,3 g, 18 mmol) em metanol para dar uma mistura de éster de metila de ácido E- e Z-3-Cloro-5-(6-cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-benzóico como um sólido amarelo (Rendimento: 6,1 g, 97%).

Éster de metila de ácido 3-cloro-5-formil-benzóico foi preparado usando 5-cloroisoftalato de dimetila (Matriz.) como o material de partida de acordo com o procedimento descrito por Mitchelotti et al. em US5254584

EXEMPLO 92b

Preparação do intermediário éster de terc-butila de ácido E/Z-6-Cloro-3-(3-cloro-5-metoxicarbonil-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico



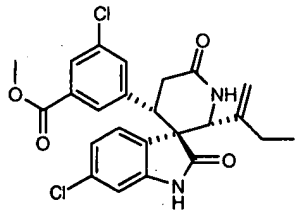
M. W. 448,31 $C_{22}H_{19}Cl_2NO_5$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 24a, éster de metila de ácido E/Z-3-Cloro-5-(6-cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-benzóico (3 g, 8,6 mmol) foi reagido com di-*terc*-butil-dicarbonato (1,9 g, 8,6 mmol) (Aldrich), trietilamina (0,87 g, 8,6 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (5 mg) em diclorometano (100 ml) para dar éster de

terc-butila de ácido E/Z-6-Cloro-3-(3-cloro-5-metoxicarbonil-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico como um sólido amarelo (Rendimento: 3,7 g, 96%).

EXEMPLO 92c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-metoxicarbonil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



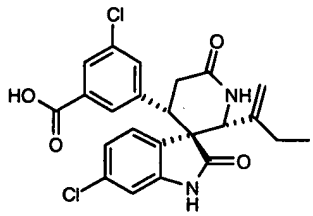
M. W. 473,36 $C_{24}H_{22}Cl_2N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-Cloro-3-(3-cloro-5-metoxicarbonil-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 92b (2,4 g, 5,3 mmol) foi reagido com 1-(1-metileno-propil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (13 g, 66 mmol) preparado no exemplo 80a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (20 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-metoxicarbonil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (1,6 g, 64%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{22}Cl_2N_2O_4$ + H $[(M+H)^+]$: 473,1030. Encontrado: 473,1031.

EXEMPLO 93

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-hidroxicarbonil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



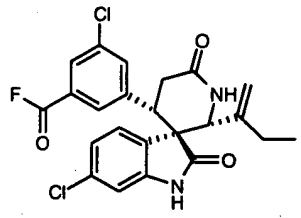
M. W. 459,33 $C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_4$

A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro 5-metoxicarbonil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (1,6 g, 33 mmol) preparada no exemplo 92c na mistura de tetraidrofurano (60 ml) e metanol (30 ml) foi adicionada solução de hidróxido de sódio (1N, 30 ml). Após a mistura de reação ter sido agitada em temperatura ambiente durante 2 h, o bruto foi concentrado. O resíduo foi neutralizado "pH" ~4 com a solução diluta de cloridrato, depois extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$, concentrada para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-hidroxicarbonil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 1,5 g, 99%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_4$+ H [$(M+H)^+$]: 459,0873. Encontrado: 459,0873.

EXEMPLO 94a

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluorocarbonil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



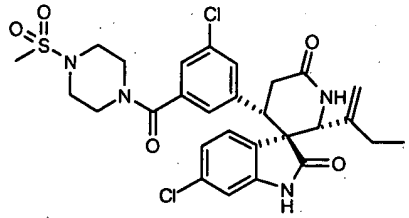
M. W. 461,32 $C_{23}H_{19}Cl_2FN_2O_3$

À solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-hidroxicarbonil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,2 g, 0,43 mmol) preparada no exemplo 93 em diclorometano (20 ml) a 0ºC foram adicionados fluoreto cianúrico (48 mg, 0,35 mmol) (Alfa) e piridina (37 mg, 0,48 mmol). Após a mistura ter sido agitada a 0ºC por 2 h, a mistura foi dividida entre H_2O e diclorometano. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com diclorometano. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas em $MgSO_4$, concentradas para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluorocarbonil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como uma goma amare-

la e usada para a próxima etapa sem outra purificação (Rendimento: 0,2 g, 100%).

EXEMPLO 94b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4' - [3-cloro-5-(4-metanossulfonil-piperazino-1-carbonil)-fenil]-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



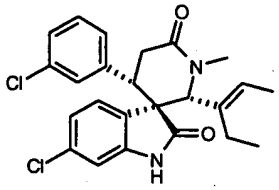
M. W. 605,55 $C_{28}H_{30}Cl_2N_4O_5S$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 34b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluorocarbonil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,16 g, 36 mmol) preparada no exemplo 94a foi reagida com N-metilsulfonilpiperazina (59 mg, 36 mmol), N-metilmorfolina (0,1 g, 0,99 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (1 mg, 0,008 mmol) em tetraidrofurano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4' - [3-cloro-5-(4-metanossulfonil-piperazine-1-carbonil)-fenil]-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (Rendimento 0,2 g, 92%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{28}H_{30}Cl_2N_4O_5S$ + H [$(M+H)^+$]: 619,1543. Encontrado: 619,1544.

EXEMPLO 95a

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 443,38 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$

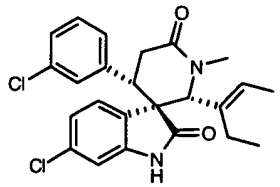
De uma maneira similar aos métodos descritos no exemplo 56a, 56b, 56c, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-etil-propenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (1 g,

1,8 mmol) preparado no exemplo 81a foi reagido para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento, 0,50 g, 65%)

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$ +H [$(M+H)^+$]: 443,1288. Encontrado: 443,1288.

EXEMPLO 95b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral

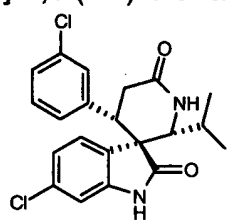


M. W. 443,38 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica (85 mg) foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 33 mg, 39%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral (Rendimento: 26 mg, 31%).

EXEMPLO 96a

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 403,31 $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2$

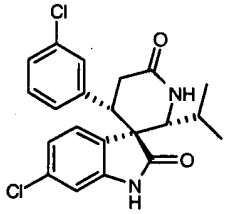
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 72a, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,1 g, 0,25 mmol) preparada no e-

xemplo 87b foi hidrogenada para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 61 mg, 60%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2$+H $[(M+H)^+]$: 403,0975 Encontrado: 403,0976.

EXEMPLO 96b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

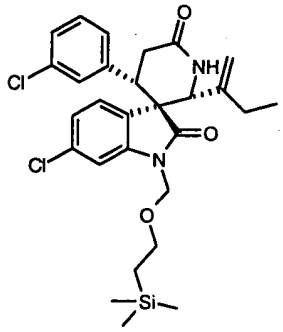


M. W. 403,31 $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (50 mg) foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 15 mg, 30%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral (Rendimento: 14 mg, 28%).

EXEMPLO 97a

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-metileno-propil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilanol racêmica



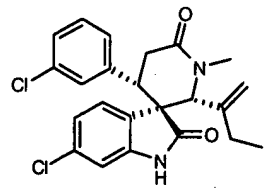
M. W. 545,59 $C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_3Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 55b,

E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona (3 g, 7,1 mmol) preparada no exemplo 55a foi reagida com 1-(1-metileno-propil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (19 g, 96 mmol) preparada no exemplo 80a em tolueno (200 ml) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metileno-propil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico como uma espuma branca (Rendimento 3,5 g, 90%).

EXEMPLO 97b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica



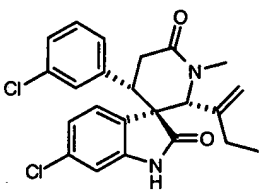
M. W. 429,35 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar aos métodos descritos no exemplo 56a, 56b, 56c, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metileno-propil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (0,6 g, 1,1 mmol) preparado no exemplo 97a foi reagido para formar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento, 0,16 g, 35%)

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$ +H $[(M+H)^+]$: 429,1131. Encontrado: 429,1131.

EXEMPLO 97c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral

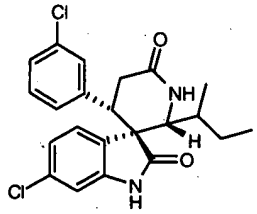


M. W. 429,35 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica (160 mg) foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 80 mg, 50%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral (Rendimento: 80 mg, 50%).

EXEMPLO 98

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-2'-sec-Butil-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



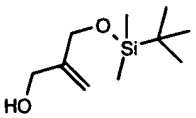
M. W. 417,34 $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 72a, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona (0,38 g, 0,91 mmol) preparado no exemplo 80b foi hidrogenado para dar (2'R, 3R, 4'S)-2'-sec-butil-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,25 g, 66%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2$+H $[(M+H)^+]$: 417,1131 Encontrado: 417,1134

EXEMPLO 99a

Preparação do intermediário 2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-prop-2-en-1-ol



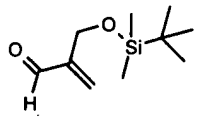
M. W. 202,37 $C_{10}H_{22}O_2Si$

A uma solução de 2-metileno-propano-1,3-diol (5,3 g, 60,15

mmol) (Aldrich) em tetraidrofurano (100 ml) foi adicionado hidreto de sódio (3,61 g, 90,3 mmo). Após a mistura de reação ter sido agitada em temperatura ambiente durante 20 min, terc-butildimetilclorosilano (10,89 g, 72,2 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h, depois vertida em água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas para dar 2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-prop-2-en-1-ol como óleo incolor (Rendimento 12,0 g, 99%).

EXEMPLO 99b

Preparação do intermediário 2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-propenal

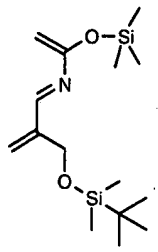


M. W. 200,36 $C_{10}H_{20}O_2Si$

2-(Terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-prop-2-en-1-ol (6 g, 29,7 mmol) preparado no exemplo 99a foi dissolvido em diclorometano (296 ml) contendo tanto peneiras moleculares (4 A) (Aldrich) como óxido de morfolina de N-metila (5,2 g, 44,47 mmol). Após agitar a mistura por 1 h, (Tetra-n-butil amônio por-rutenato) (0,47 g, 1,48 mmol) (Aldrich) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Depois outra batelada de (Tetra-n-butil amônio por-rutenato) (0,23 g, 0,74 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante mais 1 h. A mistura de reação foi diluída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com solução de $Na_2S_2O_3$, salmoura e solução saturada de sulfato de cobre (II), depois secada em $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado com cromatografia para dar 2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-propenal como óleo incolor (Rendimento 1,3 g, 22%).

EXEMPLO 99c

Preparação do intermediário 1-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-vinil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

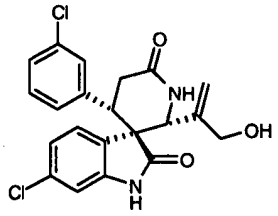


M. W. 313,59 $C_{15}H_{31}NO_2Si_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-propenal (1,05 g, 5,25 mmol) preparado no exemplo 99b foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,09 ml, 5,25 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 2,1 ml, 5,25 mmol), cloreto de trimetilsilila (0,67 ml, 5,25 mmol), trietilamina (0,95 ml, 6,8 mmol) e cloreto de acetila (0,48 ml, 6,8 mmol) para dar 1-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-vinil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 99d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-hidroximetil-vinil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



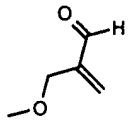
M. W. 417,34 $C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,2 g, 0,51 mmol) foi reagido com 1-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-vinil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 99c em tolueno e depois ácido trifluoroacético (20 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-hidroximetil-vinil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido amarelo.

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_3$ + H $[(M+H)^+]$: 417,0767 Encontrado: 417,0767.

EXEMPLO 100a

Preparação do intermediário 2-metoximetil-propenal

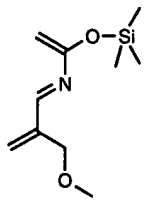


M. W. 100,12 $C_5H_8O_2$

Uma mistura agitada de acroleína (22,4 g, 0,4 mol) (Aldrich), metanol (62 g, 1,82 mol), trietanolamina (1,5 g, 0,01 mol) e 85% de ácido fosfórico (1,14 g, 0,0098 mol) em água foi aquecida a refluxo em temperatura durante a noite, depois esfriada para temperatura ambiente e filtrada. O filtrado é diluído com água e depois tratado com uma solução a 37% de formaldeído (32,4 g, 0,4 mol) (Aldrich), ácido sulfúrico concentrado (2,32 g, 0,02 mol) e dibutilamina (5,4 g, 0,04 mol) (Aldrich). A mistura bruta foi aquecida a refluxo em temperatura durante 4 h, esfriada para temperatura ambiente e extraída com diclorometano. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia (hexanos) para dar 2-metoximetil-propenal como óleo incolor (Rendimento 2,8 g, 7,0%).

EXEMPLO 100b

Preparação do intermediário 1-(1-metoximetil-vinil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



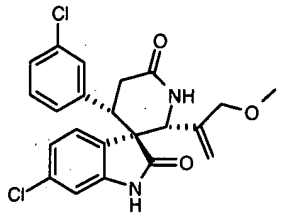
M. W. 213,75 $C_{10}H_{19}NO_2Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-metoximetil-propenal (1,35 ml, 10,5 mmol) preparado no exemplo 100a foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 ml, 10,5 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4,2 ml, 10,5 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,33 ml, 10,5 mmol), trietilamina (1,9 ml, 13,6 mmol) e cloreto de acetila (0,97 ml, 13,6 mmol) para dar 1-(1-metoximetil-vinil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma

amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 100c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metoximetil-vinil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



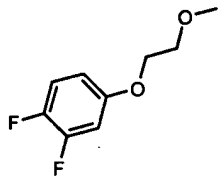
M. W. 431,32 $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,4 g, 1,02 mmol) foi reagido com 1-(1-metoximetil-vinil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 158b em tolueno e depois ácido trifluoroacético (20 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metoximetil-vinil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento: 0,12 g, 27,2%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_3$ + H $[(M+H)^+]$: 431,0924 Encontrado: 431,0928.

EXEMPLO 101a

Preparação do intermediário 1,2-difluoro-4-(2-metóxi-etóxi)-benzeno



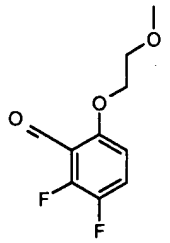
M. W. 188,18 $C_9H_{10}F_2O_2$

A uma solução de 3,4-difluoro-fenol (10 g, 76,9 mmol) (Aldrich) em N,N-dimetilformamida (100 ml) foram adicionados hidreto de sódio (4,6 g, 115 mmo) e 1-bromo-2-metóxi-etano (12,8 g, 92,2 mmol) (Aldrich). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, depois aquecida para a 80ºC por 16 h. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente e vertida em água, extraída com acetato de etila. As camadas orgâni-

cas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia (EtOAc:Hexano = 1:10) para dar 1,2-difluoro-4-(2-metóxi-etóxi)-benzeno como óleo incolor (Rendimento 6,3 g, 44%).

EXEMPLO 101b

Preparação do intermediário 2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-benzaldeído

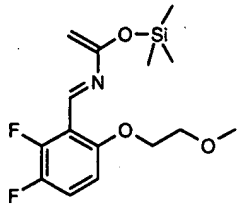


M. W. 216,19 $C_{10}H_{10}F_2O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 52a, 1,2-difluoro-4-(2-metóxi-etóxi)-benzeno (6,3 g, 33,4 mmol) preparado no exemplo 101a foi reagido com diisopropil amina de lítio (20,1 ml, 2,0 M em THF, 40,1 mmol), N,N-dimetil-formamida (3,11 ml, 40,1 mmol) e extinguido com ácido acético (8,1 g, 134 mmol) e água (41,2 ml) em tetraidrofurano para dar 2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-benzaldeído como óleo amarelo (Rendimento: 5,8 g, 80,6%).

EXEMPLO 101c

Preparação do intermediário 1-[2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



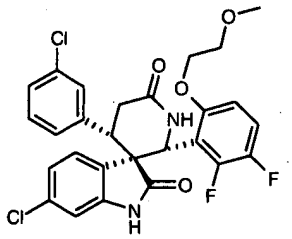
M. W. 329,42 $C_{15}H_{21}F_2NO_3Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-benzaldeído (2,23 g, 10,5 mmol) preparado no exemplo 101b foi reagido com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,7 g, 10,5 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4,2 ml, 10,5 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,33 g, 10,5 mmol), trietilamina (1,9 ml, 13 mmol) e cloreto de acetila (0,97, 13

mmol) para dar 1-[2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 101d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



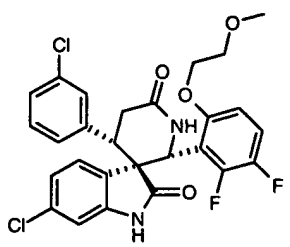
M. W. 547,39 $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,4 g, 1,02 mmol) foi reagido com 1-[2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 101c em tolueno e depois ácido trifluoroacético (8 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,12 g, 21,4%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_2O_4$ + H $[(M+H)^+]$: 547,0998 Encontrado: 547,0997.

EXEMPLO 101e

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

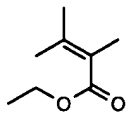


M. W. 483,37 $C_{26}H_{21}Cl_2FN_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (80 mg) preparada no exemplo 101d foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 35 mg, 43,7%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 33 mg, 41,2%).

EXEMPLO 102a

Preparação do intermediário éster de etila de ácido 2,3-dimetil-but-2-enóico

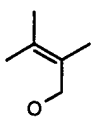


M. W. 142,20 $C_8H_{14}O_2$

Fosfonopropionato de trietila (23,8 g, 0,1 mol) (Aldrich) foi adicionado a gotas a uma solução agitada de hidreto de sódio (2,64 g, 0,11 mol) em dimetoxietano (100 ml) a 0ºC. Após agitar em temperatura ambiente durante 20 min, acetona (5,8 g, 0,1 mol) foi adicionada e a mistura de reação foi refluxada durante a noite. A dois mistura de fase foi esfriada, diluída com água e extraída com éter. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia (Hexano) para dar 2,3-dimetil-but-2-enóico éster de etila de ácido como óleo incolor (Rendimento 9,6 g, 67,7%).

EXEMPLO 102b

Preparação do intermediário 2,3-dimetil-but-2-en-1-ol



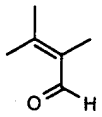
M. W. 100,16 $C_6H_{12}O$

A solução de éster de etila de ácido 2,3-dimetil-but-2-enóico (9,6 g, 67,7 mmol) em éter (100 ml) foi adicionada a uma solução agitada de LAH (1M em éter, 67 ml, 67,7 mmol) a gotas. Após agitar em temperatura ambi-

ente durante 30 min, a mistura de reação foi extinguida com solução saturada de NH_4Cl, extraída com éter. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secadas em $MgSO_4$ e filtradas. O solvente foi removido para dar 2,3-dimetil-but-2-en-1-ol como óleo incolor (Rendimento 4,4 g, 66%).

EXEMPLO 102c

Preparação do intermediário 2,3-dimetil-but-2-enal

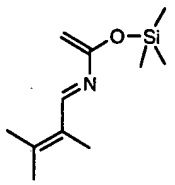


M. W. 98,15 $C_6H_{10}O$

A uma solução de cloreto de oxalila (6,13 g, 48,3 mmol) (Aldrich) em diclorometano (50 ml) a -78ºC foi adicionada solução de sulfóxido de dimetila (6,85 ml, 96,6 mmol) em diclorometano a gotas. Após 5 min, a solução de 2, 3-dimetil-but-2-en-1-ol (4,4 g, 43,9 mmol) preparada no exemplo 160b em diclorometano (10 ml) foi adicionada a gotas. A mistura de reação foi agitada a -78ºC por 15 min. Trietil amina (22 ml, 0,19 mol) foi adicionada e a mistura de reação foi lentamente aquecida para temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente durante 45 min. A água foi adicionada. As camadas orgânicas foram separadas, combinadas, lavadas com 10% de HCl, $NaHCO_3$ saturado, salmoura, secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas para dar 2,3-dimetil-but-2-enal como líquido de amarelo (Rendimento 4,0 g, 93%).

EXEMPLO 102d

Preparação do intermediário 1-(1,2-dimetil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



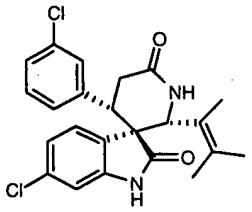
M. W. 211,38 $C_{11}H_{21}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2,3-dimetil-but-2-enal (1,03 g, 10,5 mmol) preparado no exemplo 102c foi usado

como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 ml, 10,5 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4,2 ml, 10,5 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,33 ml, 10,5 mmol), trietilamina (1,9 ml, 13,6 mmol) e cloreto de acetila (0,97 ml, 13,6 mmol) para dar 1-(1,2-dimetil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 102e

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1,2-dimetil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



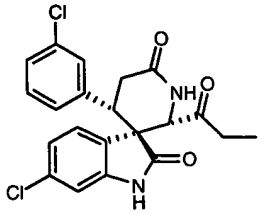
M. W. 429,35 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,4 g, 1,02 mmol) foi reagido com 1-(1,2-dimetil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 102d em tolueno e depois ácido trifluroacético (20 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1,2-dimetil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido amarelo.

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 429,1131 Encontrado: 429,1132.

EXEMPLO 103

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-propionil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



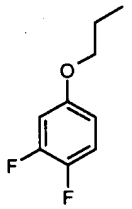
M. W. 417,30 $C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_3$

A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (300 mg, 0,72 mmol) preparada no exemplo 80b em metanol e diclorometano (1:1, 50 ml) a -78°C um fluxo de ozônio foi passado até a cor da solução ficasse azul. A mistura de reação foi desgasificada com nitrogênio, depois dissulfeto de metila (5 ml) foi adicionado. A reação foi lentamente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura foi concentrada, e o resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc: CH_2Cl_2= 1:1) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-propionil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 160 mg, 50%)

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_3$+H [$(M+H)^+$]: 417,0767. Encontrado: 417,0770.

EXEMPLO 104a

Preparação do intermediário 1,2-difluoro-4-propóxi-benzeno

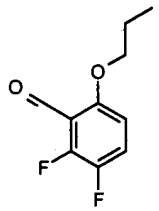


M. W. 172,18 $C_9H_{10}F_2O$

A uma solução de 3,4-difluoro-fenol (20 g, 154 mmol) em N,N-dimetilformamida (70 ml) foram adicionados carbonato de potássio (30 g, 217 mmo) e iodopropano (50 g, 293 mmol, Aldrich). A mistura de reação foi aquecida a refluxo durante 48 h. O bruto foi esfriado para temperatura ambiente e filtrado através de um bloco curto de celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:Hexanos= 1:8) para dar 1,2-difluoro-4-propóxi-benzeno como um óleo incolor (Rendimento 17 g, 100%).

EXEMPLO 104b

Preparação do intermediário 2,3-difluoro-6-propóxi-benzaldeído

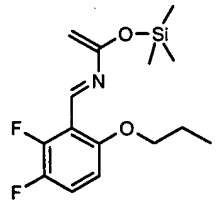


M. W. 200,19 $C_{10}H_{10}F_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 52a, 1,2-difluoro-4-propóxi-benzeno (17 g, 98,8 mmol) preparado no exemplo 104a foi reagido com diisopropil amina de lítio (59,2 ml, 2,0 M em THF, 0,118 mmol), N,N-dimetil-formamida (9,17 ml, 0,118 mol) e extinguido com ácido acético (23,7 g, 0,395 mol) e água (41,2 ml) em tetraidrofurano para dar 2,3-difluoro-6-propóxi-benzaldeído como um sólido amarelo (Rendimento: 8,2 g, 42%).

EXEMPLO 104c

Preparação do intermediário 1-(2,3-difluoro-6-propóxi-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

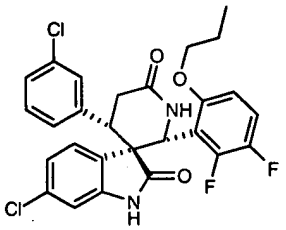


M. W. 313,42 $C_{15}H_{21}F_2NO_2Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2,3-difluoro-6-propóxi-benzaldeído (2,1 g, 10,5 mmol) preparado no exemplo 104b foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,7 g, 10,5 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4,2 ml, 10,5 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,33 g, 10,5 mmol), trietilamina (1,9 ml, 13 mmol) e cloreto de acetila (0,97, 13 mmol) para dar 1-(2,3-difluoro-6-propóxi-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 104d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-propóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



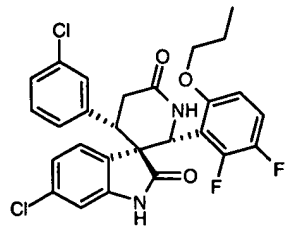
M. W. 531,39 $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,4 g, 1,02 mmol) foi reagido com 1-(2,3-difluoro-6-propóxi-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 104c em tolueno e depois ácido trifluoroacético (8 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-propóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como óleo amarelo.

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3$ + H $[(M+H)^+]$: 531,1049 Encontrado: 531,1049.

EXEMPLO 104e

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-propóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



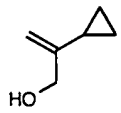
M. W. 531,39 $C_{27}H_{22}Cl_2F_2N_2O_3$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-propóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,67 g) preparada no exemplo 104d foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-propóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 135 mg, 20,1%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-propóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido

branco (Rendimento: 150 mg, 22,3%).

EXEMPLO 105a

Preparação do intermediário 2-ciclopropil-prop-2-en-1-ol

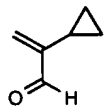


M. W. 98,15 $C_6H_{10}O$

A uma solução de álcool propargílico (4,2 g, 74,9 mmol) (Aldrich) e CuI (14,28 g, 74,9 mmol) (Aldrich) em éter a 0ºC foi adicionada solução de cloreto de ciclopropilmagnésio (0,5 M, 0,45 L, 0,225 mol) em tetraidrofurano a gotas. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 48 h. A mistura de reação foi extinguida com solução saturada de NH_4Cl, extraída com éter. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia (EtOAc:Hexano = 1:8) para dar 2-ciclopropil-prop-2-en-1-ol como óleo amarelo (Rendimento 5,9 g, 80,9%).

EXEMPLO 105b

Preparação do intermediário 2-ciclopropil-propenal

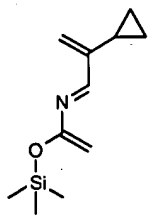


M. W. 96,13 C_6H_8O

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 102c, 2-ciclopropil-prop-2-en-1-ol (5,95 g, 60,7 mmol) preparado no exemplo 105a foi reagido com cloreto de oxalila (8,48 g, 60,7 mmol), sulfóxido de dimetila (9,47 ml, 133,5 mmol) e trietilamina (30,4 ml, 218 mmol) em diclorometano para dar 2-ciclopropil-propenal como óleo amarelo (Rendimento: 4,8 g, 34,5%).

EXEMPLO 105c

Preparação do intermediário 1-(1-ciclopropil-vinil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

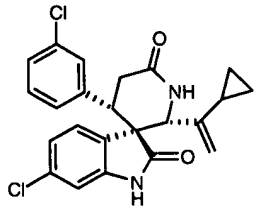


M. W. 209,37 $C_{11}H_{19}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-ciclopropil-propenal (1,0 g, 10,5 mmol) preparado no exemplo 105b foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 ml, 10,5 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4,2 ml, 10,5 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,33 ml, 10,5 mmol), trietilamina (1,9 ml, 13,6 mmol) e cloreto de acetila (0,97 ml, 13,6 mmol) para dar 1-(1-ciclopropil-vinil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 105d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-ciclopropil-vinil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



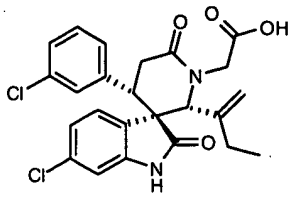
M. W. 427,33 $C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,35 g, 0,90 mmol) foi reagido com 1-(1-ciclopropil-vinil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 105c em tolueno e depois ácido trifluoroacético (20 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-ciclopropil-vinil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido amarelo.

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{20}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 427,0975 Encontrado: 427,0973.

EXEMPLO 106

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-hidroxicarbonilmetil-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



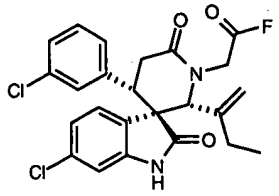
M. W. 473,36 $C_{24}H_{22}Cl_2N_2O_4$

De uma maneira similar aos métodos descritos no exemplo 81b, 81c, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metileno-propil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (7 g, 12,8 mmol) preparado no exemplo 97a foi reagido para formar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-hidroxicarbonilmetil-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (3,6 g, 59%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{22}Cl_2N_2O_4$ +H $[(M+H)^+]$: 473,1030 Encontrado: 473,1032.

EXEMPLO 107a

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica

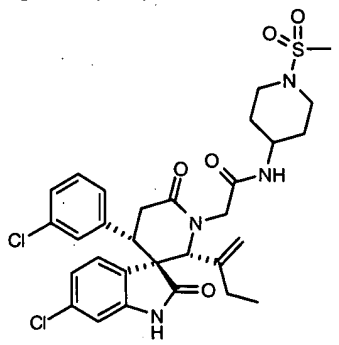


M. W. 475,35 $C_{24}H_{21}Cl_2FN_2O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 82a, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-hidroxicarbonilmetil-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (1,2 g, 2,5 mmol) preparada no exemplo 166 foi reagido para formar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (rendimento: 1,1 g, 92%).

EXEMPLO 107b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-[(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



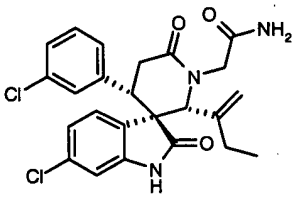
M. W. 633,60 $C_{30}H_{34}Cl_2N_4O_5S$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 34b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,1 g, 0,21 mmol) preparada no exemplo 107a foi reagida com sal de ácido trifluoroacético 1-metanossulfonil-piperidin-4-ilamina (0,2 g, 0,34 mmol), N-metilmorfolina (0,2 g, 2 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (1 mg) em tetraidrofurano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-[(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (Rendimento 58 mg, 44%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{30}H_{34}Cl_2N_4O_5S$ +H $[(M+H)^+]$: 633,1700. Encontrado: 633,1701.

EXEMPLO 108a

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-(aminocarbonil-metil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 472,38 $C_{24}H_{23}Cl_2N_3O_3$

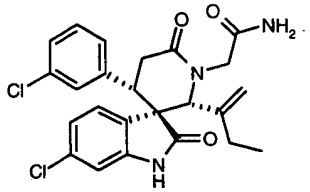
(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-(1-

metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,1 g, 0,21mmol) preparada no exemplo 107a foi agitada em uma solução de amônia metanólica (7N, 10 ml) em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc: MeOH= 10:1) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-[aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido amarelo (Rendimento 41 mg, 40%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{23}Cl_2N_3O_3$ +Na [$(M+Na)^+$]: 494,1008 Encontrado: 494,1008

EXEMPLO 108b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-(aminocarbonil-metil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral

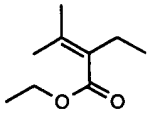


M. W. 472,38 $C_{24}H_{23}Cl_2N_3O_3$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-[aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (32 mg) foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-(aminocarbonil-metil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 9 mg, 28%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-(aminocarbonil-metil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral (Rendimento: 9 mg, 28%).

EXEMPLO 109a

Preparação do intermediário éster de etila de ácido 2-etil-3-metil-but-2-enóico

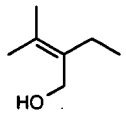


M. W. 156,23 $C_9H_{16}O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 102a, 2-fosfonobutirato de trietila (25,2 g, 0,1 mol) foi reagido com NaH (2,64 g, 0,11 mol), e depois acetona (5,8 g, 0,1 mol) em dimetoxietano para dar éster de etila de ácido 2-etil-3-metil-but-2-enóico como óleo incolor (Rendimento: 11,4 g, 73%).

EXEMPLO 109b

Preparação do intermediário 2-etil-3-metil-but-2-en-1-ol

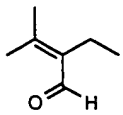


M. W. 114,19 $C_7H_{14}O$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 102b, éster de etila de ácido 2-etil-3-metil-but-2-enóico (11,4 g, 73 mmol) preparado no exemplo 109a foi reagido com LAH (1M em éter, 73 ml, 73 mmol) em éter dietílico para dar 2-etil-3-metil-but-2-en-1-ol como óleo incolor (Rendimento: 7,62 g, 91,5%).

EXEMPLO 109c

Preparação do intermediário 2-etil-3-metil-but-2-enal

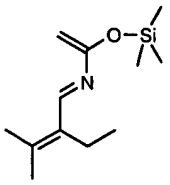


M. W. 112,17 $C_7H_{12}O$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 102c, 2-etil-3-metil-but-2-en-1-ol (7,62 g, 66,8 mmol) preparado no exemplo 109b foi reagido com cloreto de oxalila (9,3 g, 73,5 mmol), sulfóxido de dimetila (10,44 ml, 146,9 mmol) e trietilamina (33,4 ml, 240 mmol) em diclorometano para dar 2-etil-3-metil-but-2-enal como óleo amarelo (Rendimento: 7,5 g, 99%).

EXEMPLO 109d

Preparação do intermediário 1-(1-etil-2-metil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

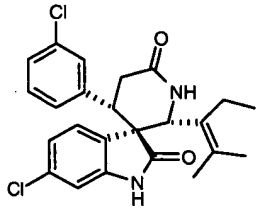


M. W. 225,41 $C_{12}H_{23}NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-etil-3-metil-but-2-enal (1,18 g, 10,5 mmol) preparado no exemplo 109c foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 ml, 10,5 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4,2 ml, 10,5 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,33 ml, 10,5 mmol), trietilamina (1,9 ml, 13,6 mmol) e cloreto de acetila (0,97 ml, 13,6 mmol) para dar 1-(1-etil-2-metil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 109e

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-2-metil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 443,38 $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$

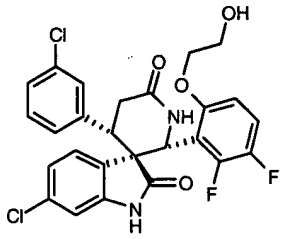
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,35 g, 0,89 mmol) foi reagido com 1-(1-etil-2-metil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 109d em tolueno e depois ácido trifluoroacético (20 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-2-metil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido amarelo.

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{24}Cl_2N_2O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 443,1288 Encontrado: 443,1287.

EXEMPLO 110a

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-

difluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



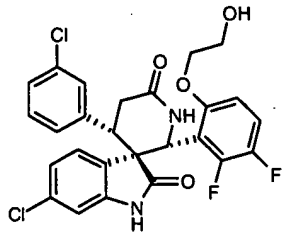
M. W. 533,36 $C_{26}H_{20}Cl_2F_2N_2O_4$

A uma suspensão de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,12 g, 0,22 mmol) preparada no exemplo 101d em diclorometano (5 ml) a -78ºC foi adicionado tribrometo de boro (1M, 2,19 ml, 2,19 mmol) a gotas. A reação foi aquecida gradualmente até temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Depois o bruto foi diluído com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada em $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado com cromatografia (EtOAc) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como sólido branco (Rendimento: 46 mg, 39,3%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{26}H_{20}Cl_2F_2N_2O_4$ + H [$(M+H)^+$]: 533,0841. Encontrado: 533,0842.

EXEMPLO 110b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



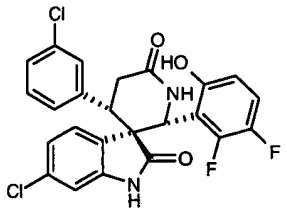
M. W. 533,36 $C_{26}H_{20}Cl_2F_2N_2O_4$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (70 mg) foi conduzida através de SFC de

quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 30 mg, 42,8%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 20 mg, 28,5%).

EXEMPLO 111

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-hidróxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



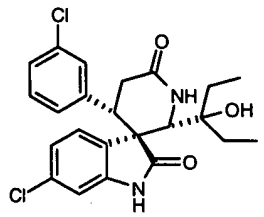
M. W. 489,31 $C_{24}H_{16}Cl_2F_2N_2O_4$

Em preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica no exemplo 110a, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-hidróxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica foi obtida como um produto lateral.

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{24}H_{16}Cl_2F_2N_2O_4$ + H [$(M+H)^+$]: 489,0579. Encontrado: 489,0580.

EXEMPLO 112

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-1-hidróxi-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 447,37 $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_3$

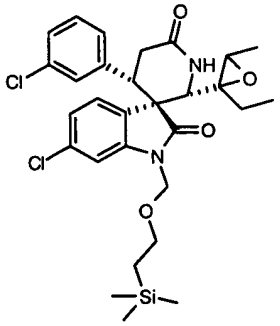
A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-propionil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (100 mg,

0,24 mmol) preparada no exemplo 103 em tetraidrofurano (3 ml) a -78°C foi adicionada uma solução de tetraidrofurano de cloreto de etilmagnésio (2M, 6 ml, 12 mmol). A mistura de reação foi agitada a -78°C durante 0,5 h, depois lentamente aquecida para temperatura ambiente e agitada por 2 h. A mistura foi vertida em solução de NH_4Cl aquosa saturada, e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$, concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:MeOH= 10:1) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-1-hidróxi-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 100 mg, 93%)

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_3$+H $[(M+H)^+]$: 447,1237. Encontrado: 447,1237.

EXEMPLO 113a

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-etil-3-metil-oxiranil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilanol racêmica



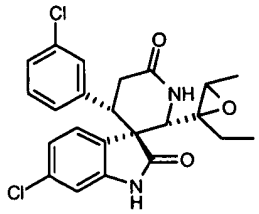
M. W. 575,61 $C_{29}H_{36}Cl_2N_2O_4Si$

A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-etil-propenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (1,2 g, 2,1 mmol) preparado no exemplo 81a em diclorometano (50 ml) foram adicionados ácido m-cloroperoxibenzóico (77%, 8,9 g,) e $NaHCO_3$ (2 g). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h, vertida em uma solução aquosa de Na_2SO_3, depois extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:hexanos = 1:1) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-

etil-3-metil-oxiranil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico como uma espuma branca (Rendimento, 1,0 g, 82%).

EXEMPLO 113b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-3-metil-oxiranil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



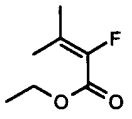
M. W. 445,35 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_3$

De uma maneira similar aos métodos descritos no exemplo 56b e 56c, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-etil-3-metil-oxiranil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (0,19 g, 0,33 mmol) preparado no exemplo 113a foi reagido para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-3-metil-oxiranil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento, 0,42 g, 29%)

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_3$+H $[(M+H)^+]$: 445,1080. Encontrado: 445,1081.

EXEMPLO 114a

Preparação do éster de etila de ácido intermediário 2-fluoro-3-metil-but-2-enóico



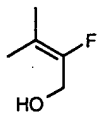
M. W. 146,16 $C_7H_{11}FO_2$

2-fluoro-2-fosfonoacetato de trietila (20 g, 82,6 mmol) (Aldrich) foi adicionado a gotas a uma solução agitada de hidreto de sódio (3,6 g, 90,8 mmol) em dimetoxietano (100 ml) a 0ºC. Após agitar em temperatura ambiente durante 20 min, acetona (4,78 g, 82,6 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi refluxada durante a noite. A mistura de duas fases foi esfriada, diluída com água e extraída com éter. As camadas orgânicas combinadas

foram secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia (Hexanos) para dar éster de etila de ácido 2-fluoro-3-metil-but-2-enóico como óleo incolor (Rendimento: 9,0 g, 61,6%).

EXEMPLO 114b

Preparação do intermediário 2-fluoro-3-metil-but-2-en-1-ol

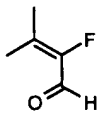


M. W. 104,14 C_5H_9FO

A solução de éster de etila de ácido 2-fluoro-3-metil-but-2-enóico (9,0 g, 61,6 mmol) em éter (100 ml) foi adicionado a uma solução agitada de LAH (1M em éter, 61,6 ml, 67,7 mmol) a gotas. Após agitar em temperatura ambiente durante 30 min, a mistura de reação foi extinguida com solução saturada de NH_4Cl, extraída com éter. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secadas em $MgSO_4$ e filtradas. O solvente foi removido para dar 2-fluoro-3-metil-but-2-en-1-ol como óleo incolor (Rendimento: 5,21 g, 81,3%).

EXEMPLO 114c

Preparação do intermediário 2-fluoro-3-metil-but-2-enal



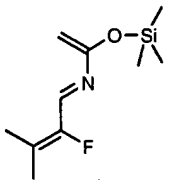
M. W. 102,11 C_5H_7FO

A uma solução de cloreto de oxalila (6,98 g, 50 mmol) (Aldrich) em diclorometano (50 ml) a -78ºC foi adicionada solução de sulfóxido de dimetila (7,80 ml, 110 mmol) em diclorometano a gotas. Após 5 min, a solução de 2-fluoro-3-metil-but-2-en-1-ol (5,21 g, 50 mmol) preparado no exemplo 114b em diclorometano (10 ml) foi adicionada a gotas. A mistura de reação foi agitada a -78ºC por 15 min. Trietilamina (25 ml, 0,18 mol) foi adicionada e a mistura de reação foi lentamente aquecida para temperatura ambiente e agitada em temperatura ambiente durante 45 min. A água foi adicionada. As camadas orgânicas foram separadas, combinadas, lavadas com 10% de HCl, $NaHCO_3$ saturado, salmoura, secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas para dar 2-fluoro-3-metil-but-2-enal como líquido de amarelo (Rendimento:

4,02g, 82,4%).

EXEMPLO 114d

Preparação do intermediário 1-(1-fluoro-2-metil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

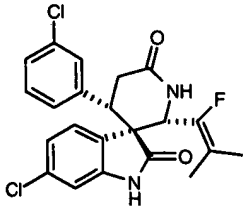


M. W. 215,35 $C_{10}H_{18}FNOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-fluoro-3-metil-but-2-enal (2,14 g, 21 mmol) preparado no exemplo 114c foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (4,36 ml, 21 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 8,4 ml, 21 mmol), cloreto de trimetilsilila (2,66 ml, 21 mmol), trietilamina (3,8 ml, 27,2 mmol) e cloreto de acetila (1,94 ml, 27,2 mmol) para dar 1-(1-fluoro-2-metil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 114e

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-fluoro-2-metil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



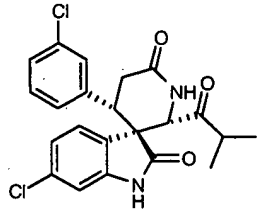
M. W. 433,31 $C_{22}H_{19}Cl_2FN_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (1,0 g, 2,56 mmol) foi reagido com 1-(1-fluoro-2-metil-propenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 114e em tolueno e depois ácido trifluoroacético (20 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-fluoro-2-metil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido amarelo.

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{22}H_{19}Cl_2FN_2O_2$ + H [$(M+H)^+$]: 433,0881 Encontrado: 433,0879.

EXEMPLO 115

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2' - isobutiril espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



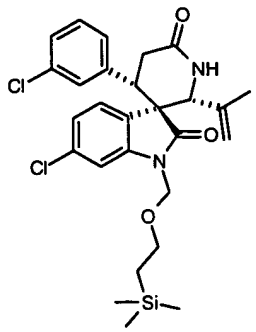
M. W. 431,32 $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_3$

De uma maneira similar aos métodos descritos no exemplo 103, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metil-1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,2 g, 0,47 mmol) preparada no exemplo 139d foi reagido para formar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2' - isobutiril espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento, 0,13 g, 66%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_3$+H [$(M+H)^+$]: 431,0924. Encontrado: 431,0925.

EXEMPLO 116a

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico.



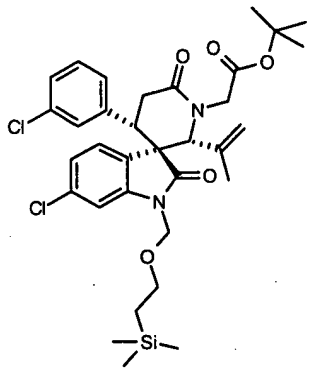
M. W. 531,56 $C_{27}H_{32}Cl_2N_2O_3Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 55b, E/Z-6-cloro-3-(3-clorobenzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona (8 g, 20 mmol) preparada no exemplo 55a foi reagida com 1-

isopropenil-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (21 g, 99 mmol) preparado no exemplo 87a em tolueno (200 ml) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico como uma goma branca (3,5 g, 33%)

EXEMPLO 116b

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-diidro-1'-[(*terc*-butoxicarbonil) espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano de metil]-2,6'-dioxol racêmica

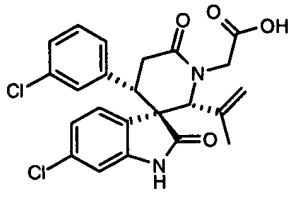


M. W. 645,71 $C_{33}H_{42}Cl_2N_2O_5Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 55c, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (3 g, 5,64 mmol) preparado no exemplo 116a foi reagido com éster de terc-butila de ácido bromo-acético e carbonato de césio em N,N-dimetil-formamida para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-diidro-1'-[(*terc*-butoxicarbonil) espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano de metil]-2,6'-dioxo racêmico como uma espuma branca (Rendimento: 2,98 g, 79%).

EXEMPLO 116c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenila -1'-hidroxicarbonilmetil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica

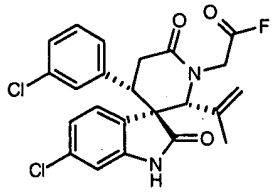


M. W. 459,33 $C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 55d, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,3-diidro-1'-[(*terc*-butoxicarbonil) espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano de metil]-2,6'-dioxo racêmico (2,88 g, 4,46 mmol) preparado no exemplo 116b foi reagido com ácido trifluoroacético, depois etil-diisopropil-amina para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-1'-hidroxicarbonilmetil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como óleo amarelo (Rendimento 1,7 g, 85,8%).

EXEMPLO 116d

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica

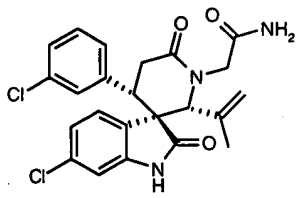


M. W. 461,32 $C_{23}H_{19}Cl_2FN_2O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 34a, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-1-[hidroxicarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,42 g, 0,91 mmol) preparada no exemplo 116c foi reagido com fluoreto cianúrico (0,31 ml, 2,01 mmol) (Alfa) e piridina (0,14 g, 1,82 mmol) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (Rendimento: 0,38 g, 90%).

EXEMPLO 116e

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-1'-(aminocarbonil-metil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



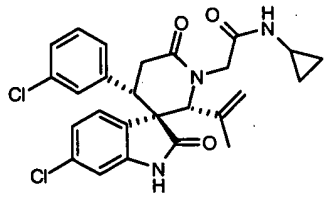
M. W. 458,35 $C_{23}H_{21}Cl_2N_3O_3$

A uma solução de amônia (2 M, 10 ml) em metanol foi adicionada (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,18 g, 0,39 mmol) preparada no exemplo 116d. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada, combinada e concentrada. O resíduo foi purificado com cromatografia (MeOH:EtOAc = 5:95) para dar (2'R, 3R, 4'S)-1'-(aminocarbonil-metil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento: 70 mg, 38,9%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{21}Cl_2N_3O_3$ + H [$(M+H)^+$]: 458,1033. Encontrado: 458,1033.

EXEMPLO 117

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(ciclopropilaminocarbonil-metil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 498,41 $C_{26}H_{25}Cl_2N_3O_3$

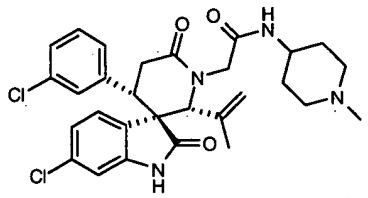
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 34b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,2 g, 0,433 mmol) preparada no exemplo 116d foi reagido com 2-amino-2-metil-propan-1-ol (49 mg, 0,86 mmol), N-metilmorfolina (90 mg, 0,86 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (5 mg) em tetraidrofurano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(ciclopropilaminocarbonil-metil)-2'-isopropenil espi-

ro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (Rendimento: 80 mg, 38%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{26}H_{25}Cl_2N_3O_3$ +H $[(M+H)^+]$: 498,1346 Encontrado: 498,1345.

EXEMPLO 118

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-1'-[(1-metil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



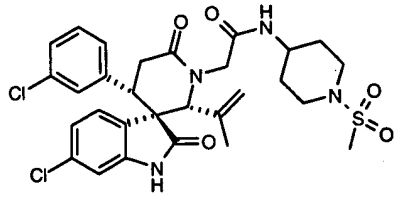
M. W. 555,51 $C_{29}H_{32}Cl_2N_4O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 34b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,2 g, 0,433 mmol) preparada no exemplo 116d foi reagida com 1-metil-piperidin-4-ilamina (0,134 mg, 0,95 mmol), N-metilmorfolina (99 mg, 0,95 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (5 mg) em tetraidrofurano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-1'-[(1-metil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (Rendimento: 75 mg, 31,2%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{29}H_{32}Cl_2N_4O_3$ +H $[(M+H)^+]$: 555,1924 Encontrado: 555,1925.

EXEMPLO 119

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-1'-[(1-metilsulfonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



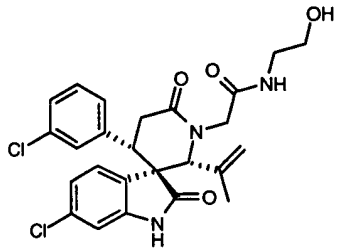
M. W. 619,57 $C_{29}H_{32}Cl_2N_4O_5S$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 34b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,2 g, 0,433 mmol) preparada no exemplo 116d foi reagida com 1-metilsulfonil-piperidin-4-il-amina (0,15 g, 0,86 mmol), N-metilmorfolina (90 mg, 0,86 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (5 mg) em tetraidrofurano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-1'-[(1-metilsulfonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (Rendimento: 92 mg, 38,3%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{29}H_{32}Cl_2N_4O_5S$ +H $[(M+H)^+]$: 619,1543 Encontrado: 619,1541.

EXEMPLO 120

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(2-hidróxi-etil)aminocarbonil-metil]-2'-isopropenil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



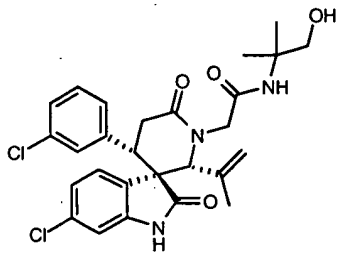
M. W. 502,40 $C_{25}H_{25}Cl_2N_3O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 34b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,2 g, 0,433 mmol) preparada no exemplo 116d foi reagido com 2-amino-etanol (61 mg, 0,86 mmol), N-metilmorfolina (90 mg, 0,86 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (5 mg) em tetraidrofurano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(2-hidróxi-etil)aminocarbonil-metil]-2'-isopropenil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (Rendimento: 80 mg, 36,8%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{25}H_{25}Cl_2N_3O_4$ +H $[(M+H)^+]$: 502,1295 Encontrado: 502,1296.

EXEMPLO 121

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(2-hidróxi-1,1-dimetil-etil)aminocarbonil-metil]-2'-isopropenil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



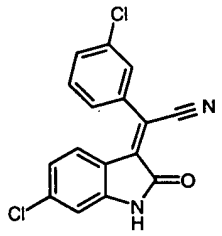
M. W. 530,46 $C_{27}H_{29}Cl_2N_3O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 34b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,18 g, 0,39 mmol) preparado no exemplo 116d foi reagido com 2-amino-2-metil-propan-1-ol (69 mg, 0,78 mmol), N-metilmorfolina (81 mg, 0,78 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (5 mg) em tetraidrofurano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(2-hidróxi-1,1-dimetil-etil)aminocarbonil-metil]-2'-isopropenil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (Rendimento: 74 mg, 35,9%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{27}H_{29}Cl_2N_3O_4$ +H $[(M+H)^+]$: 502,1295 Encontrado: 502,1296.

EXEMPLO 122a

Preparação do intermediário Z-(6-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilideno)-(3-cloro-fenil)-acetonitrila



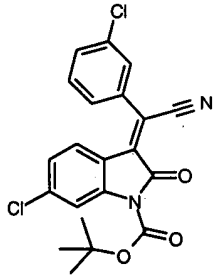
M. W. 315,16 $C_{16}H_8Cl_2N_2O$

À mistura de cianeto de 3-clorobenzila (1,8 g, 12 mmol) (Aldrich) e 6-cloroisotina (1,81 g, 10 mmol) (TCI-US) em etanol (40 ml) foi adicionado DBU (1,9 g, 12,5 mmol) (Aldrich). A mistura de reação foi aquecida para 100ºC por 1 h. Análise de TCL indicou a formação de mistura de isômeros E

e Z do produto desejado e consumo quase completo dos materiais de partida. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente, concentrada para um volume pequeno, depois diluída com éter etílico, lavada com solução diluta de HCl aquosa. A camada orgânica foi separada, secada em Na_2SO_4, concentrada, e purificada através de cromatografia (EtOAc:hexanos = 1:2) para dar a Z-(6-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilideno)-(3-cloro-fenil)-acetonitrila desejada como um sólido laranja (0,9 g, 29%). O outro isômero E-(6-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilideno)-(3-cloro-fenil)-acetonitrila foi também obtido como um sólido laranja (0,9 g, 29%).

EXEMPLO 122b

Preparação do éster de terc-butila de ácido intermediário Z-6-Cloro-3-[(3-cloro-fenil)-ciano-metileno]-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico

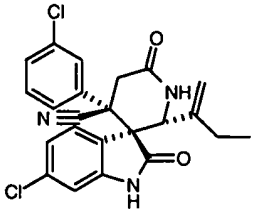


M. W. 415,28 $C_{21}H_{16}Cl_2N_2O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 24a, Z-(6-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilideno)-(3-cloro-fenil)-acetonitrila (0,4 g, 1,3 mmol) foi reagido com di-*terc*-butil-dicarbonato (1,9 g, 8,6 mmol) (Aldrich), trietilamina (0,87 g, 8,6 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (5 mg) em diclorometano (100 ml) para dar éster de terc-butila de ácido Z-6-Cloro-3-[(3-cloro-fenil)-ciano-metileno]-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico como um sólido amarelo (Rendimento: 0,3 g, 56%).

EXEMPLO 122c

Preparação de (2'R, 3R, 4'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-4'-ciano-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



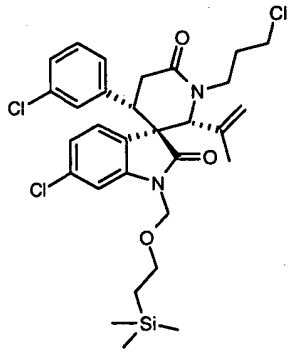
M. W. 440,33 $C_{23}H_{19}Cl_2N_3O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido Z-6-Cloro-3-[(3-cloro-fenil)-ciano-metileno]-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 122b (0,3 g, 0,72 mmol) foi reagido com 1-(1-metileno-propil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2 g, 10 mmol) preparado no exemplo 80a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-4'-ciano-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco-sujo (0,1 g, 31%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{19}Cl_2N_3O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 440,0927. Encontrado: 440,0927.

EXEMPLO 123a

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-1'-(3-cloro-propil)-2'-isopropenil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico.



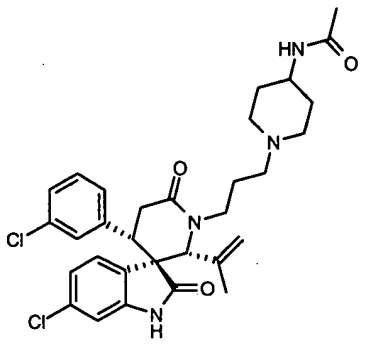
M. W. 608,09 $C_{30}H_{37}Cl_3N_2O_3Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 24c, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-isopropenil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (1,57 g, 2,95 mmol) preparado no exemplo 116a foi reagido com LiH (2,3 g, 29,5 mmol) e 1-cloro-3-iodo-propano (6,04 g, 29,5 mmol) em N,N-dimetil-formamida (100 ml) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-1'-(3-cloro-propil)-2'-isopropenil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico como uma forma branca (Rendimento: 0,6 g, 33,5%).

EXEMPLO 123b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-1'-[3-(4-acetilamino-piperidin-1-il)-

propil] -6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



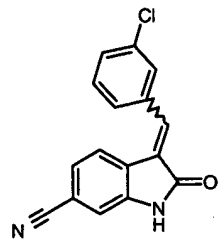
M. W. 583,56 $C_{31}H_{36}Cl_2N_4O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 60b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-1'-(3-cloro-propil)-2'-isopropenil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano preparado no exemplo 123a (0,12 g, 0,20 mmol) foi reagido com N-piperidin-4-il-acetamida (0,56 g, 4 mmol), ácido trifluoroacético (2 ml) e depois N,N'-diisopropiletilamina (2 ml) para dar (2'R, 3R, 4'S)-1'-[3-(4-acetilamino-piperidin-1-il)-propil] -6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido marrom (Rendimento: 47 mg, 40,8%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{31}H_{36}Cl_2N_4O_3$ + H $[(M+H)^+]$: 583,2237 Encontrado: 583,2239.

EXEMPLO 124a

Preparação do intermediário E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona



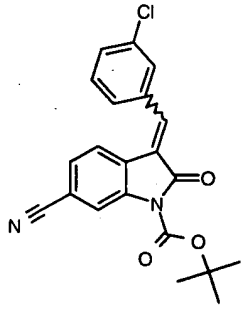
M. W. 280,72 $C_{16}H_9ClN_2O$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1a, 6-cianooxindol (1 g, 6,44 mmol) (blocos Combi) foi reagido com 3-cloro-benzaldeído (0,73 ml, 6,44 mmol) (Aldrich) e piperidina (0,635 ml, 6,44 mmol) em metanol para dar uma mistura de E- e Z-6-ciano-3-(3-cloro-

benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona como um sólido marrom (Rendimento: 1,34 g, 74,4%).

EXEMPLO 124b

Preparação do intermediário éster de *terc*-butila de ácido E/Z-6-ciano-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico

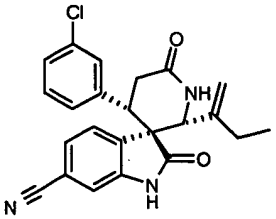


M. W. 380,83 $C_{21}H_{17}ClN_2O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 24a, E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona (1,34 g, 4,77 mmol) foi reagida com di-*terc*-butil-dicarbonato (1,91 g, 8,73 mmol) (Aldrich), trietilamina (3,29 ml, 23,6 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (25 mg) em diclorometano (100 ml) para dar éster de *terc*-butila de ácido E/Z-6-ciano-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico como um sólido amarelo (Rendimento: 1,7 g, 93,4%).

EXEMPLO 124c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6'-ciano-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 405,89 $C_{23}H_{20}ClFN_3O_2$

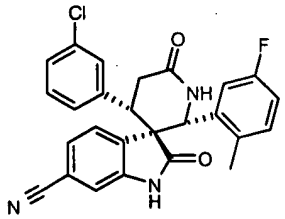
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, E/Z-6-ciano-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico éster de *terc*-butila de ácido preparado no exemplo 124b (0,4 g, 1,05 mmol) foi reagido com 1-(1-metileno-propil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 80a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (20 ml) em

diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6'-ciano-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido amarelo (Rendimento: 90 mg, 21,1%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{20}ClFN_3O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 406,1317 Encontrado: 406,1316.

EXEMPLO 125

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6-ciano-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



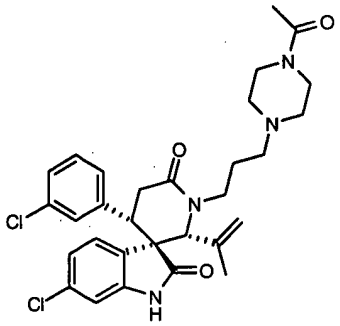
M. W. 459,91 $C_{26}H_{19}ClFN_3O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de *terc*-butila de ácido E/Z-6-ciano-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 124b (0,4 g, 1,05 mmol) foi reagido com 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 36a em tolueno e depois ácido trifluoroacético (20 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6'-ciano-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido amarelo (Rendimento: 0,12 g, 16,9%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{26}H_{19}ClFN_3O_2$+ H $[(M+H)^+]$: 460,1223. Encontrado: 460,1223.

EXEMPLO 126

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-1'-[3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3' - piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



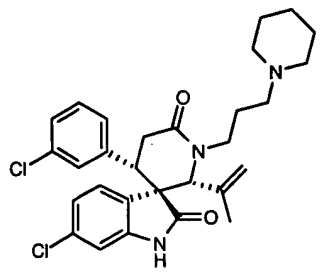
M. W. 569,54 $C_{30}H_{34}Cl_2N_4O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 60b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-1'-(3-cloro-propil)-2'-isopropenil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano preparado no exemplo 123a (0,2 g, 0,20 mmol) foi reagido com 1-piperazin-1-il-etanona (0,51 g, 4 mmol), ácido trifluoroacético (2 ml) e depois N,N'-diisopropiletilamina (2 ml) para dar (2'R, 3R, 4'S)-1'-[3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido amarelo (Rendimento: 95 mg, 50,8%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{30}H_{34}Cl_2N_4O_3$ + H [$(M+H)^+$]: 569,2081 Encontrado: 569,2079.

EXEMPLO 127

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenila - 1'-(3-piperidin-1-il-propil) espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 526,51 $C_{29}H_{33}Cl_2N_3O_2$

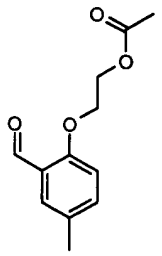
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 60b, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-1'-(3-cloro-propil)-2'-isopropenil-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano preparado no exemplo 123a (0,12 g, 0,20 mmol) foi reagido com piperidina (2 ml),

ácido trifluoroacético (1 ml) e depois N,N'-diisopropiletilamina (1,5 ml) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-1'-(3-piperidin-1-il-propil) espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido amarelo (Rendimento: 40 mg, 23,1%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{29}H_{33}Cl_2N_3O_2$ + H $[(M+H)^+]$: 526,2023 Encontrado: 526,2020.

EXEMPLO 128a

Preparação do intermediário éster de 2-(2-formil-4-metil-fenóxi)-etila de ácido acético

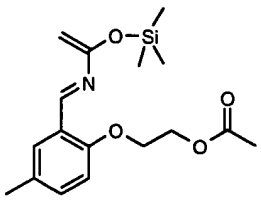


M. W. 222,24 $C_{12}H_{14}O_4$

A uma solução de 2-hidróxi-5-metil-benzaldeído (2,4 g, 18 mmol) (Aldrich) em N,N-dimetilformamida (30 ml) foi adicionado carbonato de césio (6 g, 18 mmo), iodeto de potássio (3 g, 18 mmol) e acetato de 2-bromoetila (7 g, 42 mmol), Aldrich). A mistura de reação foi aquecida a 100ºC por 3 h. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente e diluída com éter etílico, lavada com água, salmoura, separada e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:Hexanos= 1:6) para dar éster de 2-(2-formil-4-metil-fenóxi)-etila de ácido acético como um óleo amarelo (Rendimento 4 g, 100%).

EXEMPLO 128b

Preparação do intermediário 1-[2-(2-Acetóxi-etóxi)-5-metil-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno



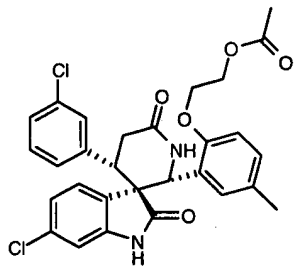
M. W. 335,48 $C_{17}H_{25}NO_4Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, és-

ter de 2-(2-formil-4-metil-fenóxi)-etila de ácido acético (2,5 g, 11 mmol) preparado no exemplo 128a foi reagido com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-[2-(2-acetóxi-etóxi)-5-metil-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como óleo amarelo e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 128c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(2-acetóxi-etóxi)-5-metil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



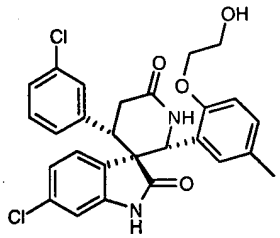
M. W. 553,45 $C_{29}H_{26}Cl_2N_2O_5$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,5 g, 1,28 mmol) foi reagido com 1-[2-(2-acetóxi-etóxi)-5-metil-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (2 g, 6 mmol) preparado no exemplo 128b em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(2-acetóxi-etóxi)-5-metil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,2 g, 28%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{29}H_{26}Cl_2N_2O_5$+ H $[(M+H)^+]$: 553,1292. Encontrado: 553,1291.

EXEMPLO 129

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[6-(2-hidróxi-etóxi)-3-metil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



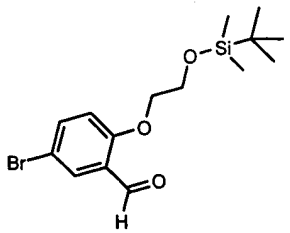
M. W. 511,41 $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_4$

A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(2-acetóxi-etóxi)-5-metil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,16 g, 0,29 mmol) preparada no exemplo 128c em tetraidrofurano (30 ml) e metanol (10 ml) foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio (1N, 10 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h, depois neutralizada para "pH" 7 por HCl aquoso. A mistura foi depois extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, concentrada, e purificada através de cromatografia (EtOAc:MeOH= 19:1) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(2-hidróxi-etóxi)-5-metil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (70 mg, 47%)

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_4$+ H $[(M+H)^+]$: 511,1186. Encontrado: 511,1185.

EXEMPLO 130a

Preparação do intermediário 5-bromo-2-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-benzaldeído



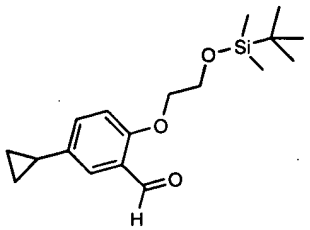
M. W. 359,34 $C_{15}H_{23}BrO_2Si$

A uma solução de 5-bromo-2-hidróxi-benzaldeído (14 g, 69,6 mmol) (Aldrich) em N, N-dimetilformamida (300 ml) foram adicionados K_2CO_3 (29 g, 208,9 mmo) e (2-bromo-etóxi)-terc-butil-dimetil-silano (20 g, 83,5 mmol) (Aldrich). A mistura de reação foi agitada a 60ºC por 16 h. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente e vertida em água, extraí-

da com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas para dar 5-bromo-2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etóxi]-benzaldeído como óleo marrom (Rendimento: 25 g, 100%).

EXEMPLO 130b

Preparação do intermediário 2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etóxi]-5-ciclopropil-benzaldeído

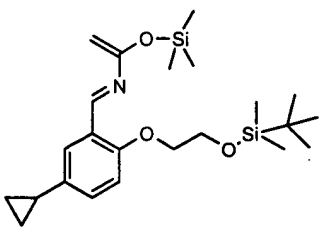


M. W. 320,51 $C_{18}H_{28}O_3Si$

A uma solução de 5-bromo-2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etóxi]-benzaldeído (5 g, 13,9 mmol) preparado no exemplo 130a em tolueno (75 ml) e água (7,5 ml) foram adicionados ácido ciclopropilborônico (1,7 g, 19,8 mmol) (Aldrich) e fosfato de potássio (14,6 g, 68,9 mmol). Após a mistura de reação ter sido desgasificada por 5 min, dicloro-bis-(tricicloexil-fosfina) (1,03 g, 1,39 mmol) (Strem) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida para 100ºC sob nitrogênio por 4 h. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente e diluída com água, extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia para dar 2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etóxi]-5-ciclopropil-benzaldeído como óleo amarelo (Rendimento: 3,2 g, 76,2%).

EXEMPLO 130c

Preparação do intermediário 1-{2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etóxi]-5-ciclopropil-fenil}-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

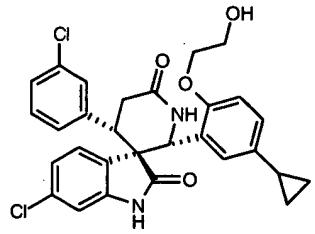


M. W. 433,74 $C_{23}H_{39}NO_3Si_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-5-ciclopropil-benzaldeído (3,36 g, 10,5 mmol) preparado no exemplo 130b foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 ml, 10,5 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4,2 ml, 10,5 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,33 ml, 10,5 mmol), trietilamina (1,9 ml, 13,6 mmol) e cloreto de acetila (0,97 ml, 13,6 mmol) para dar 1-{2-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-5-ciclopropil-fenil}-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 130d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-ciclopropil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 537,45 $C_{29}H_{26}Cl_2N_2O_4$

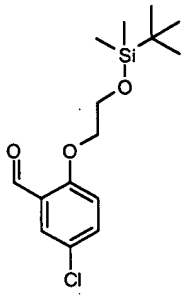
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,5 g, 1,28 mmol) foi reagido com 1-{2-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-5-ciclopropil-fenil}-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 130c em tolueno e depois ácido trifluoroacético (20 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-ciclopropil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,14 g, 20,3%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{29}H_{26}Cl_2N_2O_4$ + H $[(M+H)^+]$: 537,1343 Encontrado: 537,1343.

EXEMPLO 131a

Preparação do intermediário 2-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-

etóxi]-5-cloro-benzaldeído

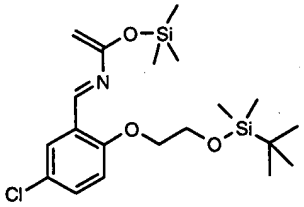


M. W. 314,89 $C_{15}H_{23}ClO_3Si$

A uma solução de 5-clorossalicilaldeído (5 g, 32 mmol) (Aldrich) em N,N-dimetilformamida (40 ml) foram adicionados carbonato de potássio (20 g, 145 mmo), e (2-bromo-etóxi)-terc-butil-dimetil-silano (10 g, 42 mmol, Aldrich). A mistura de reação foi aquecida para 60ºC por 18 h. O bruto foi esfriado para temperatura ambiente, diluído com acetato de etila, lavado com água, salmoura. A camada orgânica foi separada, concentrada, e o resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:Hexanos= 1:8, depois 1:4) para dar 2-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-5-cloro-benzaldeído como um sólido branco (Rendimento 10 g, 99%).

EXEMPLO 131b

Preparação do intermediário 1-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-5-cloro-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

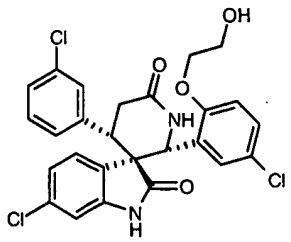


M. W. 428,12 $C_{20}H_{34}ClNO_3Si_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-5-cloro-benzaldeído (5,2 g, 17 mmol) preparado no exemplo 131a foi reagido com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,4g, 15 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 6 ml, 15 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,6 g, 15 mmol), trietilamina (1,6 g, 20 mmol) e cloreto de acetila (1,5 g, 20 mmol) para dar 1-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-5-cloro-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como óleo amarelo e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 131c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



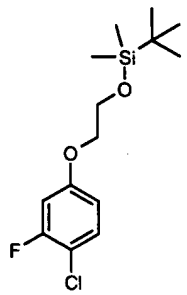
M. W. 531,83 $C_{26}H_{21}Cl_3N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,6 g, 1,5 mmol) foi reagido com 1-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-5-cloro-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (5,2 g, 12 mmol) preparado no exemplo 131b em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,25 g, 31%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{26}H_{21}Cl_3N_2O_4$+ H $[(M+H)^+]$: 531,0640. Encontrado: 531,0640.

EXEMPLO 132a

Preparação do intermediário terc-Butil-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenóxi)-etóxi]-dimetil-silano



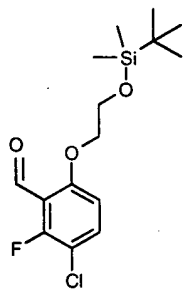
M. W. 304,87 $C_{14}H_{22}ClFO_2Si$

A uma solução de 4-cloro-3-fluoro-fenol (10 g, 68 mmol) em N, N-dimetiformamida (50 ml) foram adicionados carbonato de potássio (19 g,

136 mmol), iodeto de potássio (11 g, 68 mmol), e (2-bromo-etóxi)-terc-butil-dimetil-silano (18 g, 75 mmol, Aldrich). A mistura de reação foi aquecida para 100ºC por 24 h. O bruto foi esfriado, diluído com éter etílico, lavado com água, solução de $NaHCO_3$, e salmoura. A camada orgânica foi separada, seca em Na_2SO_4, e concentrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:Hexanos= 1:20) para dar terc-butil-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenóxi)-etóxi]-dimetil-silano como óleo incolor (Rendimento 14 g, 69%).

EXEMPLO 132b

Preparação do intermediário 6-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-3-cloro-2-fluoro-benzaldeído

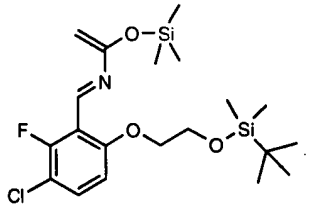


M. W. 332,88 $C_{15}H_{22}ClFO_2Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 52a, terc-butil-[2-(4-cloro-3-fluoro-fenóxi)-etóxi]-dimetil-silano (14,3 g, 47 mmol) preparado no exemplo 132a foi reagido com diisopropilamina de lítio (34 ml, 1,8 M em THF, 61mmol), N,N-dimetil-formamida (4,7 ml, 61 mmol) e extinguido com ácido acético (14 g, 234 mmol) em tetraidrofurano para dar 6-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-3-cloro-2-fluoro-benzaldeído como um sólido branco (Rendimento: 6,4 g, 41%).

EXEMPLO 132c

Preparação do intermediário 1-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi-3-cloro-2-fluoro-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

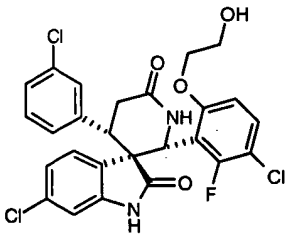


M. W. 446,11 $C_{20}H_{33}ClFNO_3Si_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 6-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-3-cloro-2-fluoro-benzaldeído (3,3 g, 10 mmol) preparado no exemplo 132b foi reagido com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (1,6 g, 10 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi-3-cloro-2-fluoro-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como um óleo laranja e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 132d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



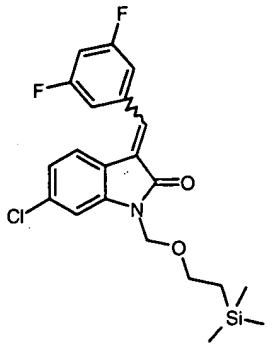
M. W. 549,82 $C_{26}H_{20}Cl_3FN_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,5 g, 1,28 mmol) foi reagido com 1-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (3 g, 6,7 mmol) preparado no exemplo 132c em tolueno e depois ácido trifluoroacético (10 ml) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,28 g, 40%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{26}H_{20}Cl_3FN_2O_4$ + H [$(M+H)^+$]: 549,0546 Encontrado: 549,0545.

EXEMPLO 133a

Preparação do intermediário E/Z-6-Cloro-3-(3,5-difluoro-benzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona

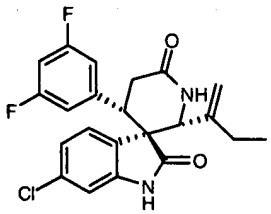


M. W. 421,95 $C_{21}H_{22}ClF_2NO_2Si$

De uma maneira similar aos métodos descritos no exemplo 4a, 55a, 3,5-difluoro-benzaldeído (0,89 g, 6,27 mmol) no lugar de 3-clorobenzaldeído foi reagido em duas etapas para dar E/Z-6-Cloro-3-(3,5-difluoro-benzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona como um óleo amarelo (1,25 g, 50% para duas etapas).

EXEMPLO 133b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3,5-difluoro-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



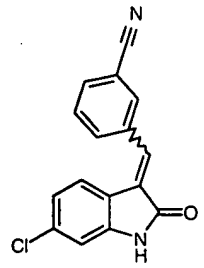
M. W. 416,86 $C_{22}H_{19}ClF_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 97a, 55d, E/Z-6-Cloro-3-(3,5-difluoro-benzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona (0,21 g, 0,5 mmol) preparada no exemplo 133a foi reagida com 1-(1-metileno-propil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (1 g, 5,25 mmol) preparado no exemplo 80a em tolueno, depois tratada com ácido trifluoroacético (5 ml) em diclorometano, seguido por tratamento com diisopropiletilamina (1 ml) em metanol para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (35 mg, 18% para duas etapas).

HRMS (ES+) *m/z* Calc. para $C_{22}H_{19}ClN_2O_2F2+H[(M+H)]$: 417,1176; Encontrado: 417,1177

EXEMPLO 134a

Preparação do intermediário E/Z-3-(6-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-benzonitrila

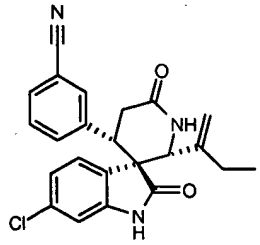


M. W. 280,72 $C_{16}H_9ClN_2O$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1a, 3-formil-benzonitrila foi usada no lugar de 3-clorobenzaldeído para formar E/Z-3-(6-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-benzonitrila como um sólido amarelo.

EXEMPLO 134b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-ciano-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



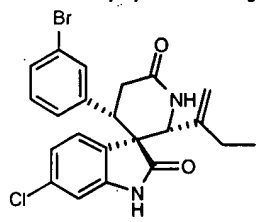
M. W. 405,89 $C_{23}H_{20}ClN_3O_2$

E/Z-3-(6-Cloro-2-oxo-1,2-diidro-indol-3-ilidenometil)-benzonitrila (280 mg, 1 mmol) preparada no exemplo 134a foi aquecida com 1-(1-metileno-propil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno recentemente preparado no exemplo 80a (2,06 g, 10,5 mmol) em tolueno (20 ml) em um tubo vedado a 135ºC por 1 h, depois esfriado para temperatura ambiente. Metanol (80 ml) foi adicionado, e a mistura foi filtrada através de um bloco curto de celite. O filtrado foi concentrado, o resíduo foi purificado através de cromatografia (E-tOAc) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-ciano-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido (180 mg, 35%).

HRMS (ES+)*m/z* Calc. para $C_{23}H_{20}ClN_3O_2$+H [(M+H)]: 406,1317; Encontrado: 406,1315

EXEMPLO 135

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-Bromo-fenil)-6-cloro-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



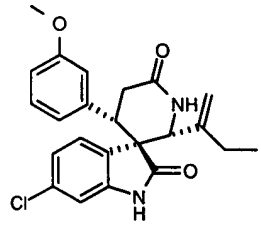
M. W. 459,77 $C_{22}H_{20}BrClN_2O_2$

De uma maneira similar aos métodos descritos no exemplo 134a, 134b, 3-bromo-benzaldeído foi usado no lugar de 3-formil-benzonitrila em duas etapas para dar (2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-bromo-fenil)-6-cloro-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido (142 mg).

HRMS (ES+)*m/z* Calc. para $C_{22}H_{20}BrClN_2O_2$+H [(M+H)]: 459,0470; Encontrado: 459,0469

EXEMPLO 136

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-metóxi-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



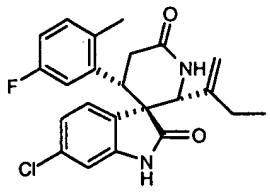
M. W. 410,90 $C_{23}H_{23}ClN_2O_3$

De uma maneira similar aos métodos descritos no exemplo 134a, 134b, 3-metóxi-benzaldeído foi usado no lugar de 3-formil-benzonitrila para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-metóxi-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido (20 mg).

HRMS (ES+) m/z Calc. para $C_{23}H_{23}ClN_2O_3$+H[(M+H)]: 433,1289; Encontrado; 433,1288

EXEMPLO 137

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



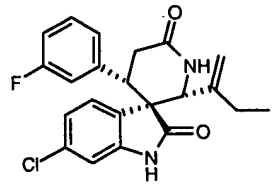
M. W. 412,90 $C_{23}H_{22}ClFN_2O_2$

De uma maneira similar aos métodos descritos no exemplo 134a, 134b, 5-fluoro-2-metil-benzaldeído foi usado no lugar de 3-formil-benzonitrila para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 100 mg, 15%).

HRMS (ES+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{22}ClFN_2O_2$+Na[(M+Na)]: 435,1246; Encontrado:435,1243

EXEMPLO 138

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-fluoro-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



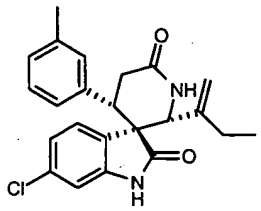
M. W. 398,87 $C_{22}H_{20}ClFN_2O_2$

De uma maneira similar aos métodos descritos no exemplo 134a, 134b, 3-fluoro-benzaldeído foi usado no lugar de 3-formil-benzonitrila para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-fluoro-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 100 mg, 17%).

HRMS (ES+) *m/z* Calc. para $C_{22}H_{20}ClFN_2O_2$+H [(M+H)]: 399,1270; Encontrado: 399,1267

EXEMPLO 139

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(1-metileno-propil)-4'-m-tolil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



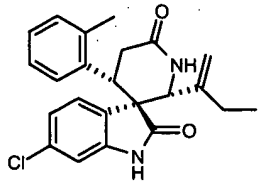
M. W. 394,90 $C_{23}H_{23}ClFN_2O_2$

De uma maneira similar aos métodos descritos no exemplo 134a, 134b, 3-metil-benzaldeído foi usado no lugar de 3-formil-benzonitrila para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(1-metileno-propil)-4'-m-tolil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 130 mg, 33%).

HRMS (ES+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{23}ClFN_2O_2$+H [(M+H)]: 395,1521; Encontrado: 395,1521

EXEMPLO 140

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(1-metileno-propil)-4'-o-tolil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



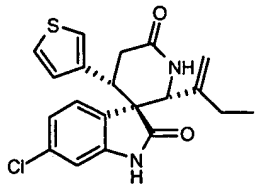
M. W. 394,90 $C_{23}H_{23}ClFN_2O_2$

De uma maneira similar aos métodos descritos no exemplo 134a, 134b, 2-metil-benzaldeído foi usado no lugar de 3-formil-benzonitrila para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(1-metileno-propil)-4'-o-tolil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 55 mg, 14%).

HRMS (ES+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{23}ClFN_2O_2$+H[(M+H)]: 395,1521; Encontrado: 395,1521

EXEMPLO 141

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(1-metileno-propil)-4'-tiofen-3-il espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



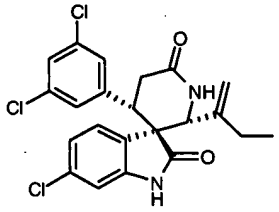
M. W. 386,90 $C_{20}H_{19}ClN_2O_2S$

De uma maneira similar aos métodos descritos no exemplo 134a, 134b, tiofeno-3-carbaldeído foi usado no lugar de 3-formil-benzonitrila para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(1-metileno-propil)-4'-tiofen-3-il espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 74 mg, 19%).

HRMS (ES+) *m/z* Calc. para $C_{20}H_{19}ClN_2O_2S$ +H[(M+H)]: 387,0929; Encontrado: 387,0929

EXEMPLO 142

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3,5-dicloro-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



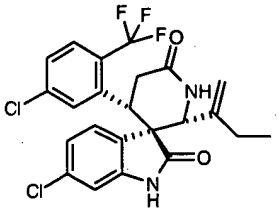
M. W. 449,77 $C_{22}H_{19}Cl_3N_2O_2$

De uma maneira similar aos métodos descritos no exemplo 134a, 134b, 3,5-dicloro-benzaldeído foi usado no lugar de 3-formil-benzonitrila para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3,5-dicloro-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 50 mg, 11%).

HRMS (ES+)*m/z* Calc. para $C_{22}H_{19}Cl_3N_2O_2$+H [(M+H)]: 449,0585; Encontrado:449,0585

EXEMPLO 143

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



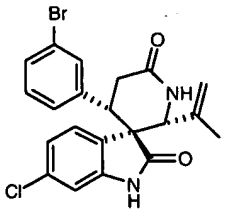
M. W. 483,32 $C_{23}H_{19}Cl_2F_3N_2O_2$

De uma maneira similar aos métodos descritos no exemplo 134a, 134b, 5-cloro-2-trifluorometil-benzaldeído foi usado no lugar de 3-formil-benzonitrila para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 50 mg, 10%).

HRMS (ES+) *m/z* Calc. para $C_{23}H_{19}Cl_2F_3N_2O_2$+H[(M+H)]: 483,0849; Encontrado: 483,0848

EXEMPLO 144

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-Bromo-fenil)-6-cloro-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



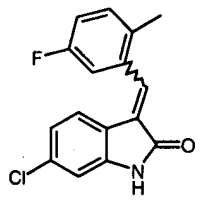
M. W. 445,75 $C_{21}H_{18}BrClN_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 197, 1-isopropenil-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno recentemente preparado no exemplo 142a foi usado no lugar de 1-(1-metileno-propil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 135a para dar (2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-bromo-fenil)-6-cloro-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 21 mg).

HRMS (ES+) *m/z* Calc. para $C_{21}H_{18}BrClN_2O_2$+H [(M+H)]: 445,0313; Encontrado:445,0313

EXEMPLO 145a

Preparação do intermediário E / Z-6-cloro-3-(5-fluoro-2-metil-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona

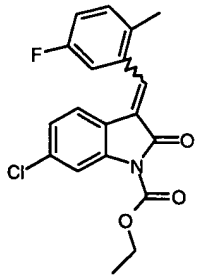


M. W. 287,72 $C_{16}H_{11}ClFNO$

À mistura de 6-clorooxindol (3,6 g, 21,6 mmol) e 5-Fluoro-2-metil-benzaldeído (3,0 g, 21,6 mmol) em metanol (25 ml) foi adicionada pirrolidina (1,53 g, 21,6 mmol) a gotas. A mistura foi depois aquecida para 70°C durante 3 h. Após esfriada para 4°C, a mistura foi filtrada e o precipitado resultante foi colhido, secado para dar E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona como um sólido amarelo luminoso (Rendimento 5,3 g, 85%).

EXEMPLO 145b

Preparação do intermediário éster de etila de ácido E / Z-6-cloro-3-(5-fluoro-2-metil-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico



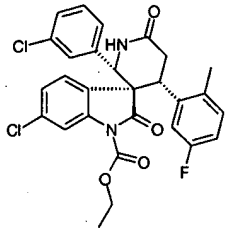
M. W. 359,79 $C_{19}H_{15}ClFNO_3$

A uma solução de E/Z-6-cloro-3-(5-fluoro-2-metil-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona preparada no exemplo 145a (0,20 g, 0,71 mmol) em diclorometano (3 ml) a 0ºC foi adicionado cloroformato de etila (0,10 ml, 1,1 mmol), seguido pela adição de trietilamina (0,14 g, 1,4 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0ºC durante 30 minutos. A mistura foi depois vertida em solução de HCl aquosa (1 N). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas em Na_2SO_4, e concentradas para dar éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(5-fluoro-2-metil-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico como um sólido amarelo. O produto bruto foi purificado através de cromatografia para obter 75 mg de sólido amarelo (Rendimento 1,7 g,

30%).

EXEMPLO 145c

Preparação do intermediário éster de etila de ácido (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico

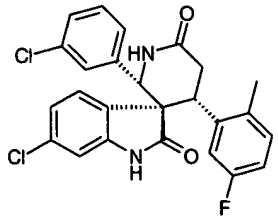


M. W. 541,41 $C_{28}H_{23}Cl_2FN_2O_4$

A uma solução de tolueno (15 ml) de 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 1b em tolueno (30 ml) foi adicionado éster de etila de ácido E/Z-6-cloro-3-(5-fluoro-2-metil-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (0,16 g, 0,45 mmol) preparado no exemplo 145b. O tubo de reação foi vedado e aquecido através de irradiação de microonda a 135ºC por 35 min. Após a solução ter sido esfriada para temperatura ambiente, metanol (25 ml) foi adicionado, e depois a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:CH_2Cl_2 = 1:3) para dar éster de etila de ácido (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico como um óleo amarelo (Rendimento 200mg, 82%).

EXEMPLO 145d

Preparação de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 469,35 $C_{25}H_{19}Cl_2FN_2O_2$

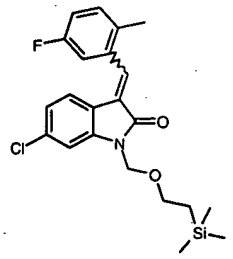
A uma solução de éster de etila de ácido (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-

3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico preparado no exemplo 145c (0,20g, 0,31 mmol) em metanol (12 ml) foi adicionado NaOH (22 mg, 0,56mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h. O solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e solução de HCl aquosa (1 N). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e depois concentradas. O resíduo foi purificado com HPLC Prep para dar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (9 mg).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 469

EXEMPLO 146a

Preparação do intermediário E/Z-6-cloro-3-(5-fluoro-2-metil-benzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona



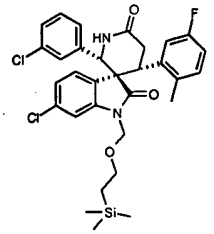
M. W. 417,99 $C_{22}H_{25}ClFNO_2Si$

A uma solução E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona preparada no exemplo 145a (5,0 g, 17,4 mmol) em N,N-dimetil-formamida (40 ml) a 0ºC foi adicionado NaH (60% em óleo mineral) (0,70 g, 17,4 mmol), seguido pela adição a gotas de cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila (2,9 g, 17,4 mmol) em tetraidrofurano (40 ml). A mistura de reação foi agitada a 0ºC por 0,5 h, depois vertida em gelo-água. O bruto foi extraído duas vezes com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado através de cromatografia (hexanos) para dar E/Z-6-cloro-3-(5-fluoro-2-metil-benzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona como óleo amarelo (Rendimento 5,7 g, 78%).

EXEMPLO 146b

Preparação do intermediário (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-

clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1 - metoxietil trimetilsilano racêmico

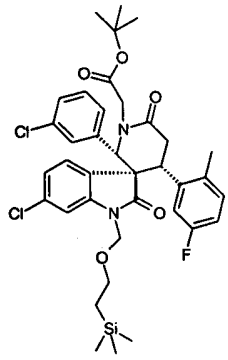


M. W. 599,61 $C_{31}H_{33}Cl_2FN_2O_3Si$

A uma solução de tolueno (12 ml) de 1-(3-clorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 1b em tolueno (50 ml) foi adicionado E/Z-6-cloro-3-(5-fluoro-2-metil-benzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona (0,30 g, 0,72 mmol) preparado no exemplo 146a. O tubo de reação foi depois colocado na cavidade de um reator de microonda monomodo focalizado e o conteúdo do frasco foi irradiado por 35 min a 135ºC. Após a solução ter sido esfriada para temperatura ambiente, metanol (25 ml) foi adicionado. As soluções de reação foram concentradas. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:CH_2Cl_2 = 1:3) para dar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro [indol-3,3'-piperidino]-1 - metoxietil trimetilsilano racêmico como um sólido amarelo (0,45 g)

EXEMPLO 146c

Preparação do intermediário (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-1'-[(*terc*-butoxicarbonil) espiro[indol-3,3'-piperidino]-1 de metil]-2,6'-dioxo - metoxietil trimetilsilano racêmico



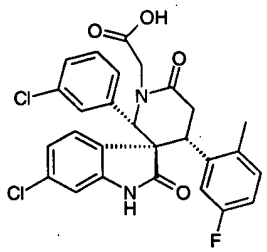
M. W. 713,76 $C_{37}H_{43}Cl_2FN_2O_5Si$

A uma solução de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-

fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1 - metoxietil trimetilsilano racêmico (2,5 g, 4,18 mmol) preparado no exemplo 146b em N,N-dimetil-formamida (20 ml) em temperatura ambiente foram adicionados éster de terc-butila de ácido bromo-acético (2,0 g, 10,4 mmol) e carbonato de césio (7,5 g, 23,0 mmol). A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio por 4 h, depois vertida em solução de NH_4Cl aquosa saturada. A mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas em Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:Hexanos= 1:4) para dar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-1'-[(*terc*-butoxicarbonil)metil]-2,6'-dioxo espiro [indol -3,3'-piperidino]-1 - metoxietil trimetilsilano racêmico como um sólido amarelo (Rendimento 0,85 g).

EXEMPLO 146d

Preparação de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1'-hidroxicarbonilmetil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 527,38 $C_{27}H_{21}Cl_2FN_2O_4$

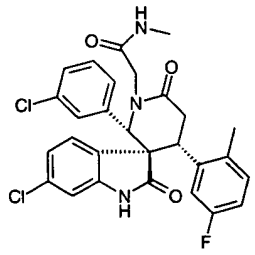
A uma solução de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) -4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-1'-[(*terc*-butoxicarbonil) espiro[indol-3,3'-piperidino]-1 de metil]-2,6'-dioxo - metoxietil trimetilsilano racêmico (0,85 g, 1,19 mmol) preparado no exemplo 146d em diclorometano (10 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (20 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi redissolvido em metanol (10 ml). À solução resultante foi adicionada N,N'-diisopropiletilamina (1,57 ml, 8,70 mmol) e o bruto foi refluxado por 1 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e solução aquosa de HCl (1N). A camada orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi triturado com acetato de etila e

hexano para dar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1'-hidroxicarbonilmetila - espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido amarelo (Rendimento 440 mg, 70%).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 527

EXEMPLO 147

Preparação de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1'-(metilamino-carbonil-metil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



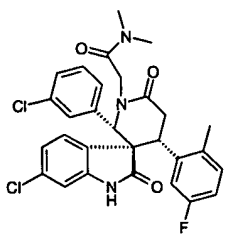
M. W. 540,43 $C_{28}H_{24}Cl_2FN_3O_3$

A mistura de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) -4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) - 1'-hidroxicarbonilmetil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (70 mg, 0,13 mmol) preparada no exemplo 146d, cloridrato de metilamina (11 mg, 0,16 mmol), EDC.HCl (31 mg, 0,16 mmol), HOBt (22 mg, 0,16 mmol) e DIPEA (69 mg, 0,533 mmol) em DMF (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O bruto foi depois purificado com H-PLC Prep para dar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1'-(metilamino-carbonil-metil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (29 mg) como um sólido branco.

MS *m/z* $[M+H]^+$: 540.

EXEMPLO 148

Preparação de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 1'-(dimetilamino-carbonil-metil) -4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



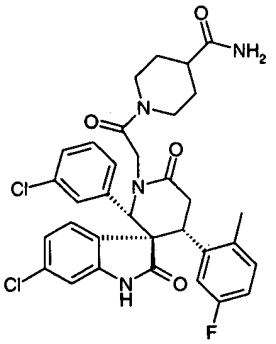
M. W. 554,45 $C_{29}H_{26}Cl_2FN_3O_3$

De uma maneira similar ao método descrita no exemplo 147, (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-1'-(dimetilamino-carbonil-metil)-4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica foi preparada.

MS *m/z* $(M+H)^+$: 554

EXEMPLO 149

Preparação de (2'S, 3S, 4'R) -1'-[(4-aminocarbonil-piperidin-1-il)carbonil-metil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



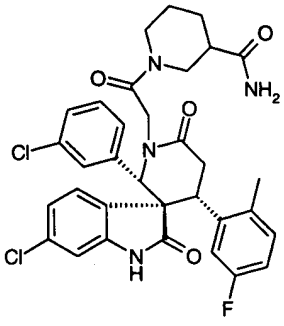
M. W. 637,54 $C_{33}H_{31}Cl_2FN_4O_4$

De uma maneira similar descrita no exemplo 147, (2'S, 3S, 4'R) -1'-[(4-aminocarbonil-piperidin-1-il)carbonil-metil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica foi preparada.

MS *m/z* $(M+H)^+$: 637

EXEMPLO 150

Preparação de (2'S, 3S, 4'R)-1'-[(3-aminocarbonil-piperidin-1-il)carbonil-metil] -6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



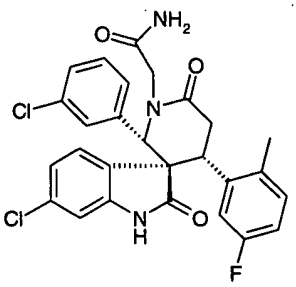
M. W. 637,54 $C_{33}H_{31}Cl_2FN_4O_4$

De uma maneira similar descrita no exemplo 147, (2'S, 3S, 4'R)-1'-[(3-aminocarbonil-piperidin-1-il)carbonil-metil] -6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica foi preparada.

MS *m/z* $(M+H)^+$: 637

EXEMPLO 151

Preparação de (2'S, 3S, 4'R) -1'-(aminocarbonil-metil) -6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



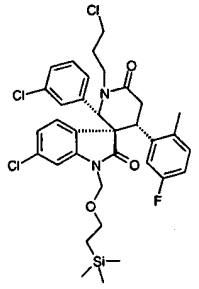
M. W. 526,40 $C_{27}H_{22}Cl_2FN_3O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 146d e 146e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (50 mg g, 0,08 mmol) foi reagida com 2-bromo-acetamida (35 mg, 0,25 mmol) e carbonato de césio (163 mg, 0,50 mmol) em DMF(2 ml). O resíduo resultante foi dissolvido em uma solução de mistura de ácido trifluoroacético (5 ml) e diclorometano(5 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi redissolvido em metanol (10 ml). À solução resultante foi adicionada N,N'-diisopropiletilamina e o bruto foi refluxado por 1 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e solução de HCl aquoso (1N). A camada orgânica foi separada, secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi triturado, purificado por HPLC Prep para dar (2'S, 3S, 4'R) -1'-(aminocarbonil-metil) -6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (8 mg).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 526

EXEMPLO 152a

Preparação do intermediário (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-1'-(3-cloro-propil)-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1 - metoxietil trimetilsilano racêmico

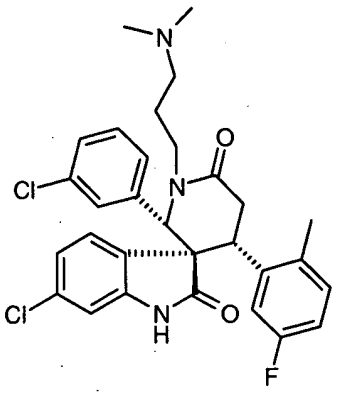


M. W. 676,14 $C_{34}H_{38}Cl_3FN_2O_5Si$

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (0,40 g, 0,67 mmol) preparado no exemplo 146a foi reagido com LiH (0,13 g, 16,70 mmol) e 1-cloro-3-bromo-propano (0,63 g, 4,01 mmol) em N,N-dimetil-formamida (3 ml), uma quantidade catalítica de KI. Após a solução ter sido agitada durante a noite, a solução foi vertida em água. A camada de água foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram secadas, concentradas para obter o produto bruto. O produto bruto foi purificado através de cromatografia para dar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-1'-(3-cloro-propil)-2'-(3-clorofenil)-4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico como um sólido amarelo (Rendimento: 0,11 g, 24%).

EXEMPLO 152b

Preparação de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-1'-(dimetilamino-propil)-4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 554,50 $C_{30}H_{30}Cl_2FN_3O_2$

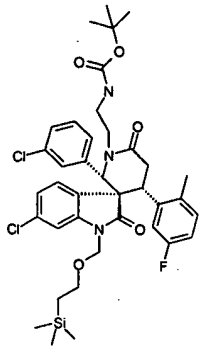
A uma solução de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-1'-(3-cloro-propil)-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1 - metoxietil trimetilsilano racêmico (0,11 g, 0,16 mmol) preparado no exemplo 152a em N,N-dimetil-formamida (3 ml) em temperatura ambiente foram adicionados cloridrato de dimetilamina (0,53 g, 6,53 mmol) e carbonato de césio (2,66 g, 8,16 mmol), e uma quantidade catalítica de KI. A mistura de reação foi agitada durante a noite, depois a solução foi vertida em solução de NH_4Cl aquosa saturada. A mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas em Na_2SO_4 e concentradas para obter 110 mg de sólido amarelo. Ao sólido amarelo foram adicionados diclorometano (10 ml) e ácido trifluoracético (10 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e solução de $NaHCO_3$ saturada. A camada orgânica foi separada e concentrada. O resíduo foi redissolvido em metanol (10 ml). À solução resultante foi adicionada N,N'-diisopropiletilamina (2 ml) e o bruto foi aquecido para 100ºC por 1 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por HPLC Prep para dar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-1'-(dimetilamino-propil)-4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (10 mg).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 554

EXEMPLO 153a

Preparação do intermediário (2'S, 3S, 4'R)-1'-[(*terc*-butoxicarbonilamino) etil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-

2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1 - metoxietil trimetilsilano racêmico

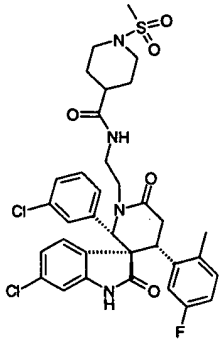


M. W. 742,80 $C_{38}H_{46}Cl_2FN_3O_5Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 152a, (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1 - metoxietil trimetilsilano racêmico (0,45 g, 0,75 mmol) foi reagido com LiH (0,15 g, 18,8 mmol) e éster de terc-butila de ácido (2-bromo-etil)-carbâmico (1,0 g, 4,52 mmol) em N,N-dimetil-formamida (3 ml), uma quantidade catalítica de KI para dar (2'S, 3S, 4'R)-1'-[(*terc*-butoxicarbonilamino) etil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1 - metoxietil trimetilsilano racêmico como um sólido amarelo (80 mg).

EXEMPLO 153b

Preparação de (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metanossulfonil-piperidino-4-il)carbonilamino-etil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 701,6 $C_{34}H_{35}Cl_2FN_4O_5S$

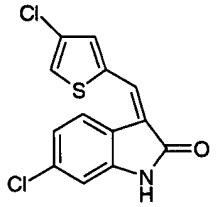
(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-1'-[(*terc*-butoxicarbamoil)etil]-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1 - metoxietil trimetilsilano racêmico preparado no exemplo 153a

(80 mg) foi adicionado diclorometano (5 ml) e depois ácido trifluoroacético (5 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e solução de $NaHCO_3$ saturada. A camada orgânica foi separada e concentrada. O resíduo foi redissolvido em metanol (5mL). À solução resultante foi adicionada N,N'-diisopropiletilamina (2 ml) e o bruto foi aquecido para 100ºC por 1 h. A mistura de reação foi concentrada. A mistura do resíduo, ácido 1-metanossulfonil-piperidino-4-carboxílico (60 mg, 0,29 mmol), EDC.HCl (56 mg, 0,29 mmol), HOBt (39 mg, 0,29 mmol) e DIPEA (101 mg, 0,78 mmol) em DMF (2 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O bruto foi depois purificado com HPLC Prep para dar (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metanossulfonil-piperidino-4-il)carbonilamino-etil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido amarelo (14 mg).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 701

EXEMPLO 154a

Preparação do intermediário E / Z-6-cloro-3-(4-cloro-tiofen-2-ilmetileno)-1,3-diidro-indol-2-ona

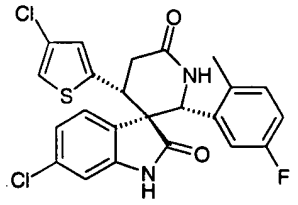


M. W. 296,18 $C_{13}H7Cl_2NOS$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1a, 6-clorooxindol (1,2 g, 7,2 mmol) foi reagido com 4-cloro-tiofeno-2-carbaldeído (1,05 g, 7,2 mmol) e pirrolidina (0,7 g, 9,9 mmol) para dar E/Z-6-cloro-3-(4-cloro-tiofen-2-ilmetileno)-1,3-diidro-indol-2-ona como um sólido amarelo (Rendimento 1,3 g, 62%)

EXEMPLO 154b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[2-(4-cloro-tiofenil)] -2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica



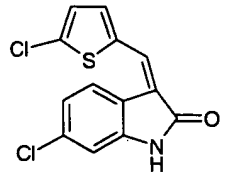
M. W. 475,37 $C_{23}H_{17}Cl_2FN_2O_2S$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1c, E / Z-6-cloro-3-(4-cloro-tiofen-2-ilmetileno)-1,3-diidro-indol-2-ona (0,2 g, 0,68 mmol) preparada no exemplo 154a foi reagida com 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 36a para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[2-(4-cloro-tiofenil)] -2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (7 mg).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 475

EXEMPLO 155a

Preparação do intermediário E / Z-6-cloro-3-(5-cloro-tiofen-2-ilmetileno)-1,3-diidro-indol-2-ona

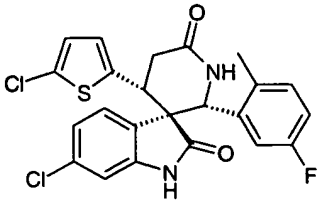


M. W. 296,18 $C_{13}H7Cl_2NOS$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1a, 6-clorooxindol (1,2 g, 7,2 mmol) foi reagido com 5-cloro-tiofeno-2-carbaldeído (1,05 g, 7,2 mmol) e pirrolidina (0,7 g, 9,9 mmol) para dar E/Z-6-cloro-3-(5-cloro-tiofen-2-ilmetileno)-1,3-diidro-indol-2-ona como um sólido amarelo (Rendimento 1,5 g, 71%)

EXEMPLO 155b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[2-(5-cloro-tiofenil)] -2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica



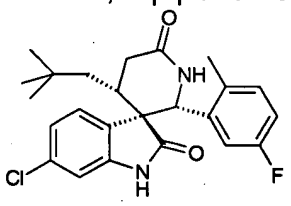
M. W. 475,37 $C_{23}H_{17}Cl_2FN_2O_2S$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1c, E / Z-6-cloro-3-(5-cloro-tiofen-2-ilmetileno)-1,3-diidro-indol-2-ona (0,2 g, 0,68 mmol) preparada no exemplo 155a foi reagida com 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 6b para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[2-(5-cloro-tiofenil)] -2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (6 mg).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 475

EXEMPLO 156

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(2,2-dimetilpropil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica



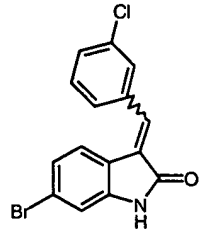
M. W. 428,94 $C_{24}H_{26}ClFN_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1c, E/Z - 6-Cloro-3-(3,3-dimetil-butilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona (0,2 g, 0,80 mmol) preparado no exemplo 1a foi reagido com 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 36a para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(2,2-dimetilpropil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (7 mg).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 429

EXEMPLO 157a

Preparação do intermediário E/Z-6-bromo-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona

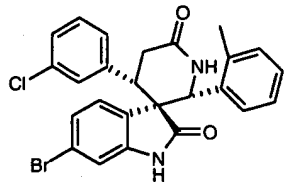


M. W. 334,60 $C_{15}H_9BrClNO$

À mistura de 6-bromooxindol (16,2 g, 92 mmol) (bloco de Combi) e 3-cloro-benzaldeído (12,9 g, 92 mmol) em metanol (109 ml) foi adicionada pirrolidina (6,55 g, 92 mmol) a gotas. A mistura foi depois aquecida para 65°C durante 3 h. Após esfriada para 4°C, a mistura foi filtrada e o precipitado resultante foi colhido, secado para dar uma mistura de E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona como um sólido amarelo luminoso (Rendimento 16,2 g, 63%).

EXEMPLO 157b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



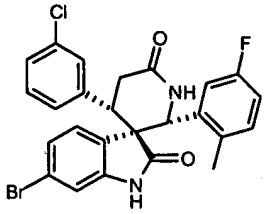
M. W. 495,81 $C_{25}H_{20}BrClN_2O_2$

A uma solução de 1-(2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 17a em tolueno (20 ml) foi adicionado E/Z-6-bromo-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol preparado no exemplo 157a (0,3 g, 0,83 mmol). A mistura de reação foi agitada e aquecida sob irradiação de microonda em um tubo vedado a 135ºC por 0,5 h. Após a solução ter sido esfriada para temperatura ambiente, metanol (50 ml) foi adicionado, e depois a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:CH_2Cl_2 = 1:3) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco. (Rendimento 0,22 g, 53%).

MS *m/z* [$(M+H)^+$]: 495

EXEMPLO 158a

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



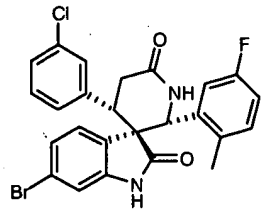
M. W. 513,80 $C_{25}H_{19}BrClFN_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 157b, E/Z-6-bromo-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol (0,4 g, 1,10 mmol) preparado no exemplo 157a foi reagido com 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 36a em tolueno para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,3 g, 54%).

MS *m/z* [$(M+H)^+$]: 513

EXEMPLO 158b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



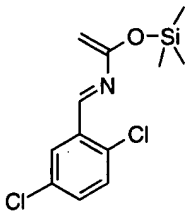
M. W. 513,80 $C_{25}H_{19}BrClFN_2O_2$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (35 mg) preparada no exemplo 158a foi conduzida através de cromatografia de coluna de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 11 mg, 31%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 11 mg, 31%).

MS *m/z* [$(M+H)^+$]: 513

EXEMPLO 159a

Preparação do intermediário 1-(2,5-diclorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

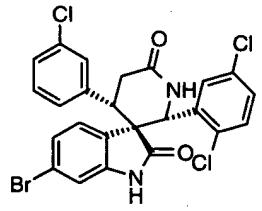


M. W. 288,25 $C_{12}H_{15}Cl_2NOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2,5-dicloro-benzaldeído (1,75 g, 10 mmol) foi usado como o material de partida no lugar de 3-clorobenzaldeído para reagir com bis(trimetilsilil)amida de lítio (1M solução em THF, 10 mL, 10 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(2,5-diclorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usada para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 159b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-diclorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



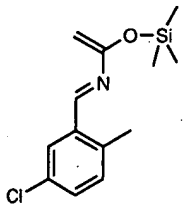
M. W. 550,67 $C_{24}H_{16}BrCl_3N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 157b, E/Z-6-bromo-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol (0,4 g, 1,10 mmol) preparado no exemplo 157a foi reagido com 1-(2,5-diclorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 159a, em tolueno para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(2,5-diclorofenil)-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidina racêmica como um sólido branco. (Rendimento 0,4 g, 67%).

MS *m/z* [$(M+H)^+$]: 549

EXEMPLO 160a

Preparação do intermediário 1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

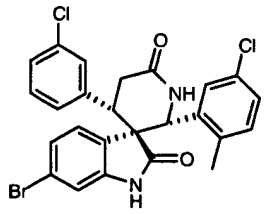


M. W. 267,83 $C_{13}H_{18}ClNOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 5-cloro-2-meti-benzaldeído (1,54 g, 10 mmol) foi usado como o material de partida no lugar de 2-metilbenzaldeído para reagir com bis(trimetilsilila de Lítio) amida (1M solução em THF, 10mL, 10mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 160b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-cloro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



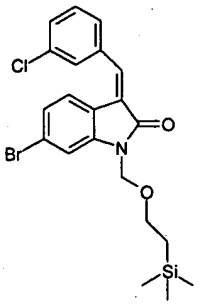
M. W. 530,25 $C_{25}H_{19}BrCl_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 157b, E/Z-6-bromo-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol (0,4 g, 1,10 mmol) preparado no exemplo 157a foi reagido com 1-(5-cloro-2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 160a, em tolueno para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(5-cloro-2-metilfenil)-2,6'-dioxoespiro[indol-3,3'-piperidino] racêmica como um sólido branco. (Rendimento 0,3 g, 51%).

MS *m/z* [$(M+H)^+$]: 529

EXEMPLO 161a

Preparação do intermediário E/Z-6-Bromo-3-(3-cloro-benzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona

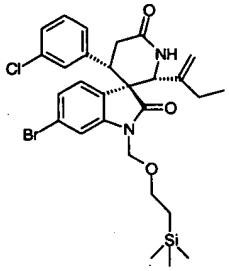


M. W. 464,87 $C_{21}H_{23}BrClNO_2Si$

A uma solução de E/Z 6-Bromo-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona (5,3 g, 16 mmol) preparada no exemplo 157a em N,N-dimetil-formamida (50 mL) a 0ºC foi adicionado NaH (60% em óleo mineral) (0,64 g,16 mmol), seguido pela adição a gotas de cloreto de 2-(trimetilsilil)etoximetila (2,65 g, 16 mmol) em tetraidrofurano (40 ml). A mistura de reação foi agitada a 0ºC por 0,5 h, depois vertida em gelo-água. O bruto foi extraído duas vezes com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado através de cromatografia (hexanos) para dar E/Z-6-Bromo-3-(3-cloro-benzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona como um óleo amarelo (Rendimento 4,5 g, 60%).

EXEMPLO 161b

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) -2'-(1-metileno-propil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1 - metoxietil trimetilsilano racêmico



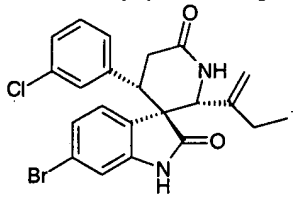
M. W. 590,04 $C_{28}H_{34}BrClN_2O_3Si$

A uma solução de 1-(1-etil-etenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (42 mmol) preparado no exemplo 80a em tolueno (50 ml) foi adicionada E/Z-6-Bromo-3-(3-cloro-benzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona (2 g, 4,3 mmol) preparada no exemplo 161a. A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio em um tubo vedado a 135ºC por 1 h.

Após esfriar para temperatura ambiente, metanol (100mL) foi adicionado, e depois a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (EtOAc:Hexano =2:1) deu (2'R, 3R,4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) -2'-(1-metileno-propil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico como um sólido (Rendimento 350 mg).

EXEMPLO 161c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica

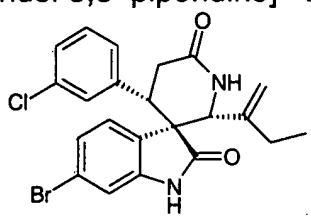


M. W. 459,77 $C_{22}H_{20}BrClN_2O_2$

A uma solução de (2'R, 3R,4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1 - metoxietil trimetilsilano racêmico (50 mg,0,08 mmol) preparado no exemplo 161b em diclorometano (5 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (5 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h. Após remover o solvente, o resíduo foi dissolvido em metanol (2 ml). À solução resultante foi adicionada N,N'-diisopropiletilamina (1 ml). O tubo de reação foi depois aquecido para 135ºC por 20 min. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por HPLC Prep para obter (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como sólido (30 mg).

EXEMPLO 161d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral



M. W. 459,77 $C_{22}H_{20}BrClN_2O_2$

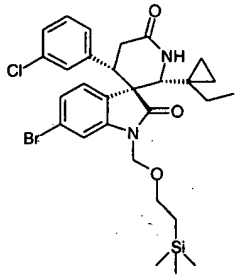
(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-metileno-propil)

espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica (30 mg) foi separada através de cromatografia de coluna de quiral para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-metileno-propil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral (7 mg de sólido branco) e (2'S, 3S, 4'R)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-metileno-propil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (7 mg).

MS *m/z* [(M+H)$^+$]: 459

EXEMPLO 162a

Preparação do intermediário (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-etil-ciclopropil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1 - metoxietil trimetilsilano racêmico

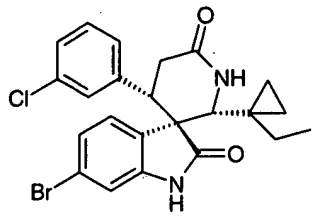


M. W. 604,06 $C_{29}H_{36}BrClN_2O_3Si$

CH_2I_2 (1,2 g, 4,6 mmol) foi dissolvido em tolueno seco (5 ml) a 0ºC. Após agitada para 10 min sob Argônio, Et_2Zn (1 M em THF, 3,3 ml, 3,67 mmol) foi adicionado. Após agitada por 15 min, uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1 - metoxietil trimetilsilano racêmico (270 mg, 0,46 mmol) preparado no exemplo 161b em tolueno seco (10 ml) foi adicionada. Após agitada em temperatura ambiente durante 3 h, a reação foi extinguida com NH_4Cl saturado (20 ml). A camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4, concentrada, o resíduo, foi usado para próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 162b

Preparação de (2R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) -2'-(1-etil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



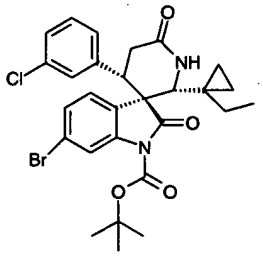
M. W. 473,80 $C_{23}H_{22}BrClN_2O_2$

A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-etil-ciclopropil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-metoxietil trimetilsilano racêmico (48 mg, 0,079 mmol) preparado no exemplo 162a em diclorometano (5 ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (5 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h. Depois o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi dissolvido em metanol (2 ml). À solução resultante foi adicionada N,N'-diisopropiletilamina (1 ml). A mistura foi aquecida para 135ºC por 20 min. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por HPLC Prep para obter (2R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-etil-ciclopropil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica. O composto racêmico foi separado através de cromatografia de coluna de quiral para obter (2R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-etil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral (4,5 mg) e (2S, 3S, 4'R)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral (4,5 mg).

MS *m/z* [$(M+H)^+$]: 473

EXEMPLO 163a

Preparação do intermediário éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-ciclopropil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico



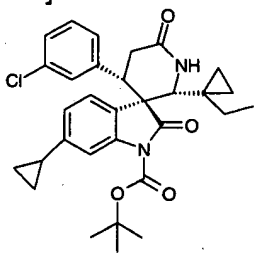
M. W. 573,92 $C_{28}H_{30}BrClN_2O_4$

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (220 mg, 0,47 mmol)

preparada no exemplo 162b, $(Boc)_2O$ (121,9 mg, 0,56mmol) e DMAP (73,9 mg, 0,61 mmol) foram misturados em tetraidrofurano (10 ml). Após agitada por 0,5 h, a solução foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em EtOAc. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa a 0,5N HCl por várias vezes. Depois a camada orgânica foi secada e concentrada para obter sólido amarelo (240 mg).

EXEMPLO 163b

Preparação do intermediário éster de *terc*-butila de ácido (2'R,3R,4'S)-4'-(3-clorofenil)-6-ciclopropil-2'-(1-etil-ciclopropil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico

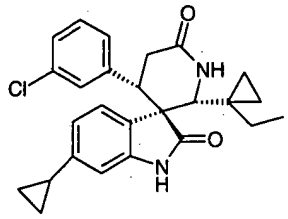


M. W. 535,09 $C_{31}H_{35}ClN_2O_4$

Sob atmosfera de Argônio, éster de *terc*-butila de ácido (2'R,3R,4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-ciclopropil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (28 mg, 0,049 mmol), ácido ciclopropilborônico (4,5 mg, 0,0524 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg), K_3PO_4 (50 mg) e algumas gotas de água foram misturadas em tolueno (3 ml). A mistura foi aquecida sob irradiação de microonda a 130ºC por 20 min. Depois a solução foi vertida em água e a camada aquosa foi extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada e concentrada. O resíduo foi purificado por TLC Prep para obter éster de *terc*-butila de ácido (2'R,3R,4'S)-6-ciclopropil-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-ciclopropil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro [indol - 3,3'-piperidino] - 1-carboxílico racêmico (10 mg).

EXEMPLO 163c

Preparação de (2'R,3R,4'S)-6-ciclopropil-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica



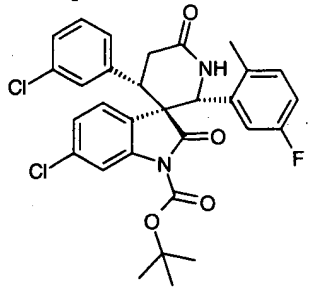
M. W. 434,97 $C_{26}H_{27}ClN_2O_2$

Éster de *terc*-butila de ácido (2'R,3R,4'S)-6-ciclopropil-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-ciclopropil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (10 mg, 0,019 mmol) foi dissolvido em uma solução metanólica de HCl (6 M, 10 ml). Após 10 min, a solução foi concentrada para obter (2'R, 3R, 4'S)-6-ciclopropil-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco. (Rendimento, 5,9 mg, 72%)

MS *m/z* [$(M+H)^+$]: 435

EXEMPLO 164a

Preparação do intermediário éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico

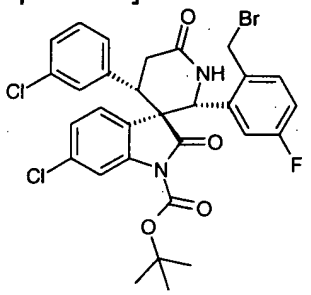


M. W. 569,47 $C_{30}H_{27}Cl_2FN_2O_4$

A uma mistura de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) - 2' - (5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica (300 mg, 0,64 mmol) preparada no exemplo 36c em diclorometano (30 ml) foi adicionado 4-dimetilaminopiridina (94 mg, 0,77 mmol) e di-terc-butil-dicarbonato (153 mg, 0,71 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min, e depois purificada através de cromatografia de coluna para dar éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico como sólido (350 mg, 96%).

EXEMPLO 164b

Preparação do intermediário éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-(2-bromometil-5-fluoro-fenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-2,3-diidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico.

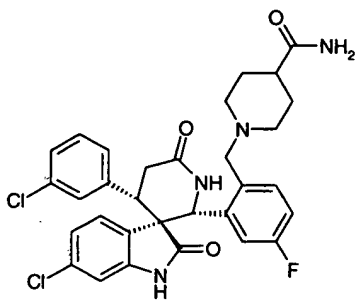


M. W. 648,36 $C_{30}H_{26}BrCl_2FN_2O_4$

A uma solução de éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (900 mg, 1,58 mmol) em tetracloreto de carbono (20 ml) foram adicionados peróxido de benzoíla (380 mg, 1,58 mmol) e NBS (280 mg, 1,58 mmol). A mistura foi aquecida sob irradiação de microonda a 100ºC por 30 min, depois purificada através de cromatografia de coluna para dar éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-(2-bromometil-5-fluoro-fenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-2,3-diidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico como sólido (170 mg, 16%). O material de partida éster de terc-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (550 mg, 0,96 mmol) foi restabelecido.

EXEMPLO 164c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S) 2'-[2-(4-aminocarbonil-piperidin-1-il)metil-5-fluoro-fenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] -2,6'(1H)-diona racêmica



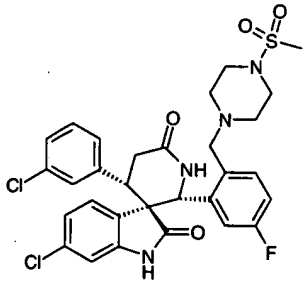
M. W. 595,51 $C_{31}H_{29}Cl_2FN_4O_3$

A uma solução de éster de *terc*-butila de ácido (2'R,3R,4'S)-(2-bromometil-5-fluoro-fenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-2,3-diidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (30 mg, 0,046 mmol) preparado no exemplo 164b em acetonitrila (5 ml) foram adicionados $K2CO_3$ (13 mg, 0,094 mmol) e amida de ácido piperidino-4-carboxílico (12 mg, 0,094 mmol). A mistura foi refluxada por 2 h, depois concentrada. O resíduo foi purificado através de HPLC Prep para dar (2'R, 3R, 4'S) 2'-[2-(4-aminocarbonil-piperidin-1-il)metil-5-fluoro-fenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica como sólido (2,6 mg,).

MS *m/z* [$(M+H)^+$]: 595

EXEMPLO 165

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) -2'-[5-fluoro-2-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)metil-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica

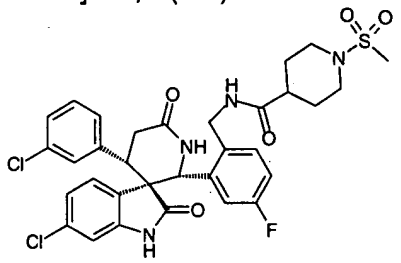


M. W. 631,56 $C_{30}H_{29}Cl_2FN_4O_4S$

A uma solução de éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromometil-5-fluoro-fenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (30 mg, 0,046 mmol) preparado no exemplo 164b em acetonitrila (5 ml) foram adicionados $K2CO_3$ (13 mg, 0,094 mmol) e 1-metanossulfonil-piperazina (15 mg, 0,094 mmol). A mistura foi refluxada por 2 h, concentrada. O resíduo foi dissolvido em ácido trifluoroacético e agitado em temperatura ambiente durante 30 min, depois concentrado e purificado através de HPLC Prep para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluoro-2-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)metil-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona como sólido (5 mg, 17%).

EXEMPLO 166

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) -2'-{5-fluoro-2-[(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)carbonilamino-metil]-fenil}-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica



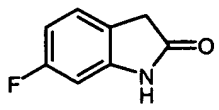
M. W. 673,6 $C_{32}H_{31}Cl_2FN_4O_5S$

À solução de amônia aquosa (17%, 2 ml, ~20mmol) foi adicionado uma solução de éster de *terc*-butila de ácido (2'R,3R,4'S)-(2-bromometil-5-fluoro-fenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-2,3-diidro-2,6'-dioxo-espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (40 mg, 0,06 mmol) preparado no exemplo 164b em N,N-dimetilformamida (2 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, seguido por adição de EtOAc (20 ml). A fase orgânica foi separada e lavada por água, secada em Na_2SO_4. O solvente foi removido a vácuo, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano. Depois ácido 1-metanossulfonil-piperidino-4-carboxílico, (20 mg) dimetilaminopiperidina (25 mg) e EDCI (40 mg) foi adicionado à solução. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, depois diluída com diclorometano, lavada através de solução de HCl aquosa (1 N, 10 ml), água (10 ml), secada em Na_2SO_4. A camada orgânica foi separada, concentrada e o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para dar o composto titulado como sólido (12 mg).

MS *m/z* [$(M+H)^+$]: 673

EXEMPLO 167a

Preparação do intermediário 6-fluoro-1,3-diidro-indol-2-ona



M. W. 151,14 C_8H_6FNO

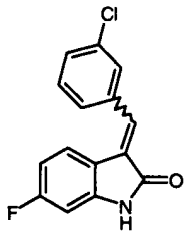
A uma mistura de NaH (60%, 7g, 0,16 mol) em sulfóxido de di-

metila (150 ml) foi adicionado malonato de dimetila a gotas (20 ml, 0,16 mol). A mistura foi aquecida para 100ºC por 10 min depois esfriada para temperatura ambiente, seguido pela adição de 2,5-difluoronitrobenzeno (14 g, 0,08 mol). Após agitada a 90ºC por 2 h, a mistura foi esfriada e vertida em 5% HCl aq. com esfriamento em gelo. EtOAc (50 ml) foi adicionado e a fase orgânica foi separada, lavada através de água e secada com Na_2SO_4. O solvente foi removido a vácuo para dar éster de dimetila de ácido 2-(4-fluoro-2-nitro-fenil)-malônico (19,4 g). Éster de dimetila de ácido 2-(4-fluoro-2-nitro-fenil)-malônico (6 g, 22 mmol) foi dissolvido em ácido acético glacial (30 ml), o HCl aquoso (6N, 30 ml) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a refluxo por 4 h. Pó de ferro (5 g, 88 mmol) foi adicionado em partes à mistura e o refluxo foi permitido continuar por mais 2 h. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo restante foi extraído por EtOAc. A fase orgânica lavada com HCl aquoso (1N), salmoura e secada em Na_2SO_4, concentrada para dar o composto titulado como um sólido amarelo (3 g, 89%).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 152

EXEMPLO 167b

Preparação do intermediário E/Z-6-fluoro-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona



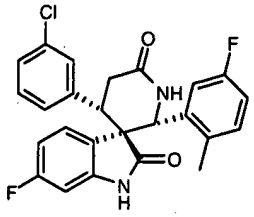
M. W. 273,70 $C_{15}H_9ClFNO$

À mistura de 6-fluorooxindol (13,9 g, 92 mmol) e 3-cloro-benzaldeído (12,9 g, 92 mmol) em metanol (109 ml) foi adicionada pirrolidina (6,55 g, 92 mmol) a gotas. A mistura foi depois aquecida para 65°C durante 3 h. Após esfriada para 4°C, a mistura foi filtrada e o precipitado resultante foi colhido, secado para dar uma mistura de E/Z-6-fluoro-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona como um sólido amarelo luminoso (Rendimento 17,5 g, 64%).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 274

EXEMPLO 167c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil) - 6-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



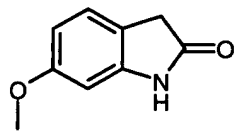
M. W. 452,89 $C_{25}H_{19}ClF_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1c, E/Z-6-fluoro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol (0,4 g, 1,10 mmol) preparado no exemplo 167b foi reagido com 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 36a, em tolueno para dar (2'R, 3R, 4'S) - 4'-(3-clorofenil) - 6-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,1 g). A (2'R, 3R, 4'S) - 4'-(3-clorofenil) - 6-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica foi separada através de cromatografia de coluna de quiral para dar os compostos do título como um sólido branco.

MS *m/z* $(M+H)^+$: 453

EXEMPLO 168a

Preparação do intermediário 6-metóxi-1,3-diidro-indol-2-ona



M. W. 163,18 $C_9H_9NO_2$

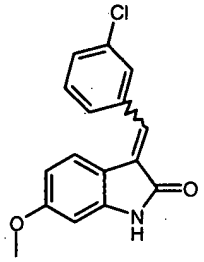
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 167a, 1-cloro-4-metóxi-2-nitro-benzeno(19 g, 0,1 mol) foi reagido com malonato de dimetila (16 g, 0,2 mol), NaH e pó de ferro para dar 6-metóxi-1,3-diidro-indol-2-ona (3 g, 18%).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 164

EXEMPLO 168b

Preparação do intermediário E/Z-6-metóxi-3-(3-cloro-

benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona



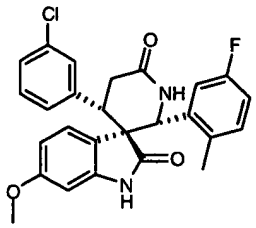
M. W. 285,73 $C_{16}H_{12}ClNO_2$

À mistura de 6-metoxioxindol (1,60 g, 10 mmol) e 3-cloro-benzaldeído (1,4 g, 10 mmol) em metanol (10 ml) foi adicionada pirrolidina (0,82 ml, 10 mmol) a gotas. A mistura foi depois aquecida para 65°C durante 3 h. Após esfriada para 4°C, a mistura foi filtrada e o precipitado resultante foi colhido, secado para dar uma mistura de E/Z-6-metóxi-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona como um sólido amarelo luminoso (Rendimento 1,7 g, 60%).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 286

EXEMPLO 168c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) - 6-metóxi espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



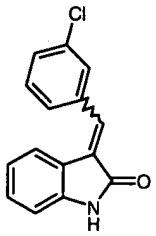
M. W. 464,93 $C_{26}H_{22}ClFN_2O_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1c, E/Z-6-metóxi-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol (0,4 g, 1,10 mmol) preparado no exemplo 168b foi reagido com 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 36a, em tolueno para dar (2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-6-metóxi espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,05 g, 10%).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 465

EXEMPLO 169a

Preparação do intermediário E/Z-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona



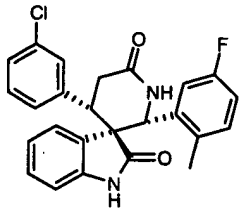
M. W. 255,71 $C_{15}H_{10}ClNO$

À mistura de oxindol (2,66 g, 20 mmol) e 3-cloro-benzaldeído (2,81 g, 20 mmol) em metanol (20 ml) foi adicionada pirrolidina (1,65 ml, 20 mmol) a gotas. A mistura foi depois aquecida para 65°C durante 3 h. Após esfriada para 4°C, a mistura foi filtrada e o precipitado resultante foi colhido, secado para dar uma mistura de E/Z-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona como um sólido amarelo luminoso (Rendimento 4 g, 78%).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 256

EXEMPLO 169b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



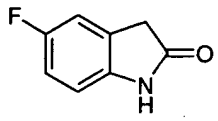
M. W. 434,90 $C_{25}H_{20}ClFN_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1c, E/Z-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol (0,4 g, 1,10 mmol) preparado no exemplo 169a foi reagido com 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 36a, em tolueno para dar (2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,08 g, 15%).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 435

EXEMPLO 170a

Preparação do intermediário 5-fluoro-1,3-diidro-indol-2-ona



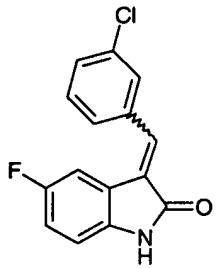
M. W. 151,14 C_8H_6FNO

À solução de ácido 3-fluorofenilacético (1,23 g,8 mmol) em H_2SO_4 concentrado (2,0 ml, 40 mmol) a 0ºC foi adicionado HNO_3 (0,374 ml, 8 mmol) lentamente. A mistura de reação resultante foi agitada sob argônio por 2 h a 0ºC, e vertida em gelo-água. O sólido branco foi precipitado, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada com Na_2SO_4, e concentrada. O ácido (5-fluoro-2-nitro-fenil)-acético bruto foi dissolvido em ácido acético. À solução foi adicionada pó de ferro (1,79 g, 32 mmol). A mistura de reação foi agitada e aquecida a refluxo por 2 h. Depois a mistura foi concentrada a vácuo. O resíduo foi extraído com acetato de etila, e a camada orgânica foi separada, lavada por HCl aquoso (1N), salmoura, secada em Na_2SO_4, concentrada para dar o produto desejado a vácuo (1 g, 82%).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 152

EXEMPLO 170b

Preparação do intermediário E/Z-5-fluoro-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona



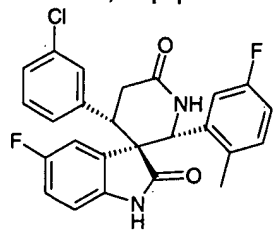
M. W. 273,70 $C_{15}H_9ClFNO$

À mistura de 5-fluorooxindol (3,00 g, 20 mmol) e 3-cloro-benzaldeído (2,8 g, 20 mmol) em metanol (20 ml) foi adicionada pirrolidina (1,72 ml, 10 mmol) a gotas. A mistura foi depois aquecida para 65°C durante 3 h. Após esfriada para 4°C, a mistura foi filtrada e o precipitado resultante foi colhido, secado para dar uma mistura de E/Z-5-fluoro-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona como um sólido amarelo luminoso (Rendimento 1,7 g, 30%).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 274

EXEMPLO 170c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil) - 5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



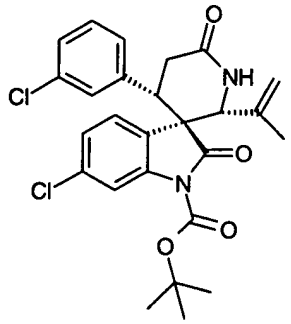
M. W. 452,89 $C_{25}H_{19}ClF_2N_2O_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1c, E/Z-5-fluoro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol (0,4 g, 1,10 mmol) preparado no exemplo 170b foi reagido com 1-(5-fluoro-2-metilfenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 36a, em tolueno para dar (2'R, 3R, 4'S) - 4'-(3-clorofenil)-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 2 g, 41%).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 453

EXEMPLO 171a

Preparação do intermediário éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) -2'-isopropenil-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico



M. W. 501,41 $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O_2$

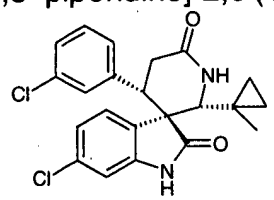
A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,4 g, 1 mmol) preparada no exemplo 87c em diclorometano (10 ml) a 0ºC foi adicionado di-terc-butil-dicarbonato (0,47 g, 2 mmol), seguido pela adição de

4-dimetilaminopiridina (0,29 g, 2,4 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h, depois vertida em gelo-água. A camada orgânica foi separada, lavada por HCl aquoso (0,5 N), secada em Na_2SO_4, concentrada para dar éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico como um sólido branco. (Rendimento 0,47 g, 95%).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 501

EXEMPLO 171b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



M. W. 415,32 $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2$

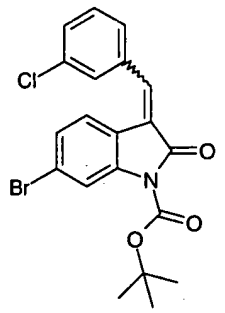
A uma solução de CH_2I_2 (1,2 g, 4,6 mmol) em tolueno anidro (5 ml) sob Argônio a 0ºC foi adicionada uma solução de tolueno de Et_2Zn (1,1M, 3,3ml, 3,67 mmol). A mistura foi agitada por 15 min, depois uma solução de tolueno (10 ml) de éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) -2'-isopropenil-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (230 mg, 0,46 mmol) preparada no exemplo 171a foi adicionada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h, depois extinguida com NH_4Cl saturado aquoso (20 ml). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas em Na_2SO_4 e concentradas para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (162 mg). Depois (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica através de SFC de quiral para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (50 mg).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2+H$ $[(M+H)^+]$:

415,0975 Encontrado: 415,0975. ^{1}H RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 0,10 (m, 2 H), 0,23 (s, 3 H), 0,36 (m, 1 H), 0,55 (m, 1 H), 2,60 (dd, J = 6,4, 18,4 Hz, 1 H), 2,85 (dd, J = 12,8, 18,4 Hz, 1 H), 3,14 (s, 1H), 3,66 (dd, J = 6,4 Hz, 13,2 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,71 (d,J = 2 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,08-7,14 (m, 2 H), 7,18~7,20 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 10,56 (s, 1 H) ppm.

EXEMPLO 172a

Preparação do intermediário éster de terc-butila de ácido E/Z-6-Bromo-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico



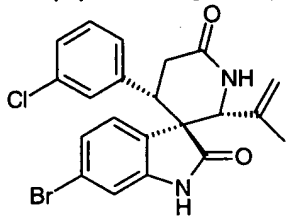
M. W. 434,72 $C_{20}H_{17}BrClNO_3$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 24a, E/Z-6-bromo-3-(3-cloro-benzilideno)-1,3-diidro-indol-2-ona (2,4 g, 7,2 mmol) preparada no exemplo 157a foi reagida com di-terc-butil-dicarbonato (1,86 g,10 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (1,46 g, 12 mmol) para dar éster de terc-butila de ácido E/Z-6-bromo-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico como um sólido amarelo (Rendimento 1,5 g, 48%).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 434

EXEMPLO 172b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 445,75 $C_{21}H_{18}BrClN_2O_2$

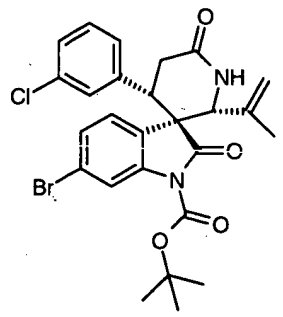
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-bromo-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-

diidro-indol-1-carboxílico (5 g, 12,8 mmol) preparado no exemplo 172a foi reagido com 1-isopropenil-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 87b em tolueno, depois tratado com ácido trifluoroacético para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido amarelo (Rendimento 2,2 g, 40%).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 445

EXEMPLO 173a

Preparação de éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) -2'-isopropenil-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxila racêmica



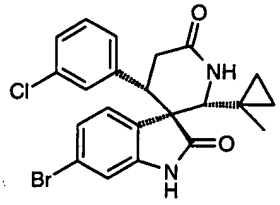
M. W. 545,87 $C_{26}H_{26}BrClN_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 171a, (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,45 g, 1 mmol) preparada no exemplo 172b foi reagida com diterc-butil-dicarbonato (0,24 g, 1 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,15 g, 1,2 mmol) para dar éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) -2'-isopropenil-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxila racêmica como um sólido branco (Rendimento 0,49 g, 90%).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 545

EXEMPLO 173b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



M. W. 459,77 $C_{22}H_{20}BrClN_2O_2$

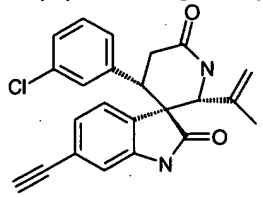
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 171b, éster de *terc*-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) -2'-isopropenil-2,6'-dioxo espiro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxila racêmica (250 mg, 0,46 mmol) preparada no exemplo 173a foi reagida com CH_2I_2 (1,2 g, 4,6 mmol) e Et_2Zn (3,3 ml, 3,67 mmol) para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (Rendimento 183 mg, 87%). A (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica foi separada através de cromatografia de coluna de quiral para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como sólido branco (15 mg).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 459

^{1}H RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 0,10 (m, 2 H), 0,25 (s, 3 H), 0,34 (m, 1 H), 0,54 (m, 1 H), 2,59 (dd, J = 6,4, 18,4 Hz, 1 H), 2,85 (dd, J = 12,8, 18,4 Hz, 1 H), 3,13 (s, 1 H), 3,62-3,67 (dd, J = 6,4, 12,8 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 7,10 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,25-7,32 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 10,56 (s, 1 H) ppm.

EXEMPLO 174

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil) -6-etinil-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 390,87 $C_{23}H_{17}ClN_2O_2$

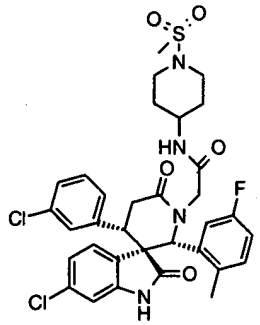
Uma mistura de éster-1,3-diidro-indol-2-ona de terc-butila de ácido (2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-2,6'-dioxo espi-

ro[indol-3,3'-piperidino]-1-carboxílico racêmico (54 mg, 0,1 mmol) preparado no exemplo 173a, $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0,02 mmol), K_3PO_4 (110 mg, 0,5 mmol), trimetilsililetinilborato de dimetila (1 ml, 0,5 M, 0,5 mmol) em tolueno (3 ml) foi aquecida sob irradiação de microonda a 130ºC durante 1 hora. O solvente foi removido a vácuo. Ao resíduo foram adicionados metanol (3 ml) e NaOH aquoso (2 N, 3 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. O solvente foi removido a vácuo, o resíduo foi diluído com acetato de etila (20 ml), lavado com salmoura, NH_4Cl saturado, salmoura, depois a camada orgânica foi separada, e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para dar (2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil) -6-etinil-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (2 mg).

Solução de dimetil trimetilsililetinilborato foi preparada de acordo com o procedimento da literatura em Lutzen, L., et al *Synthesis*, 2006, No3, 519-527.

EXEMPLO 175

Preparação de (2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metilsulfonil-4-piperidinil)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



M. W. 687,62 $C_{33}H_{33}Cl_2FN_4O_5S$

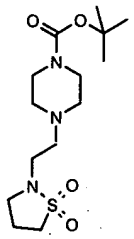
O sal de ácido trifluoroacético 1-metanossulfonil-piperidin-4-ilamina (111 mg, 0,38 mmol) foi agitado com N-metil morfolina (208 uL, 1,9 mmol) e DMAP (3 mg) em DMF (2 ml) por 5 min para obter uma solução clara. Uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(fluorocarbonil)-metil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,1 g, 0,18 mmol) preparada no exemplo 57a em DMF (1 ml) foi adicionada e a mistura foi aquecida em um forno de microonda por 15 min a

100ºC. A mistura foi vertida em água e foi extraída com EtOAc (4x). A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada e concentrada para dar um resíduo amarelo que foi purificado por coluna de sílica-gel de 12 g eluído com 0-5% MeOH em cloreto de metileno. Um pó branco (74,3 mg, 60% rendimento) foi obtido como mistura racêmica desejada. Este foi opticamente separado em dois compostos enantioméricos puros (24 mg cada) através de SFC de quiral usando 30% metanol.

MS *m/z* $(M+H)^+$: 687

EXEMPLO 176a

Preparação do intermediário éster de terc-butila de ácido 4-[2-(1,1-Dioxo-isotiazolidin-2-il)-etil]-piperazino-1-carboxílico



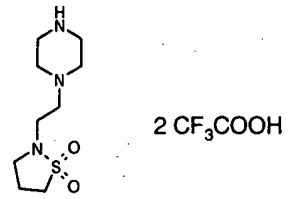
M. W. 333,45 $C_{14}H_{27}N_3O_4S$

A uma solução agitada de 1-Boc-4-(2-aminoetil)-piperazina (1,26 g, 6,8 mmol) e trietilamina (1mL) em THF (10 ML), cloreto de 3-cloropropilsulfonila (Aldrich, 0,68 ml, 6,94 mmol) foi adicionado lentamente em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 30 minutos e a reação foi extinguida com água. A mistura nova foi extraída com acetato de etila e os extratos foram combinados e secados (Na_2SO_4). A solução foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em THF (20 ml) e Cs_2CO_3 (500 mg), NaI (80 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada a refluxo durante a noite. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente e vertida em água. A mistura nova foi extraída com acetato de etila (3x15 ml) e os extratos foram combinados e secados (Na_2SO_4). Remoção do solvente em um evaporador rotativo deu um sólido. 2,01 g.

MS *m/z* $(M+H)^+$: 334

EXEMPLO 176b

Preparação do intermediário ácido di-trifluoroacético de 1-[2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-etil]-piperazina



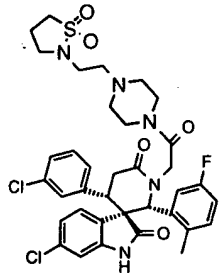
M. W. 233,33 $C_9H_{19}N_3O_2S$

Éster de terc-butila de ácido 4-[2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-etil]-piperazino-1-carboxílico (2,01 g) foi tratado com 30% de TFA/CH_2Cl_2 (10 ml) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar um sólido. 2,46 g.

MS *m/z* $(M+H)^+$: 234

EXEMPLO 176c

Preparação de (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-{[4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)etil]piperazinil-carbonil-metil} espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



M. W. 742,70 $C_{36}H_{38}Cl_2FN_5O_5S$

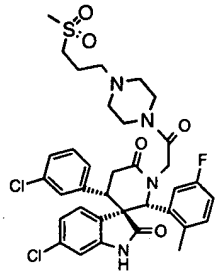
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 175, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(fluorocarbonil)-metil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,1 g, 0,18 mmol) preparada no exemplo 57a foi reagida com ácido di-trifluoroacético de 1-[2-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-etil]-piperazina preparado no exemplo 176b e separação de SFC de quiral para dar (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-{[4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)etil]piperazinil-carbonil-metil} espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'91H)-diona de quiral.

MS *m/z* $(M+H)^+$: 742

EXEMPLO 177

Preparação de (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-{[3-(metilsulfonil)propil]piperazinil-carbonil-metil} espiro[3H-

indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



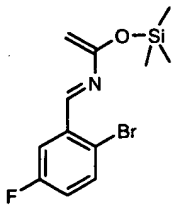
M. W. 715,68 $C_{35}H_{37}Cl_2FN_4O_5S$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 176, (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(fluorocarbonil)-metil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,1 g, 0,18 mmol) preparada no exemplo 57a foi reagida com diidrocloreto de 1-[(3-metilsulfonil)propil]piperazina (US23289) e separação de quiral para dar (2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-{[3-(metilsulfonil)propil]piperazinil-carbonil-metil} espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral.

MS *m/z* $(M+H)^+$: 715

EXEMPLO 178a

Preparação do intermediário 1-(2-Bromo-2-fluorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

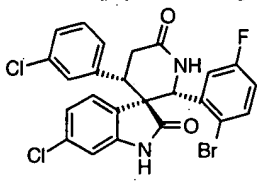


M. W. 316,25 $C_{12}H_{15}BrFNOSi$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-bromo-2-fluoro-benzaldeído (8,1 g, 40 mmol) (Alfa) foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (6,4 g, 40 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 16 ml, 40 mmol), cloreto de trimetilsilila (4,4 g, 40 mmol), trietilamina (5,6 g, 52 mmol) e cloreto de acetila (4,1 g, 52 mmol) para dar 1-(2-bromo-2-fluorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como uma goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 178b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromo-5-fluorofenil) 6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 534,22 $C_{24}H_{16}BrCl_2FN_2O_2$

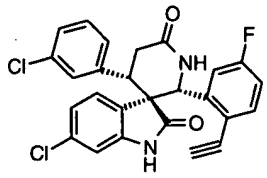
A uma solução agitada de E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,3-diidro-indol-2-ona (3,76 g, 8,13 mmol) preparada no exemplo 55a em tolueno (40 ml), 1-(2-bromo-2-fluorofenil)-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno (10,25 g, 32 mmol) preparado no exemplo 178a foi adicionado e a mistura foi agitada a refluxo por 2,5 h. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente e metanol (20 ml) foi adicionado. A mistura nova foi agitada por 1 h em temperatura ambiente e depois passada para um bloco de sílica-gel curto. A coluna foi enxaguada com 30% (EtOAc/Hexanos). O solvente foi removido e o resíduo foi purificado através de cromatografia em uma máquina de ISCO (0-44% EtOAc/Hexanos, 30 min.) para dar um sólido amarelo pálido. 4,22 g.

Este sólido (1,5 g, 2,12 mmol) foi tratado com TFA/CH_2Cl_2 (30%) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi dissolvido em metanol (20 ml). DIPEA (Aldrich, 2 ml) foi depois adicionado e a mistura foi agitada a refluxo por 2 h. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado através de cromatografia em uma máquina de ISCO (25-48% EtOAc/Hexanos, 30 min.) para dar um sólido branco-sujo. 520 mg.

MS *m/z* $(M+H)^+$: 534

EXEMPLO 179

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-2'-6-cloro-4'-(3-clorofenil) - (2-etinil-5-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



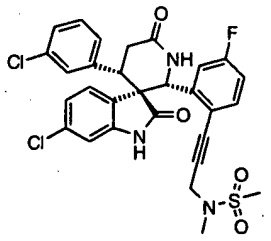
M. W. 479,34 $C_{26}H_{17}Cl_2FN_2O_2$

A uma solução agitada de (2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromo-5-fluorofenil) 6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (120 mg, 0,23 mmol) preparada no exemplo 178b em DMF (2 ml), trimetilsilanil-acetileno (Aldrich, 88 mg, 0,92 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (Aldrich, 10 mg) e Et_3N (Aldrich, 0,35 ml) foram adicionados e a mistura foi purgada com nitrogênio e depois aquecida para 100ºC por 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em metanol (5 ml). À solução agitada, KF (210 mg) foi adicionado e a mistura nova foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado através de cromatografia em uma máquina de ISCO (30-40 EtOAc/Hexanos, 30 min.) para dar um sólido amarelo pálido. 32 mg.

MS *m/z* $(M+H)^+$: 479

EXEMPLO 180

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-2'-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-{5-fluoro-2-[3-(metanossulfonil-metil-amino)-prop-1-inil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



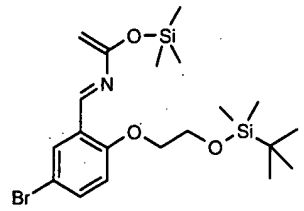
M. W. 600,50 $C_{29}H_{24}Cl_2FN_3O_4S$

A uma solução agitada de (2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromo-5-fluorofenil) 6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (63 mg, 0,12 mmol) preparada no exemplo 178b em DMF (2 ml), N-metil-N-prop-2-inil-metanossulfonamida (preparada por tratamento do cloreto de amina com trietilamina, cloreto de metanossulfonila, 70 mg, 0,48 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (20 mg) e Et_3N (0,5 ml) foi adicionada e a mistura foi purgada com nitrogênio e depois aquecida para 100ºC por 4 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia em uma máquina de ISCO (50% EtOAc/hexanos, 30 min.) para dar um sólido branco. 20 mg.

MS *m/z* $(M+H)^+$: 479

EXEMPLO 181a

Preparação do intermediário 1-[5-bromo-2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

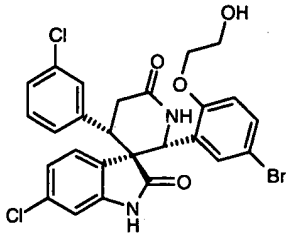


M. W. 472,57 $C_{20}H_{34}BrNO_3Si_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 5-bromo-2-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-benzaldeído (17,25 g, 48 mmol) preparado no exemplo 130a foi reagido com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (8,28 g, 48 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 19,2 ml, 48 mmol), cloreto de trimetilsilila (6,07 ml, 48 mmol), trietilamina (8,7 ml, 62,5 mmol) e cloreto de acetila (4,53 ml, 62 mmol) para dar 1-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-5-cloro-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como óleo amarelo e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 181b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 576,28 $C_{26}H_{21}BrCl_2N_2O_4$

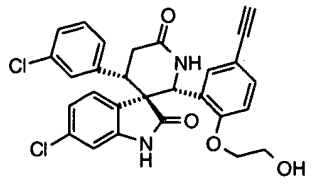
De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (2,5 g, 6,4 mmol) foi reagido com 1-[5-bromo-2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-fenil]-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 181a em tolueno e depois ácido trifluoroacético em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-

bromo-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido (1,52 g, 41%).

MS *m/z* $(M+H)^+$: 576

EXEMPLO 182a

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



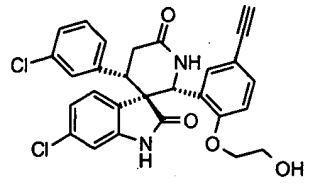
M. W. 521,40 $C_{28}H_{22}Cl_2N_2O_4$

A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (60 mg, 0,11 mmol) preparada no exemplo 181b em DMF (2 ml), Et_3N (0,3 ml), $PdCl_2(Ph_3P)_2$ (Aldrich, 15 mg) foi adicionado e a mistura foi purgada com nitrogênio e vedada. O vaso foi aquecido em um reator de microonda por 25 min. e a mistura foi vertida em água. A mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos foram combinados e secados com sulfato de sódio e secados para dar um óleo marrom que foi purificado através de cromatografia em uma máquina de ISCO (30-100% EtOAc/Hexanos) para dar uma espuma. 45 mg. A espuma foi depois dissolvida em metanol (4 ml) e KF (Aldrich, 53 mg) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi particionado entre EtOAc/água. A camada orgânica foi secada e concentrada e o resíduo foi purificado através de cromatografia em máquina de ISCO (30-100% EtOAc/Hexano) para dar um sólido branco-sujo. 25 mg.

MS *m/z* $(M+H)^+$: 521

EXEMPLO 182b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral



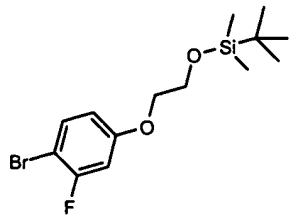
M. W. 521,40 $C_{28}H_{22}Cl_2N_2O_4$

Separação dos dois enantiômeros de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (65 mg) foi conduzida através de SFC de quiral para fornecer (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 26,3 mg, 40%) e (2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral como um sólido branco (Rendimento: 25 mg, 38%).

^{1}H RMN (300 M Hz, DMSO-d_6): δ = 2,51 (m, 1 H), 2,98 (dd, J = 13,9, 15,6 Hz, 1 H), 3,75-3,96 (m, 6 H), 4,65 (br s, 1 H), 5,58 (s, 1 H), 6,40 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,81 (dd, J = 9,3 Hz, 2,4, 2H), 7,04-7,1 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 9,5 Hz, 2,1 Hz, 2 H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,06 (br, 1 H), 10,27 (br, s, 1 H) ppm.

EXEMPLO 183a

Preparação do intermediário [2-(4-bromo-3-fluoro-fenóxi)-etóxi]-terc-butil-dimetil-silanol



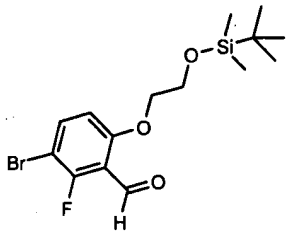
M. W. 349,32 $C_{14}H_{22}BrFO_2Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 132a, 4-bromo-3-fluoro-fenol (12 g, 62,3 mmol) foi reagido com K_2CO_3 (26 g, 188 mmo) e (2-bromo-etóxi)-terc-butil-dimetil-silano (18,0 g, 75,3 mmol) para dar [2-(4-bromo-3-fluoro-fenóxi)-etóxi]-terc-butil-dimetil-silano como óleo amarelo (17,2 g, 77%).

EXEMPLO 183b

Preparação do intermediário 3-bromo-6-[2-(terc-butil-dimetil-

silaniloxi)-etóxi]-2-fluoro-benzaldeído

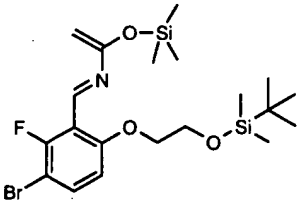


M. W. 377,33 $C_{15}H_{22}BrFO_3Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 52a, 1[2-(4-bromo-3-fluoro-fenóxi)-etóxi]-terc-butil-dimetil-silano (17,2 g, 49,3 mmol) preparado no exemplo 183a foi reagido com diisopropil amida de lítio (32,8 ml, 2,0 M em THF, 59,1 mmol), N,N-dimetil-formamida (4,57 ml, 59,1 mmol) e extinguido com ácido acético (12,1 g, 197,2 mmol) e água (61,8 ml) em tetraidrofurano para dar 3-bromo-6-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etóxi]-2-fluoro-benzaldeído como sólido branco (Rendimento: 12 g, 67%).

EXEMPLO 183c

Preparação do intermediário 1-{3-bromo-6-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etóxi]-2-fluoro-fenil}-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno

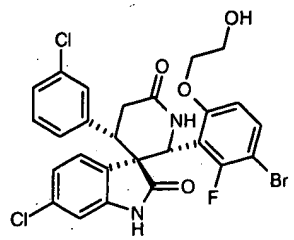


M. W. 490,57 $C_{20}H_{33}BrFNO_3Si_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 3-bromo-6-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etóxi]-2-fluoro-benzaldeído (3,96 g, 10,5 mmol) preparado no exemplo 183b foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 ml, 10,5 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4,2 ml, 10,5 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,33 ml, 10,5 mmol), trietilamina (1,9 ml, 13 mmol) e cloreto de acetila (0,97 ml, 13 mmol) para dar 1-{3-bromo-6-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etóxi]-2-fluoro-fenil}-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno como goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 183d

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



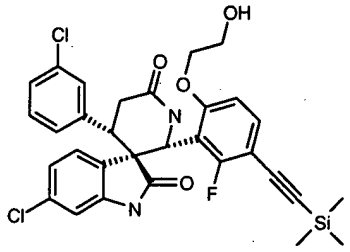
M. W. 594,27 $C_{26}H_{20}BrCl_2FN_2O_4$

A uma solução de 1-{3-bromo-2-fluoro-6-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etóxi]-fenil}-3-trimetilsilióxi-2-aza-1,3-butadieno preparado no exemplo 183c em tolueno (30 ml) foi adicionado éster de *terc*-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-clorobenzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,5 g, 1,28 mmol). A mistura de reação foi agitada sob nitrogênio em um tubo vedado a 140ºC por 45 min. Após a solução ter sido esfriada para temperatura ambiente, metanol (10 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi filtrada através de um bloco curto de gel de celite e lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (20 ml) e ácido trifluroacético (15 ml) foi adicionado. Após a mistura de reação ter sido agitada em temperatura ambiente durante 1 h, a mistura foi concentrada. O resíduo foi dividido entre solução de $NaHCO_3$ saturada e acetato de etila. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (10 ml) e solução de fluoreto de tetrabutilamônio (1M em THF, 10 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min, depois vertida em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi secada em $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia para dar (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido amarelo (Rendimento 0,4 g, 65,6%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{26}H_{20}BrCl_2FN_2O_4$ + H $[(M+H)^+]$: 593,0041. Encontrado: 593,0039.

EXEMPLO 184a

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-3-trimetilsilaniletinil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica

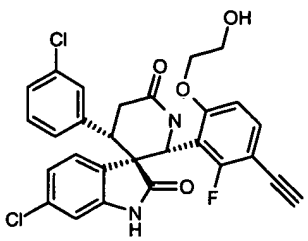


M. W. 611,58 $C_{31}H_{29}Cl_2FN_2O_4Si$

A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (0,12 g, 0,202 mmol) preparada no exemplo 183d em N,N-dimetil formamida (1 ml) foi adicionado etinil-trimetil-silano (0,28 ml, 2,0 mmol) (Aldrich) e trietilamina (0,127 g, 2,0 mmol). Após a mistura de reação ter sido desgasificada por 5 min, dicloro-bis-(trifenil-fosfina) (14 mg, 0,02 mmol) (Strem) foi adicionada e a mistura de reação foi aquecida para 100ºC sob nitrogênio durante a noite. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente e diluída com água, extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-3-trimetilsilaniletinil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como sólido de marrom (Rendimento: 50 mg, 40,6%).

EXEMPLO 184b

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[3-etinil-2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



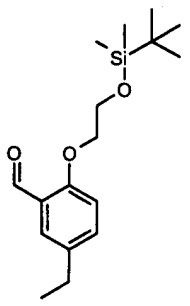
M. W. 539,39 $C_{28}H_{21}Cl_2FN_2O_4$

A uma solução de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-3-trimetilsilaniletinil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica (50 mg, 0,08 mmol) preparada no exemplo 184a em metanol (2 ml) foi adicionado KF (9,5 mg, 0,16 mmol) (Aldrich). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido e o resíduo foi diluído com água e extraído com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com água, salmoura, secadas em $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado com cromatografia para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[3-etinil-2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como sólido de marrom.

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{28}H_{21}Cl_2FN_2O_4$ + H [$(M+H)^+$]: 539,0935. Encontrado: 539,0935. ^1H RMN (400 M Hz, DMSO-d_6): δ = 2,51 (dd, J = 4,9, 17,6 Hz, 1 H), 3,18 (dd, J = 14,2, 17,6 Hz, 1 H), 3,75-3,96 (m, 5 H), 4,23 (s, 1 H), 4,79 (br s, 1 H), 5,67 (s, 1 H), 6,40 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6,67 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,26 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,66 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 10,43 (s, 1 H) ppm.

EXEMPLO 185a

Preparação do intermediário 2-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-5-etil-benzaldeído



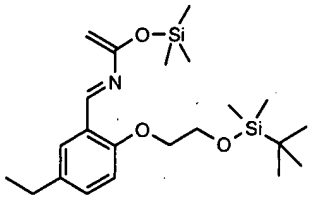
M. W. 308,50 $C_{17}H_{28}O_3Si$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 130a, 5-etil-2-hidróxi-benzaldeído (4,75 g, 31,7 mmol) foi reagido com K_2CO_3 (13,1 g, 95,1 mmo) e (2-bromo-etóxi)-terc-butil-dimetil-silano (9,09 g, 38,0 mmol) para dar 2-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-5-etil-benzaldeído como óleo de

marrom escuro (9,0 g, 92,7%).

EXEMPLO 185b

Preparação do intermediário 1-{2-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-5-etil-fenil}-3-trimetilsilióxi-2-aza1,3-butadieno

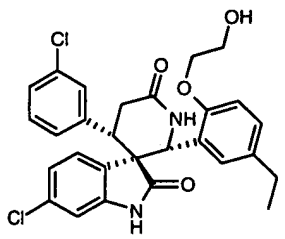


M. W. 421,73 $C_{22}H_{39}NO_3Si_2$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 1b, 2-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-5-etil-benzaldeído (3,24 g, 10,5 mmol) preparado no exemplo 185a foi usado como o material de partida no lugar de 3-cloro-benzaldeído para reagir com 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (2,18 ml, 10,5 mmol), *n*-butillítio (2,5 M, 4 ml, 10,5 mmol), cloreto de trimetilsilila (1,1 g, 10 mmol), trietilamina (1,4 g, 13 mmol) e cloreto de acetila (1,0 g, 13 mmol) para dar 1-{2-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-5-etil-fenil}-3-trimetilsilióxi-2-aza1,3-butadieno como goma amarela e usado para a próxima etapa sem outra purificação.

EXEMPLO 185c

Preparação de (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica



M. W. 525,44 $C_{28}H_{26}Cl_2N_2O_4$

De uma maneira similar ao método descrito no exemplo 41b, éster de terc-butila de ácido E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-benzilideno)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico preparado no exemplo 24a (0,5 g, 1,28 mmol) foi reagido com 1-{2-[2-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-etóxi]-5-etil-fenil}-3-trimetilsilióxi-2-aza1,3-butadieno preparado no exemplo 185b em tolueno e

depois ácido trifluoroacético (20mL) em diclorometano para dar (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica como um sólido branco (0,20 g, 29,8%).

HRMS (ES^+) *m/z* Calc. para $C_{28}H_{26}Cl_2N_2O_4$+ H $[(M+H)^+]$: 525,1343 Encontrado: 525,1343.

EXEMPLO 186

ENSAIO DE ATIVIDADE *IN VITRO*

A habilidade dos compostos para inibir a interação entre proteínas p53 e MDM2 foi medida por um ensaio de HTRF (fluorescência de resolução temporal homogênea) em que MDM2 marcado com GST recombinante liga a um peptídeo que se assemelha à região de interação de MDM2 de p53 (Lane et al.). Ligação de proteína de GST-MDM2 e peptídeo p53 (biotinilado em sua extremidade N-terminal) é registrada pela FRET (transferência de energia de fluorescência por ressonância) entre anticorpo anti-GSTI marcado com Európio (Eu) e Aloficocianina conjugada com estreptavidina (APC).

Teste é executado em placas pretas de fundo achatado de 384 poços (Co-Star) em um volume total de 40 uL contendo: 90 nM de peptídeo biotinilado, 160 ng/ml de GST-MDM2, 20 nM de estreptavidina-APC (PerkinElmerWallac), 2 nM de anticorpo anti-GST marcado com I (PerkinElmer-Wallac), 0,2% de albumina de soro bovino (BSA), 1 mM de ditiotreitol (DTT) e 20 mM de tampão salino de Tris-borato (TBS) como segue: Adicionar 10 uL de GST-MDM2 (640 ng/ml de solução de trabalho) em tampão de reação a cada poço. Adicionar 10 uL de compostos diluídos (1:5 diluição em tampão de reação) a cada poço, misturar agitando. Adicionar 20 uL de peptídeo p53 biotinilado (180 nM de solução de trabalho) em tampão de reação a cada poço e misturar em agitador. Incubar a 37°C durante 1 h. Adicionar 20 uL de mistura de estreptavidina-APC e anticorpo anti-GST I (solução de trabalho de 6 nM de anti-GST I e 60 nM de estreptavidina-APC) em tampão de TBS com 0,2% BSA, agitar em temperatura ambiente durante 30 minutos e ler usando uma leitora de placa habilitada para TRF a 665 e 615 nm (Victor 5, Perkin ElmerWallac). Se não especificados, os reagentes foram comprados

de Sigma Chemical Co.

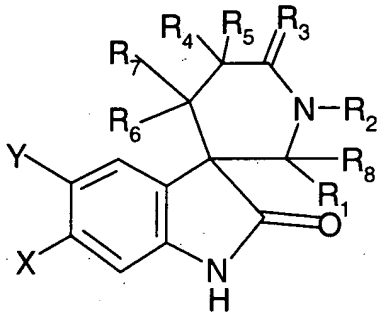
IC_{50}'s mostrando a atividade biológica desta invenção exibem atividades menores que cerca de 10 μM.

Valores representativos são, por exemplo:

EXEMPLO	IC_{50} (μM, 0,02% BSA)
5d	2,4315
14b	0,4403
20	1,8111
26b	0,4899
31	0,3721

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula



I

em que

X é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, etinila, ciclopropila, metila, etila, isopropila, metóxi e vinila;

Y é hidrogênio ou flúor;

R_4 e R_5 são hidrogênio ou alquila inferior;

um de R_1 e R_8 é selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, e cicloalquenila substituída e o outro é hidrogênio;

um de R_6 e R_7 é selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, e cicloalquenila substituída e o outro é hidrogênio, ciano ou alquila inferior;

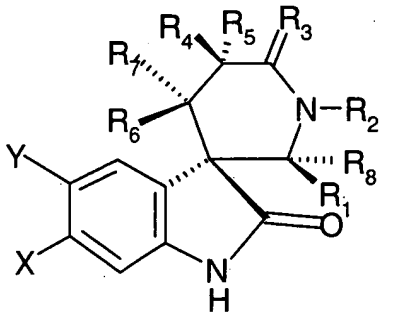
R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior e alquila inferior substituída;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em oxigênio, enxofre e $NNH(C=O)OR_9$;

R_9 é alquila inferior ou alquila inferior substituída;

e os sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos.

2. Composto da fórmula



II

em que

X é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, etinila, ciclopropila, metila, etila, isopropila, metóxi, e vinila;

Y é hidrogênio ou flúor;

R_1 é hidrogênio;

R_2 é hidrogênio, alquila inferior ou alquila inferior substituída;

R_4 e R_5 são hidrogênio ou alquila inferior;

R_6 é hidrogênio, ciano, ou alquila inferior;

R_3 é O, S ou NNH(C=O)OR_9;

R_7/R_8 é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila e cicloalquenila substituída;

R_9 é alquila inferior ou alquila inferior substituída;

e os sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos.

3. Composto da reivindicação 2 em que

X é cloro ou bromo;

Y é hidrogênio;

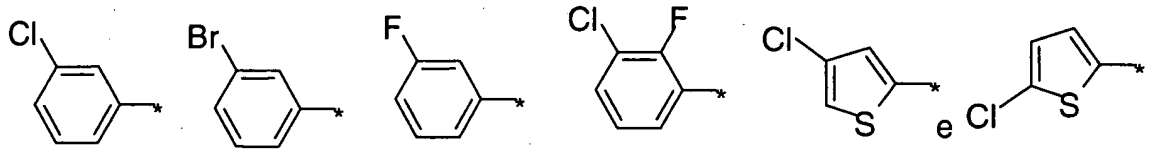
R_1 é hidrogênio;

R_4 e R_5 são ambos hidrogênio;

R_6 é hidrogênio;

R_3 é O;

R_7 é uma fenila substituída ou heteroarila substituída com a fenila substituída ou heteroarila substituída selecionadas do grupo que consiste em



;

R_8 é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila e cicloalquenila substituída; e

R_2 é hidrogênio, alquila inferior ou alquila inferior substituída;

com a condição que quando R_2 for alquila inferior ou alquila inferior substituída, R_8 seja selecionado de alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila ou cicloalquenila substituída.

4. Composto da reivindicação 3 em que

X é -Cl ou -Br;

Y é hidrogênio;

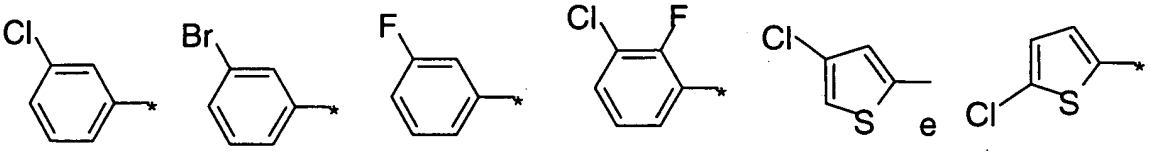
R_1 é hidrogênio;

R_4 e R_5 são ambos hidrogênio;

R_6 é hidrogênio;

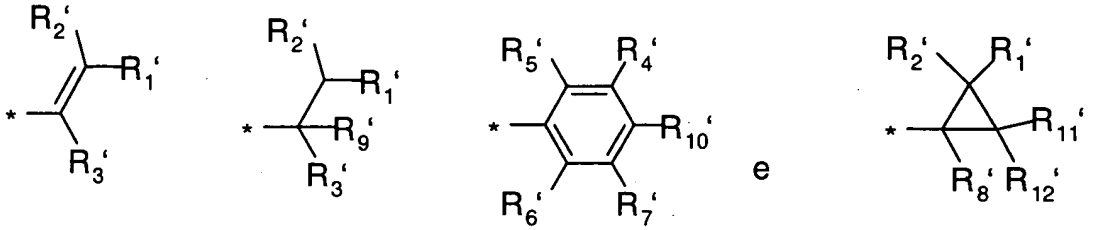
R_3 é O;

R_7 é uma fenila substituída ou heteroarila substituída com a fenila substituída ou heteroarila substituída selecionadas do grupo que consiste em



e

R_8 é selecionado do grupo que consiste em



em que

R_1' é hidrogênio, metila, etila, propila, isopropila, $-CF_3$, -F, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R_2' é hidrogênio, metila, etila, propila, isopropila, $-CF_3$, -F, $-CHF_2$, ou $-CH_2F$;

R_3' é hidrogênio, -F, $-CF_3$, $-CH_2F$, metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, terc-butila ou sec-butila;

R_4' é hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -I, metila, etila, ciclopropila, ciano, metóxi, ou etinila;

R_5' é hidrogênio, -F ou metila;

R_6' é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidróxi, ciano alquila inferior, alquila inferior substituída, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído, alquinila inferior, alquinila inferior substituída;

R_7' é hidrogênio, -F ou metila;

R_8' é hidrogênio, -F, metila, etila, propila, isopropila, terc-butila ou sec-butila;

R_9' é hidrogênio, hidroxila, ou -F;

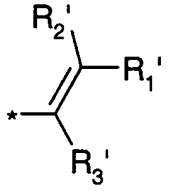
R_{10}' é hidrogênio ou -F;

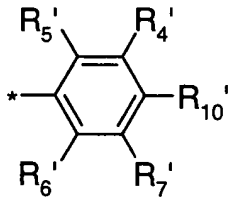
R_{11}' é hidrogênio ou metila;

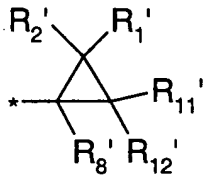
R_{12}' é hidrogênio ou metila;

R_2 é hidrogênio, alquila inferior ou alquila inferior substituída;

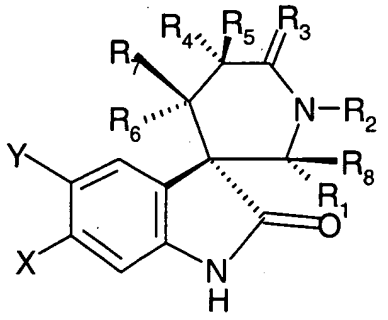
com a condição que quando R_2 for alquila inferior ou alquila inferior substituída, R_8 seja selecionado do grupo que consiste em







5. Composto da fórmula



III

em que

X é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, etinila, ciclopropila, metila, etila, isopropila, metóxi, e vinila;

Y é hidrogênio ou flúor;

R_1 é hidrogênio;

R_2 é hidrogênio, alquila inferior ou alquila inferior substituída;

R_4 e R_5 são hidrogênio ou alquila inferior;

R_6 é hidrogênio, ciano ou alquila inferior;

R_3 é O, S ou NNH(C=O)OR_9;

R_7/R_8 é independentemente selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila e cicloalquenila substituída; e

R_9 é alquila inferior ou alquila inferior substituída;

e os sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos.

6. Composto da reivindicação 5 em que

X é -Cl ou -Br;

Y é hidrogênio;

R_1 é hidrogênio;

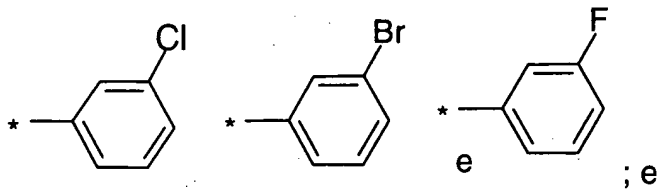
R_2 é hidrogênio, alquila inferior ou alquila inferior substituída;

R_4 e R_5 são ambos hidrogênio;

R_6 é hidrogênio;

R_3 é O;

R_8 é uma fenila substituída com a fenila substituída selecionada do grupo que consiste em



e ; e

R_7 é selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila e cicloalquenila substituída.

7. Composto da fórmula I, II ou III de acordo com as reivindicações 1, 2 ou 5 em que

X é -Cl;

Y; R_1; R_2; R_4; R_5 e R_6 são hidrogênio;

R_3 é oxigênio; e

R_7 e R_8 são grupos fenila que são cada independentemente insubstituídos ou 1, 2 ou 3 vezes substituídos por,

alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, dioxo-alquileno inferior (formando por exemplo um grupo benzodioxila), halogênio, hidróxi, -CN, $-CF_3$, $-NH_2$, -N(H, alquila inferior), $N(\text{alquila inferior})_2$, aminocarbonila, carbóxi, $-NO_2$, alcóxi inferior, tio-alcóxi inferior, alquilsulfonila inferior, aminossulfonila, alquilcarbonila inferior, alquilcarbonilóxi inferior, alcoxicarbonila inferior, alquilcarbonila inferior-NH, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcóxi inferior, alcóxi inferior-carbonil-alcóxi inferior, carbóxi-alcóxi inferior, carbamoil-alcóxi inferior, hidróxi-alcóxi inferior, $-NH_2$-alcóxi inferior, -N(H, alquila inferior)-alcóxi inferior, $-N(\text{alquila inferior})_2$-alcóxi inferior, benzilóxi-alcóxi inferior, aminossulfonila substituída por mono- ou di-alquila inferior e alquila inferior que pode ser opcionalmente substituída com halogênio, hidróxi, $-NH_2$, -N(H, alquila inferior) ou $-N(\text{alquila inferior})_2$.

8. Composto da fórmula I, II ou III de acordo com as reivindicações 1, 2 ou 5 em que

X é -Cl;

Y; R_1; R_2; R_4; R_5 e R_6 são hidrogênio;

R_3 é oxigênio; e

R_7 e R_8 são grupos fenila que são cada independentemente insubstituídos ou 1, 2 ou 3 vezes substituídos por um substituinte independentemente selecionado de

halogênio, C_{2-4} alquinila ou -O-(C_{1-4} alquil), e

os ditos grupos C_{2-4} alquinila ou -O-(C_{1-4} alquil) são insubstituídos ou substituídos uma vez por hidroxila ou -N(C_{1-4} alquil)-$S(O)_2$-CH_3.

9. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'S, 3S, 4'S)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(2,2-dimetilpropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona,

(2'SR, 3S, 4'R)-4'-(*terc*-butil)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-isopropil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-ciclopentil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-cicloexil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(4-clorofenil)-4'-cicloexil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(4-clorofenil)-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica e

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-(4-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

10. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R, 5'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-5'-metil-4'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-fenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metoxifenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(2-clorofenil)-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(2-clorofenil)-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

11. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-etilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-etilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S, 5'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5'-metil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S, 5'S)-6-cloro-2',4'-bis(3-clorofenil)-5'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-isopropilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-isopropilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromofenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromofenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-cianofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

12. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-metil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-metil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-etil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-etil-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,6-dimetilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-dimetilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(metoxicarbonil) metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica e

(2'S, 3R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-4'-isopropil-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica.

13. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(hidroxicarbonil) - metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-(trifluorometil)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-6'-tioxo-2'-[2-(trifluorometil)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) -1'-[2-(4-morfolinil)-carbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) -1'-[2-(4-morfolinil)-carbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(ciclopropilamino) - carbonil-metil]-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica e

éster de *terc*-butila de ácido carboxílico (2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-[[2-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-(2-metilfenil)-2,6-dioxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-1-il]-1-oxoetil]-amino]-piperidina racêmica.

14. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica,

éster de etila de ácido carboxílico de (2'R, 3R, 4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2,3-diidro-2'-[2-(trifluorometil)fenil)] -2-oxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ileno]-hidrazina racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,4-difluorofenil) espi-

ro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metoxifenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-naftalenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-piridinil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 3-difluoro-6-metoxifenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3, 4-difluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-cicloexenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3, 4-difluorofenil) - 6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica.

15. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3, 4-difluorofenil)-2,3-diidro-2-oxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ileno] hidrazina éter de etila de ácido carboxílico racêmico,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-(1,3-benzodioxol-4-il)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

éter de etila de ácido carboxílico (2'R, 3R, 4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-2,3-diidro-2-oxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ileno] hidrazina racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 3-difluoro-6-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 3-difluoro-6-metilfenil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S) -6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-

hidroxicarbonilmetil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-fluorocarbonilmetil-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

16. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metil-piperidin-4-il)aminocarbonil)-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metil-piperidin-4-il)aminocarbonil)-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-1'-[1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] 6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-isopropil-4-metil-pent-1-enil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-

isopropóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral.

17. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-(3-pirrolidin-1-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metoxicarbonil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-1'-[3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[3-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-propil]-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 5-dimetil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2, 5-dimetil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

18. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metil-propenil) espi-

ro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metil-but-1-enil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etilideno-pentil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica,

éter de etila de ácido carboxílico (2'R, 3R, 4'S)-[6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-isopropóxi-fenil)-2,3-diidro-2-oxoespiro[3H-indol-3,3'-piperidin]-6-ileno] hidrazina racêmica e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(ciclopent-1-enil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

19. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-ciclopentil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-ciclopentil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-isopropil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-isopropil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-hidroxicarbonilmetil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S) -6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-[(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

20. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-(3-morfolin-4-il-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metil-1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,2-dimetil-1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-[(2-morfolin-4-il-etil)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-butil) espi-

ro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metil-1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(3-metil-1-metileno-butil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral.

21. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-butil)-6'-tioxo espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2(1H)-ona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(4-etóxi-1,2-difluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(4-etóxi-1,2-difluoro-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-metoxicarbonil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-hidroxicarbonil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-5-fluorocarbonil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4' - [3-cloro-5-(4-metanossulfonil-piperazino-1-carbonil)-fenil]-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-propenil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral.

22. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-metil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-sec-Butil-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-hidroximetil-vinil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metoximetil-vinil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-metóxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1,2-dimetil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-propionil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-propóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

23. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-propóxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-ciclopropil-vinil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-hidroxicarbonilmetil-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-[(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-

(aminocarbonil-metil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-metileno-propil)-1'-(aminocarbonil-metil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-2-metil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2,3-difluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,3-difluoro-6-hidróxi-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

24. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-1-hidróxi-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-3-metil-oxiranil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-fluoro-2-metil-propenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2' - isobutiril espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenila -1'-hidroxicarbonilmetil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-1'-(aminocarbonil-metil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-(ciclopropilaminocarbonil-metil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-1'-[(1-metil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil-1'-[(1-

metilsulfonil-piperidin-4-il)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(2-hidróxi-etil)aminocarbonil-metil]-2'-isopropenil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

25. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-1'-[(2-hidróxi-1,1-dimetil-etil)aminocarbonil-metil]-2'-isopropenil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'R)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-4'-ciano-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-1'-[3-(4-acetilamino-piperidin-1-il)-propil] -6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6'-ciano-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-cloro-fenil)-6-ciano-2'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-1'-[3-(4-acetil-piperazin-1-il)-propil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3' - piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenila - 1'-(3-piperidin-1-il-propil) espiro[3H-indol-3,3' piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[2-(2-acetóxi-etóxi)-5-metil-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[6-(2-hidróxi-etóxi)-3-metil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-ciclopropil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

26. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[5-cloro-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-[3-cloro-2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3,5-difluoro-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-ciano-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-bromo-fenil)-6-cloro-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-metóxi-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-fluoro-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(1-metileno-propil)-4'-m-tolil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(1-metileno-propil)-4'-o-tolil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

27. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-2'-(1-metileno-propil)-4'-tiofen-3-il espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3,5-dicloro-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(5-cloro-2-trifluorometil-fenil)-2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-Bromo-fenil)-6-cloro-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1'-hidroxicarbonilmetil-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil)-1'-(metilamino-carbonil-metil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 1'-(dimetilamino-carbonil-metil) -4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R) -1'-[(4-aminocarbonil-piperidin-1-il)carbonil-metil]-6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica e

(2'S, 3S, 4'R)-1'-[(3-aminocarbonil-piperidin-1-il)carbonil-metil] - 6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

28. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'S, 3S, 4'R) -1'-(aminocarbonil-metil) -6-cloro-2'-(3-clorofenil) - 4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-2'-(3-clorofenil)-1'-(dimetilamino-propil)-4'-(5-fluoro-2-metil-fenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'S, 3S, 4'R)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metanossulfonil-piperidino-4-il)carbonilamino-etil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[2-(4-cloro-tiofenil)] -2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-[2-(5-cloro-tiofenil)] -2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(2,2-dimetilpropil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral e

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(2,5-diclorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

29. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-cloro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) - 2'-(1-metileno-propil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona de quiral,

(2R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil) -2'-(1-etil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R,3R,4'S)-6-ciclopropil-4'-(3-clorofenil)-2'-(1-etil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S) 2'-[2-(4-aminocarbonil-piperidin-1-il)metil-5-fluorofenil)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) -2'-[5-fluoro-2-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)metil-fenil]-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil) -2'-{5-fluoro-2-[(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)carbonilamino-metil]-fenil}-espiro[3H-indol-3,3'-piperidino] - 2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil) - 6-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral e

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) - 6-metóxi

espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

30. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil) - 5-fluoro-2'-(5-fluoro-2-metilfenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-clorofenil)-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-bromo-4'-(3-cloro-fenil)-2'-(1-metil-ciclopropil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R, 3R, 4'S)-4'-(3-clorofenil) -6-etinil-2'-isopropenil espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3'R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-[(1-metilsulfonil-4-piperidinil)aminocarbonil-metil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-{[4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)etil]piperazinil-carbonil-metil} espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

(2'R,3'R,4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-(5-fluoro-2-metilfenil)-1'-{[3-(metilsulfonil)propil]piperazinil-carbonil-metil} espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral e

(2'R, 3R, 4'S)-2'-(2-bromo-5-fluorofenil) 6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

31. Composto da reivindicação 1 selecionado do grupo que consiste em

(2'R, 3R, 4'S)-2'-6-cloro-4'-(3-clorofenil) - (2-etinil-5-fluorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-{5-fluoro-2-[3-(metanossulfonil-metil-amino)-prop-1-inil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-

piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-2'-[5-bromo-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etinil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona de quiral,

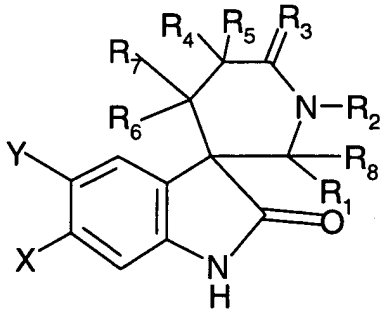
(2'R, 3R, 4'S)-2'-[3-bromo-2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil]-6-cloro-4'-(3-clorofenil) espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-3-trimetilsilaniletinil-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica,

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[3-etinil-2-fluoro-6-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica e

(2'R, 3R, 4'S)-6-cloro-4'-(3-clorofenil)-2'-[5-etil-2-(2-hidróxi-etóxi)-fenil] espiro[3H-indol-3,3'-piperidino]-2,6'(1H)-diona racêmica.

32. Formulação farmacêutica compreendendo um composto da fórmula



I

em que

X é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, etinila, ciclopropila, metila, etila, isopropila, metóxi e vinila;

Y é hidrogênio ou flúor;

R_4 e R_5 são hidrogênio ou alquila inferior;

um de R_1 e R_8 é selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo,

heterociclo substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, e cicloalquenila substituída e o outro é hidrogênio;

um de R_6 e R_7 é selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, e cicloalquenila substituída e o outro é hidrogênio, ciano ou alquila inferior;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila inferior e alquila inferior substituída;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em oxigênio, enxofre e $NNH(C=O)OR_9$;

R_9 é alquila inferior ou alquila inferior substituída;

e os sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos juntamente com veículo ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

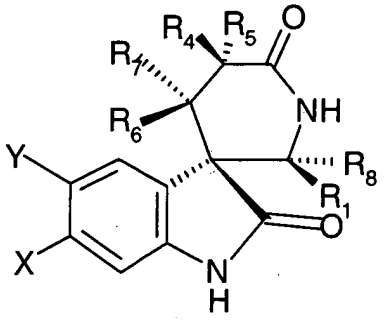
33. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 32 para o tratamento de câncer, em particular tumores sólidos, mais particularmente tumores de mama, cólon, pulmão e próstata.

34. Compostos de acordo com as reivindicações 1 a 31 para o uso como medicamentos.

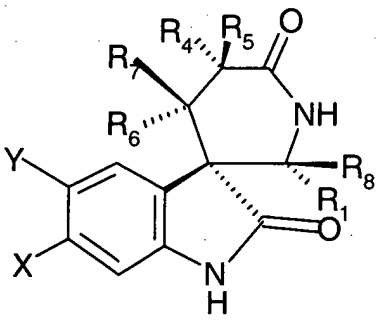
35. Compostos de acordo com as reivindicações 1 a 31 para o uso como medicamentos para o tratamento de câncer, em particular tumores sólidos, mais particularmente tumores de mama, cólon, pulmão e próstata.

36. Uso de um composto de acordo com as reivindicações 1 a 31 para a fabricação de medicamentos para o tratamento de câncer, em particular tumores sólidos, mais particularmente tumores de mama, cólon, pulmão e próstata.

37. Processo para produzir um composto da fórmula



II ou



III

em que

X é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, ciclopropila, metila, etila, e isopropila;

Y é hidrogênio ou flúor;

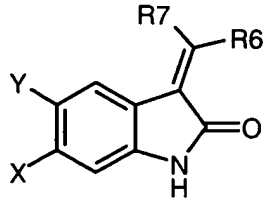
R_1 é hidrogênio;

R_4 e R_5 são hidrogênio ou alquila inferior;

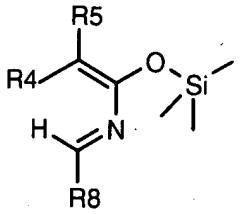
R_8 é selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, e cicloalquenila substituída;

um de R_6 e R_7 é selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, e cicloalquenila substituída e o outro é hidrogênio, ciano ou alquila inferior

que compreende reagir um composto da fórmula

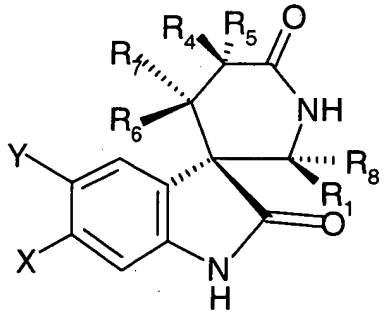


com um composto da fórmula

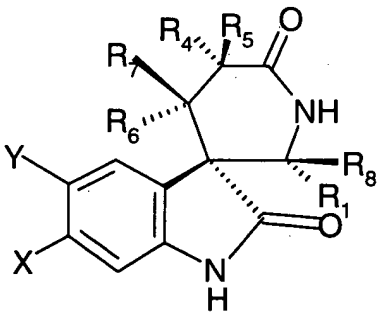


em cerca de 110-160ºC e sob condições anidras para produzir um composto da fórmula II ou III.

38. Processo para produzir um composto da fórmula



II ou



III

em que

X é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, ciclopropila, metila, etila, e isopropila;

Y é hidrogênio ou flúor;

R_1 é hidrogênio;

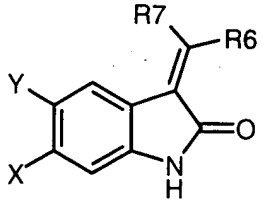
R_4 e R_5 são hidrogênio ou alquila inferior;

R_8 é selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, e cicloalquenila substituída;

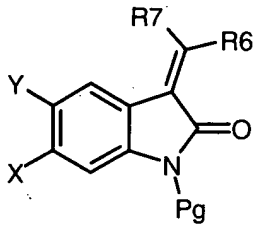
um de R_6 e R_7 é selecionado do grupo que consiste em alquila

inferior, alquila inferior substituída, alquenila inferior, alquenila inferior substituída, arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, heterociclo, heterociclo substituído, cicloalquila, cicloalquila substituída, cicloalquenila, e cicloalquenila substituída e o outro é hidrogênio, ciano ou alquila inferior

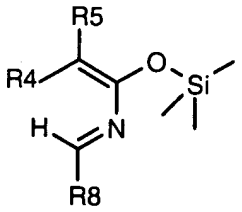
que compreende reagir um composto da fórmula



com um grupo de proteção adequado para fornecer um composto da fórmula



que é reagido depois disso com um composto da fórmula



em cerca de 110-160ºC sob condições anidras e depois disso desproteger o produto resultante para produzir um composto da fórmula II e III.

39. Novos compostos, intermediários, processos e usos substancialmente como descritos anteriormente.

PI0109605-4

RESUMO

Patente de Invenção: "**DERIVADOS DE ESPIROINDOLINONA**".

A presente invenção refere-se aos derivados de espiroindolinona da fórmula (I) e enantiômeros e sais farmaceuticamente aceitáveis e ésteres dos mesmos que têm utilidade como agentes antiproliferativos, especialmente, como agentes anticâncer.