



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 784**

51 Int. Cl.:
C07D 209/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07822025 .8**

96 Fecha de presentación : **30.10.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2089360**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54 Título: **Derivados de espiroindolinona.**

30 Prioridad: **09.11.2006 US 858039 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.09.2011

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

72 Inventor/es: **Liu, Jin-Jun y**
Zhang, Zhuming

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

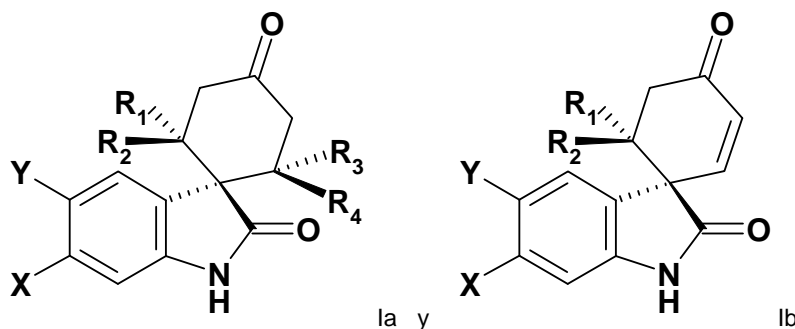
ES 2 364 784 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de espiroindolinona.

- 5 La presente invención se refiere a derivados de espiroindolinona, que actúan como antagonistas de las interacciones del mdm2 y por ello son útiles en su condición de agentes anticancerosos potentes y selectivos. Los compuestos presentes son de las fórmulas generales



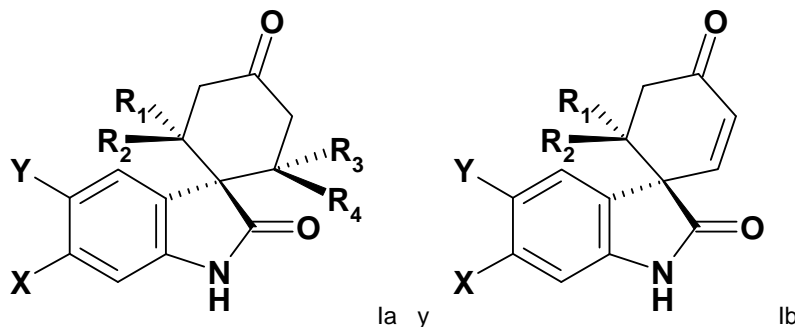
- 10 en las que X, Y, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados que se definen a continuación y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La p53 es una proteína supresora tumoral que desempeña un papel fundamental en la protección contra el desarrollo del cáncer. Guarda la integridad celular e impide la propagación de clones permanentemente dañados de las células por inducción del paro de su crecimiento o apoptosis. A nivel molecular, la p53 es un factor de transcripción que puede activar un abanico de genes implicados en la regulación del ciclo celular y en la apoptosis. La p53 es un potente inhibidor de ciclo celular, que está estrechamente regulado por la MDM2 a nivel celular. La MDM2 y la p53 forman un bucle de control de realimentación. La MDM2 puede fijar la p53 e inhibir su capacidad de transactivar los genes regulados por la p53. Además, la MDM2 interviene en la degradación de la p52, dependiente de la ubiquitina. La p53 puede activar la expresión del gen de la MDM2, aumentando de este modo el nivel celular de la proteína MDM2. Este bucle de control de realimentación asegura que tanto la MDM2 como la p53 se mantienen a un nivel bajo en las células que proliferan normalmente. La MDM2 es además un cofactor de la E2F, que desempeña un papel central en la regulación del ciclo celular.

25 La proporción entre la MDM2 y la p53 (E2F) queda desregulada en muchos tipos de cáncer. Se ha constatado que los defectos moleculares que aparecen con frecuencia en el lugar p16INK4/p19ARF, por ejemplo, afectan la degradación de la proteína MDM2. La inhibición de la interacción MDM2-p53 en células tumorales de p53 de tipo salvaje podría conducir a la acumulación de la p53, paro del ciclo celular y/o apoptosis. Por lo tanto, los antagonistas de la MDM2 pueden ofrecer una nueva estrategia de terapia del cáncer en forma de agentes individuales o en combinación con un amplio espectro de otras terapias antitumorales. La viabilidad de esta estrategia se ha puesto de manifiesto con el uso de diferentes herramientas macromoleculares para la inhibición de la interacción MDM2-p53 (p.ej. anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, péptidos). La MDM2 se fija también sobre la E2F en la región de fijación conservada, al igual que la p53 y activa la transcripción de la ciclina A, dependiente de la E2F, lo cual sugiere que los antagonistas de la MDM2 pueden tener efectos en las células mutantes de p53.

35

Tal como se acaba de mencionar, la invención se refiere a compuestos de las fórmulas siguientes:



en las que:

- 40 X se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, etinilo y ciclopropilo,
Y es hidrógeno,

R₁, R₂, R₃ y R₄ se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido, con la

5 y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son preferidos los compuestos de la fórmula Ia, en la que:

X es halógeno,

Y es hidrógeno,

10 R₂ es hidrógeno,

R₄ es hidrógeno y

R₁ y R₃ se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y alcoxilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido, con la

15 condición de que uno de R₁/R₃ sea un fenilo sustituido por halógeno en posición meta con o sin sustituciones adicionales.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula Ia en la que:

X es flúor, cloro o bromo,

20 Y es hidrógeno,

R₂ es hidrógeno,

R₄ es hidrógeno y

uno de R₁/R₃ es un fenilo sustituido por halógeno en posición meta con o sin sustituciones adicionales y el otro de

25 R₁/R₃ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, arilo, arilo sustituido.

En todas las formas de ejecución de los compuestos de la invención, los sustituyentes del arilo son con preferencia halógeno (en particular Cl, F y Br), ciano (CN), alquilo inferior o alcoxi inferior.

Son especialmente preferidos los compuestos elegidos entre el grupo formado por:

30 rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(4-clorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-cloro-2-fluorfenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-cianofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

35 rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-bromofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(2-metilfenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3,5-diclorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-metilfenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2R,6S)-6'-cloro-2-(3-tienil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-fenilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

40 rac-(1S,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(5-fluor-2-metilfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

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

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

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

rac-(1S,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-cloro-5-fluorfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

45 meso-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-clorofenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

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

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

rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-etilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-etilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

50 rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-vinilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-vinilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-isopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-isopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

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

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

rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-iso-propenilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

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

rac-(1S,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(tert-butil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopentilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

60 rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopentilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y

rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona.

El término "alquil" indica grupos hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, incluidos los grupos que tienen de 1 a 7 átomos de carbono. En ciertas formas de ejecución, los

sustituyentes alquilo pueden ser sustituyentes alquilo inferior. El término “alquilo inferior” indica grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y en ciertas formas de ejecución de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.

5 Tal como se emplea aquí, “cicloalquilo” indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, que tenga de 3 a 12 átomos de carbono solamente, cualquiera de los anillos que lo componen puede ser saturado y el término “cicloalqueno” indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable que tenga de 3 a 12 átomos de carbono, por lo menos uno de los anillos que lo componen es parcialmente insaturado. Los ejemplos de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, bicycloalquilos, incluidos los bicyclooctanos por ejemplo el [2.2.2]bicyclooctano o [3.3.0]bicyclooctano, biciclonoananos por ejemplo el [4.3.0]bicyclononano y bicyclodecanos por ejemplo el [4.4.0]bicyclodecano (decalina) o los compuestos espiro. Los ejemplos de cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a: ciclopenteno y ciclohexeno.

15 El término “alqueno o alqueno inferior”, tal como se emplea aquí, significa un grupo hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene un doble enlace y tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4. Los ejemplos de tales “grupos alqueno” son el vinilo (etenilo), alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.

20 El término “alquino o alquino inferior” tal como se emplea aquí significa un grupo hidrocarburo alifático insaturado de cadena lineal o ramificada, que contiene un triple enlace y tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4. Los ejemplos de dichos “grupos alqueno” son el etinilo, 1-propinilo, 2-metil-1-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-etil-1-butinilo, 3-metil-2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 4-metil-3-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

El término “halógeno” empleado en las definiciones significa flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor o cloro.

30 “Arilo” significa un resto hidrocarburo carbocíclico aromático monovalente, monocíclico o bicíclico, que es con preferencia un sistema de anillo aromático de 6-10 eslabones. Los grupos arilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, toliilo y xililo. Los sustituyentes de arilo son con preferencia halógeno (en particular Cl, F y Br), ciano (CN), alquilo inferior y alcoxi inferior.

35 “Heteroarilo” significa un sistema de anillo heterocíclico aromático que puede contener hasta dos anillos. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: tienilo, furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazol y tetrazolilo.

En el caso de que el arilo o heteroarilo sean bicíclicos, se da por supuesto de un anillo puede ser arilo y el otro heteroarilo y ambos pueden estar sustituidos o sin sustituir.

40 “Heterociclo” significa un hidrocarburo no aromático, mono- o bicíclico, de 5 a 8 eslabones, sustituido o sin sustituir, en el que de 1 a 3 átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo elegido entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos incluyen al pirrolidin-2-ilo; pirrolidin-3-ilo; piperidinilo; morfolin-4-ilo y los grupos que se ilustran en los compuestos de los ejemplos.

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

50 “Alcoxi, alcoxilo o alcoxi inferior” indica cualquiera de los anteriores grupos alquilo inferior unidos a través de un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi inferior típicos incluyen al metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, butiloxi y similares. Están incluidos también dentro del significado de alcoxi las cadenas laterales alcoxi múltiples, p.ej. etoxi-etoxi, metoxi-etoxi, metoxi-etoxi-etoxi y similares y las cadenas laterales alcoxi sustituido, p.ej., dimetilamino-etoxi, dietilamino-etoxi, dimetoxi-fosforil-metoxi y los grupos que se ilustran en los compuestos de los ejemplos.

55 En esta descripción, cuando se indique, los diversos grupos pueden estar sustituidos por 1-5 sustituyentes o, con preferencia, 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo-alqueno inferior (formando p.ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, aminocarbonilo, carboxi, NO₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, (alquilo inferior)sulfonilo, aminosulfonilo, (alquilo inferior)carbonilo, (alquilo inferior)carboniloxi, (alcoxi inferior)carbonilo, (alquilo inferior)-carbonil-NH, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamilo-alcoxi inferior, hidroxilo-alcoxi inferior, NH₂-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, benciloxi-alcoxi inferior, aminosulfonilo mono- o di-sustituido por alquilo inferior y alquilo inferior, que puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, NH₂, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂. Los sustituyentes preferidos de alquilo y de los anillos arilo, heteroarilo y heterociclo son halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior y amino.

65

“Farmacéuticamente aceptable”, referido por ejemplo a un vehículo, excipiente, etc., farmacéuticamente aceptable indica que es farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto al que se administra el compuesto en cuestión.

5 “Sal farmacéuticamente aceptable” indica las sales convencionales de adición de ácido o de adición de base, que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y se forman con ácidos orgánico o inorgánicos no tóxicos adecuados o con bases orgánicas o inorgánicas. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen a las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico y las derivadas de ácidos orgánicos
10 tales como el ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético y similares. Los ejemplos de sales de adición de base incluyen a las derivadas de amoníaco, hidróxido de potasio, sodio o amonio cuaternario, por ejemplo del hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) para obtener una sal es una técnica bien conocida de los químicos farmacéuticos para lograr mejores propiedades físicas y químicas, como son estabilidad, carácter higroscópico, fluidez y solubilidad, véase, p.ej. Ansel y col.,
15 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6ª ed. 1995) en pp. 196 y 1456-1457.

“Ésteres farmacéuticamente aceptables” indica un compuesto de la fórmula I, que contenga un grupo carboxilo, esterificado por métodos convencionales; dichos ésteres conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de la fórmula I y se descomponen “in vivo” (en el organismo) para regenerar el correspondiente ácido carboxílico activo.
20

Los compuestos de la fórmula Ia y Ib así como sus sales, que tengan por lo menos un átomo de carbono asimétrico, pueden estar presentes en forma de mezclas racémicas o de los diferentes estereoisómeros. Los diversos isómeros pueden aislarse por métodos separativos ya conocidos, p.ej. la cromatografía.
25

Los compuestos aquí descritos, representados por la anterior fórmula Ia o Ib, pueden presentar tautomería o isomería estructural. Se pretende que la invención abarque a todas las formas tautómeras o isómeras estructurales de estos compuestos y las mezclas de tales formas y que no se limite a una cualquiera de las formas tautómeras o isómeras estructurales que se representan mediante la anterior fórmula Ia o Ib.
30

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o control de trastornos de proliferación celular, en particular los trastornos oncológicos. Estos compuestos y las formulaciones que contienen dichos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento o control de tumores sólidos, por ejemplo, los tumores de mama, de colon, de pulmón y de próstata.
35

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según esta invención significa una cantidad del compuesto que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto tratado. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz es incumbencia de los expertos en la materia.
40

La cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto según esta invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse de manera ya conocida en la técnica. Tal dosificación deberá ajustarse a las peculiaridades individuales de cada caso concreto, incluidos el o los compuestos específicos a administrar, la vía de administración, el estado patológico a tratar, así como el paciente en cuestión. En general, en el caso de administración oral o parenteral a humanos adultos, que pesen aproximadamente 70 kg, podría ser adecuada una dosis diaria de 10 mg a 10.000 mg, con preferencia de 200 mg a 1.000 mg, aunque el límite superior podrá rebasarse, si se considera indicado. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o dividirse en varias subdosis o, para la administración parenteral, puede administrarse en forma de infusión continua.
45

Las formulaciones de la presente invención incluyen a las que son idóneas para la administración oral, nasal, tópica (incluida la bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en formas de dosificación unitarias y pueden fabricarse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente, que puede combinarse con un material vehículo para producir una forma individual de dosificación, dependerá del sujeto a tratar así como del modo particular de administración.
50

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material vehículo para producir una forma unitaria de dosificación será en general una cantidad de un compuesto de la fórmula I que produzca un efecto terapéutico. En general, pero no siempre, esta cantidad se situará entre el 1 por ciento y el noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, con preferencia entre el 5 por ciento y el 70 por ciento, con preferencia especial entre el 10 por ciento y el 30 por ciento.
55
60

Los métodos para la fabricación de estas formulaciones o composiciones incluyen el paso de mezclar un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales. En general, estas formulaciones se fabrican mezclando de forma homogénea e íntima un compuesto de la presente invención con

vehículos líquidos o con vehículos sólidos finamente divididos o con ambos y después, si fuera necesario, moldeando el producto.

- 5 Las formulaciones de la invención idóneas para la administración oral pueden adoptar la forma de cápsulas, sellos, bolsitas, píldoras, tabletas, pastillas (incluida una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto), polvos, granulados, o en forma de solución o de suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o en forma de emulsión de aceite en agua o de agua en aceite o en forma de elixir o jarabe o en forma de pastillas (que incluyen una base inerte, por ejemplo gelatina y gelatina o sucrosa y acacia) y/o en forma de colutorios y similares, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención puede administrarse en forma de bolo, electuario o pasta.

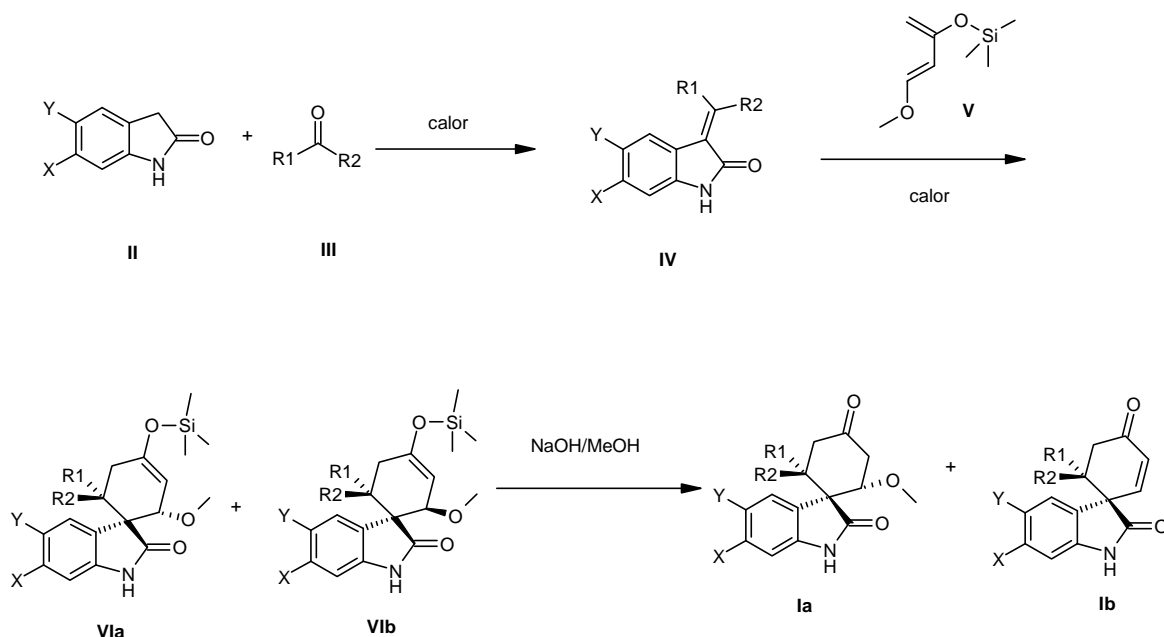
La "cantidad eficaz" significa una cantidad que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto tratado.

- 15 La "IC₅₀" indica la concentración de un compuesto particular, que se requiere para inhibir en un 50 % una actividad específica medida. La IC₅₀ puede medirse, entre otros, del modo descrito a continuación.

20 La presente invención proporciona métodos para la síntesis de espiroindolinonas. Los compuestos de la invención pueden obtenerse por procesos ya conocidos en química orgánica. Los procesos idóneos para la síntesis de estos compuestos se facilitan en los ejemplos. En general, los compuestos de la invención pueden obtenerse con arreglo a los esquemas de síntesis que se presentan a continuación.

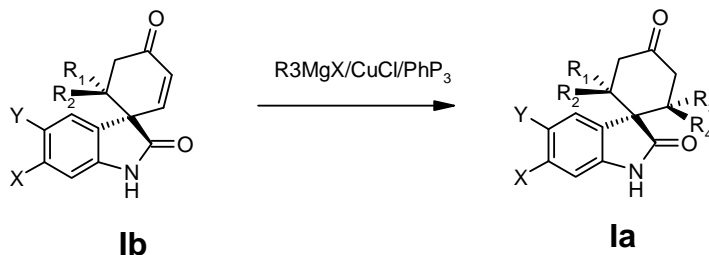
25 En los siguientes esquemas de síntesis se presentan dos métodos generales de obtención de los compuestos de la invención, a saber los compuestos de la fórmula Ia. En el método A, ilustrado en el esquema 1, se convierte una indolona de la fórmula IV en un compuesto de la fórmula Ia o Ib mediante una reacción de Diels-Alder con un silil-enol-éter V y posterior tratamiento de los compuestos intermedios VIa y VIb con una base.

Esquema 1



- 30 En el método B, representado en el esquema 2, se convierte un compuesto de la fórmula Ib en un compuesto de la fórmula Ia mediante una reacción de adición 1,4 con un reactivo de Grignard.

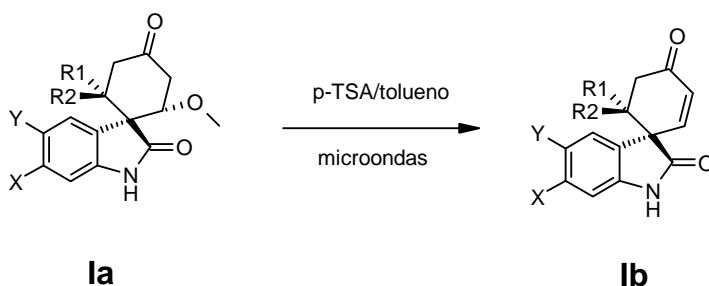
Esquema 2



Se convierte un compuesto de la fórmula Ia en un compuesto de la fórmula Ib por tratamiento con microondas en presencia de un catalizador ácido (esquema 3).

5

Esquema 3

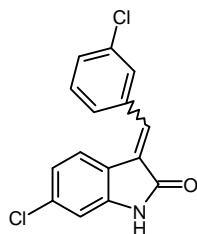


Los siguientes ejemplos y referencias se proporcionan para ayudar a la comprensión de la presente invención, cuyo verdadero alcance se establece en las reivindicaciones anexas.

10

Ejemplo 1

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-[1-(3-clorofenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM = 290,2 C₁₅H₉Cl₂NO

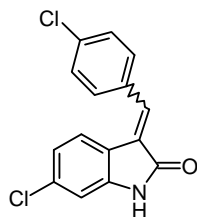
15

A una mezcla de 6-clorooxindol (16,2 g, 92 mmoles) (Crescent) y 3-cloro-benzaldehído (12,9 g, 92 mmoles) (Aldrich) en metanol (109 ml) se le añade por goteo la pirrolidina (6,55 g, 92 mmoles) (Aldrich). Se calienta la mezcla a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar a 4 °C, se filtra la mezcla, se recoge el precipitado resultante y se seca, obteniéndose una mezcla de la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 25,2 g, 94,4 %).

20

Ejemplo 2

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-[1-(4-clorofenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona



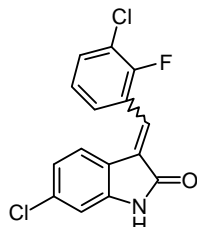
PM = 290,2 C₁₅H₉Cl₂NO

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hace reaccionar el 6-clorooxindol (5,1 g, 29,8 mmoles) (Avocado) con 4-cloro-benzaldehído (4,3 g, 29,8 mmoles) (Aldrich) en isopropanol, obteniéndose una mezcla de la E/Z-6-cloro-3-(4-cloro-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 7,4 g, 85,4 %), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

5

Ejemplo 3

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-[1-(3-cloro-2-fluorfenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM = 308,1 C₁₅H₈Cl₂FNO

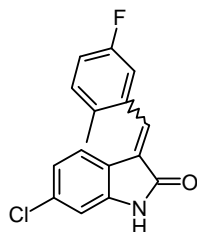
10

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar el 6-clorooxindol (5,20 g, 31,2 mmoles) (Crescent) y 3-cloro-4-fluor-benzaldehído (5,0 g, 31,2 mmoles) (Aldrich) en isopropanol, obteniéndose una mezcla de E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-4-fluor-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 8,89 g, 92,5 %), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

15

Ejemplo 4

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-[1-(3-fluor-6-metilfenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM = 287,7 C₁₆H₁₁ClFNO

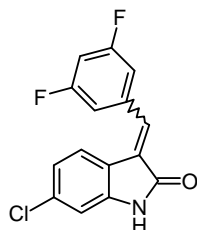
20

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar el 6-clorooxindol (4,17 g, 25 mmoles) (Avocado) y 3-fluor-6-metil-benzaldehído (3,45 g, 25 mmoles) (Aldrich) en isopropanol, obteniéndose una mezcla de E/Z-6-cloro-3-(3-fluor-6-metil-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo (rendimiento = 6,44 g, 89,8 %), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

25

Ejemplo 5

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-[1-(3,5-difluorfenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona



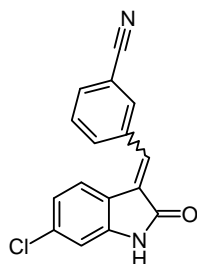
PM = 291,7 C₁₅H₈ClF₂NO

30

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar el 6-clorooxindol (1,05 g, 6,27 mmoles) (Avocado) y 3,5-difluor-benzaldehído (0,89 g, 6,27 mmoles) (Aldrich) en isopropanol, obteniéndose una mezcla de E/Z-6-cloro-3-(3,5-difluor-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 1,2 g, 66,7 %), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo 6

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-[1-(3-ciano-fenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona

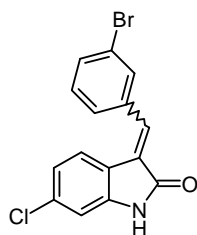


PM = 280,7 C₁₆H₉ClN₂O

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar el 6-clorooxindol (4,12 g, 24,7 mmoles) (Avocado) y 3-ciano-benzaldehído (3,3 g, 24,7 mmoles) (Aldrich) en isopropanol, obteniéndose una mezcla de E/Z- E/Z-6-cloro-3-(3-ciano-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 5,4 g, 77,9 %), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

10 **Ejemplo 7**

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-[1-(3-bromofenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona

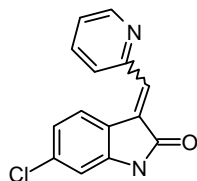


PM = 334,6 C₁₅H₉BrClNO

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar el 6-clorooxindol (4,12 g, 24,7 mmoles) (Avocado) y 3-bromo-benzaldehído (4,64 g, 24,7 mmoles) (Aldrich) en isopropanol, obteniéndose una mezcla de E/Z- E/Z-6-cloro-3-(3-bromo-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 7,7 g, 93,9 %), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

20 **Ejemplo 8**

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-(1-piridin-2-il-metilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona

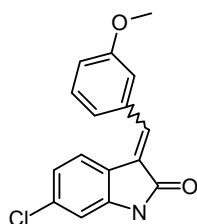


PM = 256,7 C₁₄H₉ClN₂O

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar el 6-clorooxindol (4,12 g, 24,7 mmoles) (Avocado) y piridina-2-carbaldehído (2,96 g, 24,7 mmoles) (Aldrich) en isopropanol, obteniéndose una mezcla de E/Z-6-cloro-3-piridin-2-ilmeteno-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 6,0 g, 94,6 %), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo 9

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-[1-(3-metoxifenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM = 285,7 C₁₆H₁₂ClNO₂

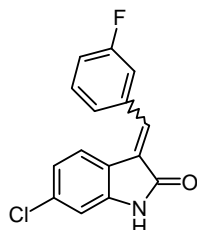
5

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar el 6-clorooxindol (4,12 g, 24,7 mmoles) (Apollo) y 3-metoxi-benzaldehído (3,36 g, 24,7 mmoles) (Avocado) en isopropanol, obteniéndose una mezcla de E/Z- E/Z-6-cloro-3-(3-metoxi-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 4,9 g, 69,4 %), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

10

Ejemplo 10

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-[1-(3-fluorfenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona



PM = 273,7 C₁₅H₉ClFNO

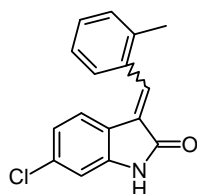
15

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar el 6-clorooxindol (4,12 g, 24,7 mmoles) (Avocado) y 3-fluor-benzaldehído (3,0 g, 24,7 mmoles) (Aldrich) en isopropanol, obteniéndose una mezcla de E/Z- E/Z-6-cloro-3-(3-fluor-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo (rendimiento = 5,7 g, 85,1 %), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

20

Ejemplo 11

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-[1-(2-metilfenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona



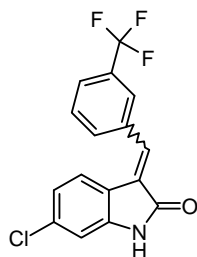
PM = 269,7 C₁₆H₁₂ClNO

25

De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar el 6-clorooxindol (4,12 g, 24,7 mmoles) (Avocado) y 2-metil-benzaldehído (2,96 g, 24,7 mmoles) (Avocado) en isopropanol, obteniéndose una mezcla de E/Z- E/Z-6-cloro-3-(2-metil-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 5,7 g, 85,6 %), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo 12

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-[1-(3-trifluorometilfenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona

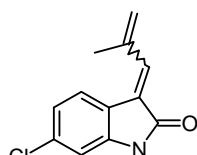


PM = 323,7 C₁₆H₉ClF₃NO

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar el 6-clorooxindol (4,12 g, 24,7 mmoles) (Crescent) y 3-trifluorometil-benzaldehído (3,4 ml, 24,7 mmoles) (Aldrich) en isopropanol, obteniéndose una mezcla de E/Z-6-cloro-3-(3-trifluorometil-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 6,13 g, 76,7 %), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

10 **Ejemplo 13**

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-(2-metil-alilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona

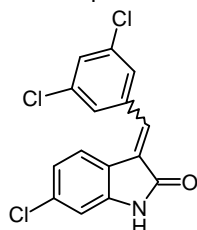


PM = 219,15 C₁₂H₁₀ClNO

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar el 6-clorooxindol (2,06 g, 12,3 mmoles) (Apollo) y 2-metil-propenal (1,32 g, 12,3 mmoles) (Aldrich) en isopropanol, obteniéndose una mezcla de E/Z-6-cloro-3-(2-metil-alilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo (rendimiento = 0,16 g, 5,9 %), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

20 **Ejemplo 14**

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-[1-(3,5-diclorofenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona

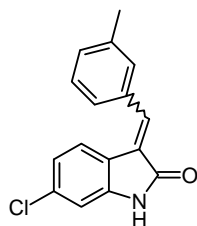


PM = 324,6 C₁₅H₈Cl₃NO

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar el 6-clorooxindol (2,06 g, 12,3 mmoles) (Avocado) y 3,5-dicloro-benzaldehído (2,2 g, 12,3 mmoles) (Aldrich) en isopropanol, obteniéndose una mezcla de E/Z-6-cloro-3-[1-(3,5-diclorofenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 3,0 g, 75,2 %), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo 15

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-[1-(3-metilfenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona

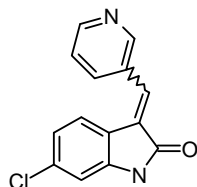


PM = 269,7 C₁₆H₁₂ClNO

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar el 6-clorooxindol (4,12 g, 24,7 mmoles) (Avocado) y 3-metil-benzaldehído (2,96 g, 24,7 mmoles) (Aldrich) en isopropanol, obteniéndose una mezcla de E/Z-6-cloro-3-[1-(3-metilfenil)-metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 5,4 g, 73,3 %), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

10 **Ejemplo 16**

Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-(1-piridin-3-ilmetilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona

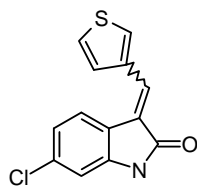


PM = 256,7 C₁₄H₉ClN₂O

- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar el 6-clorooxindol (2,06 g, 12,3 mmoles) (Apollo) y piridina-3-carbaldehído (1,31 g, 12,3 mmoles) (Aldrich) en isopropanol, obteniéndose una mezcla de E/Z-6-cloro-3-(1-piridin-3-ilmetilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 2,4 g, 75,9 %), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo 17

- 20 Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-cloro-3-(1-tiofen-3-il-metilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona

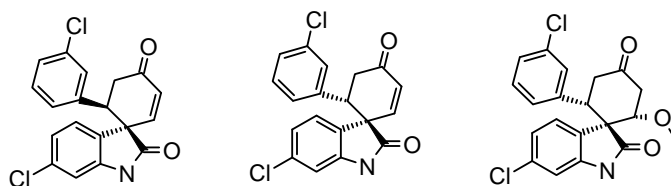


PM = 261,7 C₁₃H₈ClNOS

- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo 1, se hacen reaccionar el 6-clorooxindol (2,06 g, 12,3 mmoles) (Apollo) y tiofenil-carbaldehído (1,38 g, 12,3 mmoles) (Aldrich) en isopropanol, obteniéndose una mezcla de E/Z-6-cloro-3-(1-tiofen-3-il-metilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 2,7 g, 83,9 %), que se utiliza en el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo 18

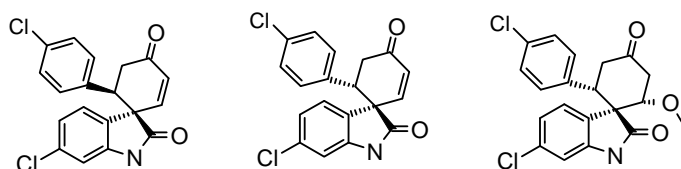
- 30 Obtención de la rac-(1R,2R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona, rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (esquema 1)



- En un tubo sellado, a una suspensión de la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (5,43 g, 15,0 mmoles) en tolueno (50 ml) se le añade el (3-metoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano (3,44 g, 20,0 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a 140 °C durante 24 h. Se elimina el disolvente por evaporación. Se disuelve el residuo en MeOH (50 ml) y se trata con NaOH 4 N (5 ml) a t.amb. durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con AcOEt y se lava con agua y salmuera. Después de la concentración se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (AcOEt del 5% al 30% en hexano), obteniéndose la rac-(1R,2R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,46 g, 18,6 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₁₉H₁₃ClN₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 358,0396; hallado = 358,0395; la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (1,11 g, 20,7%) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₁₉H₁₃ClN₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 358,0396; hallado = 358,0394; y la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (2,33 g, 39,8 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₀H₁₇ClN₃O₂ + H [(M+H)⁺]: 390,0658; hallado = 390,0656.

Ejemplo 19

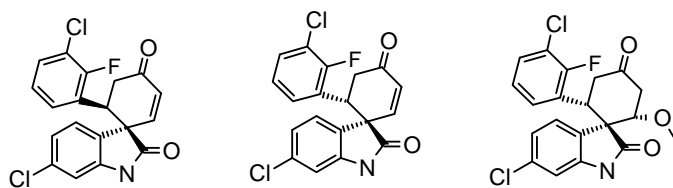
- 15 Obtención de la rac-(1R,2R)-6'-cloro-2-(4-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona, la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(4-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(4-clorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 16, se hace reaccionar la E/Z-6-cloro-3-(4-cloro-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,36 g, 1,0 mmoles) con (3-metoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano (0,19 g, 1,0 mmoles) en tolueno, obteniéndose la rac-(1R,2R)-6'-cloro-2-(4-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,03 g, 8,6 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₁₉H₁₃ClN₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 358,0396; hallado = 358,0395; la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(4-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,09 g, 23,0%) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₁₉H₁₃ClN₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 358,0396; hallado = 358,0395; y la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(4-clorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,15 g, 37,2 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₀H₁₇ClN₃O₂ + H [(M+H)⁺]: 390,0658; hallado = 390,0654.

Ejemplo 20

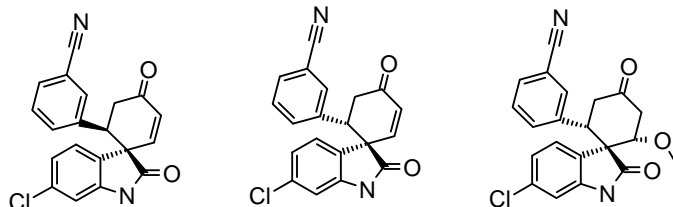
- 30 Obtención de la rac-(1R,2R)-6'-cloro-2-(3-cloro-2-fluorfenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona, la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-cloro-2-fluorfenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-cloro-2-fluorfenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



- 35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 16, se hace reaccionar la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-2-fluorbencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,90 g, 5,0 mmoles) con (3-metoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano (0,95 g, 5,0 mmoles) en tolueno, obteniéndose la rac-(1R,2R)-6'-cloro-2-(3-cloro-2-fluorfenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,15 g, 4,2 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₁₉H₁₂ClF₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 376,0302; hallado = 376,0299; rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-cloro-2-fluorfenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (1,02 g, 28,5%) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₁₉H₁₂ClF₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 376,0302; hallado = 376,0304; y la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-cloro-2-fluorfenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (1,65 g, 42,3 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₀H₁₆ClF₂NO₃ + H [(M+H)⁺]: 408,0564; hallado = 408,0561.

Ejemplo 21

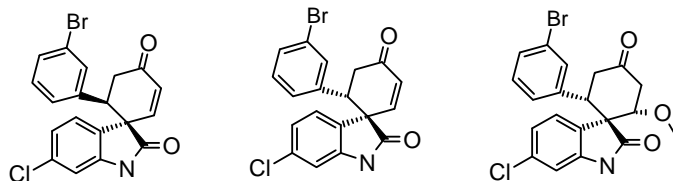
Obtención de la *rac*-(1*R*,2*R*)-6'-cloro-2-(3-cianofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona, la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(3-cianofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y la *rac*-(1*R*,2*S*,6*S*)-6'-cloro-2-(3-cianofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 16, se hace reaccionar la *E/Z*-6-cloro-3-(3-cianobencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,28 g, 1,0 mmoles) con (3-metoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano (0,21 g, 1,2 mmoles) en tolueno, obteniéndose *rac*-(1*R*,2*R*)-6'-cloro-2-(3-cianofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,02 g, 5,7 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES^+) *m/z* calculado del $C_{20}H_{13}ClN_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 349,0739; hallado = 349,0736; la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(3-cianofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,10 g, 28,6%) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES^+) *m/z* calculado del $C_{20}H_{13}ClN_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 349,0739; hallado = 349,0738; y la *rac*-(1*R*,2*S*,6*S*)-6'-cloro-2-(3-cianofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,17 g, 44,7 %) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES^+) *m/z* calculado del $C_{21}H_{17}ClN_2O_3 + H [(M+H)^+]$: 381,1001; hallado = 381,1000.

Ejemplo 22

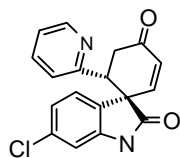
Obtención de la *rac*-(1*R*,2*R*)-6'-cloro-2-(3-bromofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona, la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(3-bromofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y la *rac*-(1*R*,2*S*,6*S*)-6'-cloro-2-(3-bromofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 16, se hace reaccionar la *E/Z*-6-cloro-3-(3-bromobencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,33 g, 1,0 mmoles) con (3-metoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano (0,21 g, 1,2 mmoles) en tolueno, obteniéndose la *rac*-(1*R*,2*R*)-6'-cloro-2-(3-bromofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,02 g, 5,0 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES^+) *m/z* calculado del $C_{19}H_{13}BrClNO_2 + H [(M+H)^+]$: 401,9891; hallado = 401,9889; la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(3-bromofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,11 g, 27,5%) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES^+) *m/z* calculado del $C_{19}H_{13}BrClNO_2 + H [(M+H)^+]$: 401,9891; hallado = 401,9888; y la *rac*-(1*R*,2*S*,6*S*)-6'-cloro-2-(3-bromofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,15 g, 34,9 %) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES^+) *m/z* calculado del $C_{20}H_{17}BrClNO_3 + H [(M+H)^+]$: 434,0153; hallado = 434,0152.

Ejemplo 23

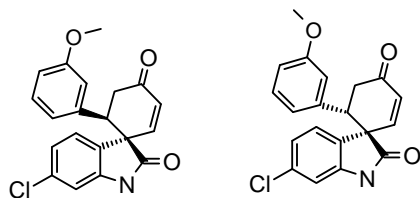
Obtención de la *rac*-(1*R*,2*R*)-6'-cloro-2-(2-piridinil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 16, se hace reaccionar la *E/Z*-6-cloro-3-(piridina-2-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,257 g, 1,0 mmoles) con (3-metoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano (0,21 g, 1,2 mmoles) en tolueno, obteniéndose la *rac*-(1*R*,2*R*)-6'-cloro-2-(piridin-2-il)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,013 g, 3,9 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES^+) *m/z* calculado del $C_{18}H_{13}ClN_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 325,0739; hallado = 325,0736.

Ejemplo 24

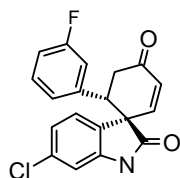
Obtención de la rac-(1R,2R)-6'-cloro-2-(3-metoxifenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-metoxifenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 16, se hace reaccionar la E/Z-6-cloro-3-(3-metoxibencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,29 g, 1,0 mmoles) con (3-metoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano (0,21 g, 1,2 mmoles) en tolueno a 140 °C durante 60 h, obteniéndose la rac-(1R,2R)-6'-cloro-2-(3-metoxifenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,020 g, 5,6 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₀H₁₆ClNO₃ + H [(M+H)⁺]: 354,0892; hallado = 354,0891; la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-metoxifenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,086 g, 24,2%) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₀H₁₆ClNO₃ + H [(M+H)⁺]: 354,0892; hallado = 354,0889.

Ejemplo 25

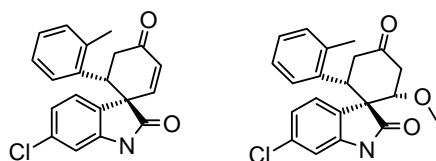
Obtención de la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-fluorfenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



- 15 En un tubo sellado, a una suspensión de la E/Z-6-cloro-3-(3-fluorfenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,27 g, 1,0 mmoles) en tolueno (50 ml) se le añade el reactivo (3-metoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano (0,21 g, 1,2 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a 140 °C durante 24 h. Se enfría la solución a t.amb., se abre el tubo y se introduce en él una cantidad catalítica del p-TSA. Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante una noche. Después de la evaporación del disolvente se disuelve el residuo en CH₂Cl₂ (100 ml), se lava con una solución sat. de NaHCO₃ (20 ml) y salmuera y se seca. Después de la concentración se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (AcOEt del 5 % al 40 % en hexano), obteniéndose la rac-(1R,2R)-6'-cloro-2-(3-fluorfenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,17 g, 50,0 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₁₉H₁₃ClFNO₂ + H [(M+H)⁺]: 342,0692; hallado = 342,0691.

Ejemplo 26

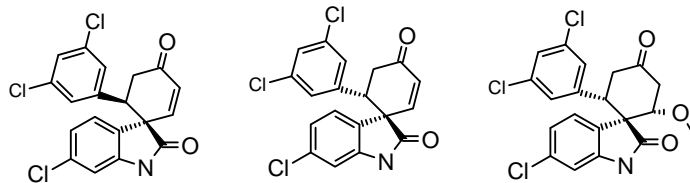
Obtención de la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(2-metilfenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(2-metilfenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo 16, se hace reaccionar la E/Z-6-cloro-3-(2-metilbencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,27 g, 1,0 mmoles) con (3-metoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano (0,21 g, 1,2 mmoles) en tolueno, obteniéndose la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(2-metilfenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,016 g 4,6%) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₀H₁₆ClNO₂ + H [(M+H)⁺]: 338,0943; hallado = 338,0941; y la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(2-metilfenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,038 g, 10,2 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₁H₂₀ClNO₃ + H [(M+H)⁺]: 370,1205; hallado = 370,1205.

Ejemplo 27

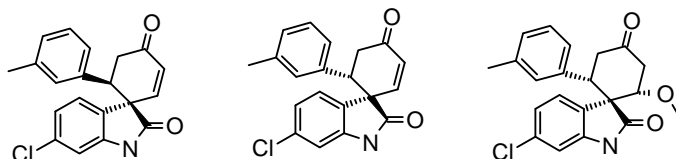
Obtención de la *rac*-(1R,2R)-6'-cloro-2-(3,5-diclorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona, la *rac*-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3,5-diclorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y la *rac*-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3,5-diclorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 16, se hace reaccionar la *E/Z*-6-cloro-3-(3,5-diclorobencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,32 g, 1,0 mmoles) con (3-metoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano (0,21 g, 1,2 mmoles) en tolueno, obteniéndose la *rac*-(1R,2R)-6'-cloro-2-(3,5-diclorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,01 g, 2,5 %) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₁₉H₁₂Cl₃NO₂ + H [(M+H)⁺]: 392,007; hallado = 392,006; la *rac*-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3,5-diclorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,091 g, 23,3 %) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₁₉H₁₂Cl₃NO₂ + H [(M+H)⁺]: 392,007; hallado = 392,006; y la *rac*-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3,5-diclorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,176 g, 41,9 %) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₀H₁₆Cl₃NO₃ + H [(M+H)⁺]: 424,0269; hallado = 424,0269.

Ejemplo 28

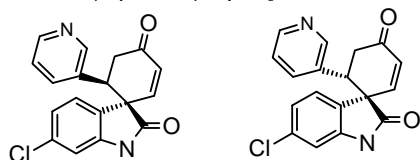
Obtención de la *rac*-(1R,2R)-6'-cloro-2-(3-metilfenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona, la *rac*-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-metilfenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y la *rac*-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-metilfenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



20 De manera similar al método descrito en el ejemplo 16, se hace reaccionar la *E/Z*-6-cloro-3-(3-metilbencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,27 g, 1,0 mmoles) con (3-metoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano (0,21 g, 1,2 mmoles) en tolueno, obteniéndose la *rac*-(1R,2R)-6'-cloro-2-(3-metilfenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,016 g, 4,6 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₀H₁₆ClNO₂ + H [(M+H)⁺]: 338,0943; hallado = 338,0943; la *rac*-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-metilfenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,101 g, 29,8 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₀H₁₆ClNO₂ + H [(M+H)⁺]: 338,0943; hallado = 338,0943; y la *rac*-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-metilfenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,117 g, 31,6 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₀H₂₀ClNO₃ + H [(M+H)⁺]: 370,1205; hallado = 370,1206.

Ejemplo 29

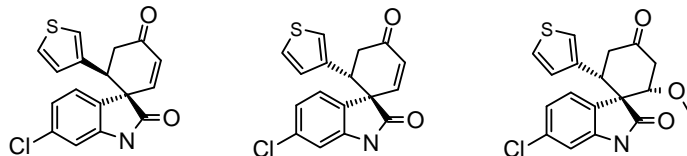
Obtención de la *rac*-(1R,2R)-6'-cloro-2-(3-piridinil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y la *rac*-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-piridinil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



35 De manera similar al método descrito en el ejemplo 16, se hace reaccionar la *E/Z*-6-cloro-3-(piridina-3-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,26 g, 1,0 mmoles) con (3-metoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano (0,21 g, 1,2 mmoles) en tolueno, obteniéndose la *rac*-(1R,2R)-6'-cloro-2-(piridin-3-il)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,010 g, 3,2 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₁₈H₁₃ClN₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 325,0739; hallado = 325,0739; la *rac*-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-metilfenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,015 g, 4,6 %) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₁₈H₁₃ClN₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 325,0739; hallado = 325,0738.

Ejemplo 30

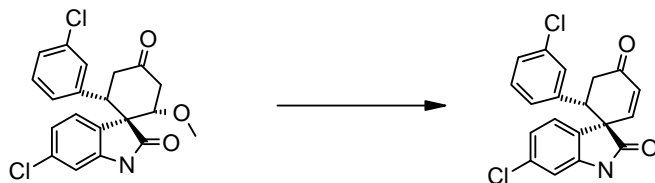
Obtención de la *rac*-(1*R*,2*R*)-6'-cloro-2-(tien-3-il)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona, la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(tien-3-il)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y la *rac*-(1*R*,2*S*,6*S*)-6'-cloro-2-(tien-3-il)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 16, se hace reaccionar la *E/Z*-6-cloro-3-(3-metilbencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,26 g, 1,0 mmoles) con (3-metoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano (0,21 g, 1,2 mmoles) en tolueno, obteniéndose la *rac*-(1*R*,2*R*)-6'-cloro-2-(tien-3-il)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,024 g, 7,3 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₁₇H₁₂ClNO₂S + H [(M+H)⁺]: 330,0350; hallado = 330,0351; la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(tien-3-il)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,109 g, 32,9 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₁₇H₁₂ClNO₂S + H [(M+H)⁺]: 330,0350; hallado = 330,0351; y la *rac*-(1*R*,2*S*,6*S*)-6'-cloro-2-(tien-3-il)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,145 g, 40,3 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₁₈H₁₆ClNO₃S + H [(M+H)⁺]: 362,0612; hallado = 362,0613.

Ejemplo 31

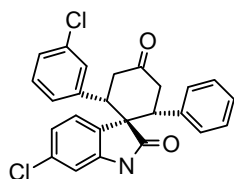
Obtención de la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona a partir de la *rac*-(1*R*,2*S*,6*S*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (esquema 2)



20 A una suspensión de la *rac*-(1*R*,2*S*,6*S*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (1,28 g) en tolueno (10 ml) se le añade el reactivo *p*-TSA y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a 120 °C durante 10 min con un microondas CEM (3 x tubos sellados). Después de enfriar a t.amb. se recogen los precipitados por filtración, se lava el sólido con éter y se seca, obteniéndose la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (1,18 g, 100 %) en forma de sólido amarillento. HRMS(ES⁺) m/z calculado del C₁₉H₁₃Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 358,0396; hallado = 358,0394

Ejemplo 32

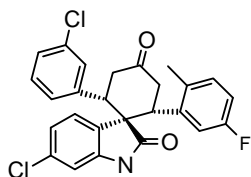
Obtención de la *rac*-(1*R*,2*S*,6*R*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-fenilspiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (esquema 3)



30 En un matraz equipado con septo y varilla agitadora se suspende una mezcla de CuCl (17,6 mg, 0,18 mmoles) y Ph₃P (76,1 mg, 0,21 mmoles) en THF (2 ml). Después de agitar en atmósfera de argón a t.amb. durante 30 min se añade en una porción la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (100 mg, 0,28 mmoles). Después de agitar durante 10 min más se añade por goteo a 0°C el bromuro de fenil-magnesio (3,0 M en éter, 0,28 ml, 0,84 mmoles) sobre la mezcla resultante durante 5 min. Después de agitar en atmósfera de argón entre 0°C y -10 °C durante 1 h, se mantiene la mezcla reaccionante en agitación sobre un baño de hielo durante una noche. Se añade una solución sat. de NH₄Cl a la mezcla reaccionante. Se separa la fase orgánica. Por CCF/EM (AcOEt/hexano = 1/2) se constata la formación de una mezcla de dos isómeros de los productos deseados y sin productos secundarios. Luego se separa la mezcla por cromatografía de columna flash, obteniéndose la *rac*-(1*R*,2*S*,6*R*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-fenilspiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (85,6 mg, 79,0 %) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₅H₁₉Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 436,0866; hallado = 436,0864.

Ejemplo 33

Obtención de la *rac*-(1*S*,2*S*,6*R*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(5-fluor-2-metilfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona

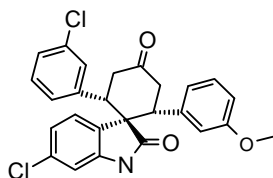


- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (50 mg, 0,14 mmoles) con bromuro de 5-fluor-2-metilfenil-magnesio (0,5 M en THF, 0,84 ml, 0,42 mmoles) en THF, obteniéndose la *rac*-(1*S*,2*S*,6*R*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(5-fluor-2-metilfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (24,9 mg, 37,8 %) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₆H₂₀Cl₂FNO₂ + H [(M+H)⁺]: 468,0928; hallado = 468,0928.

10

Ejemplo 34

Obtención de la *rac*-(1*R*,2*S*,6*R*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-metoxifenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona

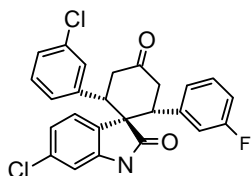


- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (50 mg, 0,14 mmoles) con bromuro de 3-metoxifenil-magnesio (1,0 M en THF, 0,70 ml, 0,70 mmoles) en THF, obteniéndose la *rac*-(1*R*,2*S*,6*R*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-metoxifenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (40,4 mg, 61,9 %), en forma de sólido blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₆H₂₁Cl₂NO₃ + H [(M+H)⁺]: 466,0971; hallado = 466,0971.

20

Ejemplo 35

Obtención de la *rac*-(1*R*,2*S*,6*R*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-fluorfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona

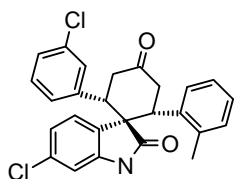


- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (50 mg, 0,14 mmoles) con bromuro de 3-fluorfenil-magnesio (1,0 M en THF, 0,70 ml, 0,70 mmoles) en THF, obteniéndose la *rac*-(1*R*,2*S*,6*R*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-fluorfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (41,6 mg, 65,5 %), en forma de sólido blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₅H₁₈Cl₂FNO₂ + H [(M+H)⁺]: 454,0772; hallado = 454,0773.

30

Ejemplo 36

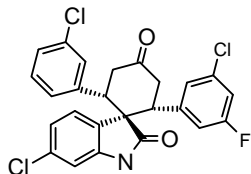
Obtención de la *rac*-(1*S*,2*S*,6*R*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(2-metilfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



- 35 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (50 mg, 0,14 mmoles) con bromuro de 2-metilfenil-magnesio (2,0 M en éter, 0,35 ml, 0,70 mmoles) en THF, obteniéndose la *rac*-(1*S*,2*S*,6*R*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(2-metilfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (28,6 mg, 45,3 %), en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₆H₂₁Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 450,1022; hallado = 450,1021.

Ejemplo 37

Obtención de la *rac*-(1*S*,2*S*,6*R*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-cloro-5-fluorfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3*H*]indol]-2',4(1'*H*)-diona

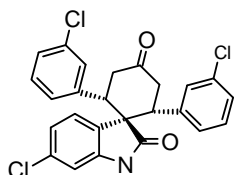


- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3*H*]indol]-2',4(1'*H*)-diona (50 mg, 0,14 mmoles) con bromuro de 3-cloro-5-fluorfenil-magnesio (0,5 M en THF, 1,40 ml, 0,70 mmoles) en THF, obteniéndose la *rac*-(1*S*,2*S*,6*R*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-cloro-5-fluorfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3*H*]indol]-2',4(1'*H*)-diona (45,6 mg, 66,6 %), en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES^+) *m/z* calculado del $C_{25}H_{17}Cl_3FNO_2 + H [(M+H)^+]$: 488,0382; hallado = 488,0380.

10

Ejemplo 38

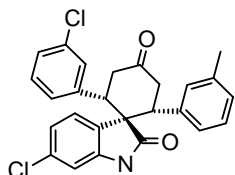
Obtención de la *meso*-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-clorofenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3*H*]indol]-2',4(1'*H*)-diona



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3*H*]indol]-2',4(1'*H*)-diona (50 mg, 0,14 mmoles) con bromuro de 3-clorofenil-magnesio (0,5 M en THF, 1,40 ml, 0,70 mmoles) en THF, obteniéndose la *meso*-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-clorofenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3*H*]indol]-2',4(1'*H*)-diona (46,2 mg, 70,1 %), en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES^+) *m/z* calculado del $C_{25}H_{18}Cl_3NO_2 + H [(M+H)^+]$: 470,0476; hallado = 470,0476.

Ejemplo 39

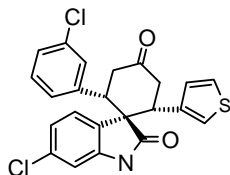
Obtención de la *rac*-(1*R*,2*S*,6*R*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-metilfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3*H*]indol]-2',4(1'*H*)-diona



- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3*H*]indol]-2',4(1'*H*)-diona (50 mg, 0,14 mmoles) con bromuro de 3-metilfenil-magnesio (1,0 M en THF, 0,70 ml, 0,70 mmoles) en THF, obteniéndose la *rac*-(1*R*,2*S*,6*R*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-metilfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3*H*]indol]-2',4(1'*H*)-diona (43,8 mg, 69,4 %), en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES^+) *m/z* calculado del $C_{26}H_{21}Cl_2NO_2 + H [(M+H)^+]$: 450,1022; hallado = 450,1019.

Ejemplo 40

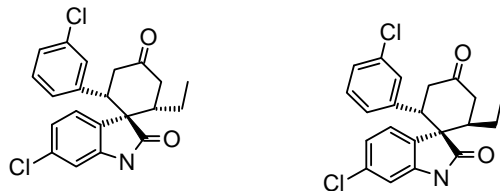
- 30 Obtención de la *rac*-(1*S*,2*S*,6*R*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-tionil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3*H*]indol]-2',4(1'*H*)-diona



- 35 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la *rac*-(1*R*,2*S*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3*H*]indol]-2',4(1'*H*)-diona (50 mg, 0,14 mmoles) con yoduro de 3-tienilmagnesio (0,3 M en THF, 2,33 ml, 0,70 mmoles) en THF, obteniéndose la *rac*-(1*S*,2*S*,6*R*)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-tien-3-il)espiro[ciclohexano-1,3'-[3*H*]indol]-2',4(1'*H*)-diona (8,6 mg, 13,9 %), en forma de sólido blanco. EM-HR (ES^+) *m/z* calculado del $C_{23}H_{17}Cl_2NO_2S + H [(M+H)^+]$: 442,0430; hallado = 442,0429.

Ejemplo 41

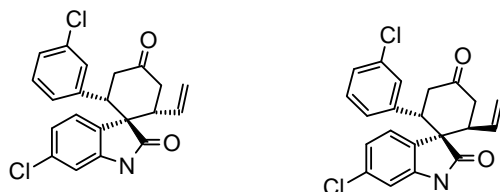
Obtención de la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-etilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-etilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-espiro[5-ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (100 mg, 0,28 mmoles) con bromuro de etilmagnesio (1,0 M en THF, 0,3 ml, 0,30 mmoles) en THF, obteniéndose la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-etilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (8,2 mg, 7,6 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₁H₁₉Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 388,0866; hallado = 388,0866; y la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-etilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (11,4 mg, 10,5 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₁H₁₉Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 388,0866; hallado = 388,0865.

Ejemplo 42

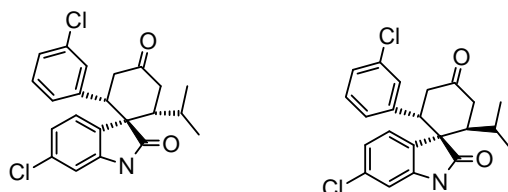
- 15 Obtención de la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-vinilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-vinilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (50 mg, 0,14 mmoles) con bromuro de vinilmagnesio (1,0 M en THF, 0,70 ml, 0,70 mmoles) en THF, obteniéndose la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-vinilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (9,8 mg, 18,1 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado de C₂₁H₁₇Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 386,0709; hallado = 386,0712; y la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-vinilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (14,5 mg, 26,9 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₁H₁₇Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 386,0709; hallado = 386,0707.

Ejemplo 43

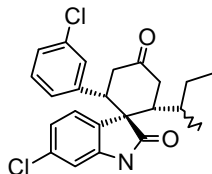
Obtención de la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-isopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-isopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-espiro[5-ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (100 mg, 0,28 mmoles) con bromuro de isopropilmagnesio (1,0 M en THF, 0,56 ml, 0,56 mmoles) en THF, obteniéndose la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-isopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (18,3 mg, 16,9 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado de C₂₂H₂₁Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 402,1022; hallado = 402,1021 y la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-isopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (15,6 mg, 14,4 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₂H₂₁Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 402,1022; hallado = 402,1021.

Ejemplo 44

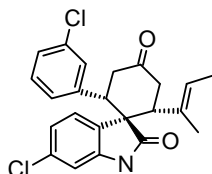
Obtención de la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(1-metilpropil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (50 mg, 0,14 mmoles) con bromuro de sec-butilmagnesio (al 16% en THF, 0,70 ml, 0,70 mmoles) en THF, obteniéndose la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(1-metilpropil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (15,6 mg, 31,2 %) en forma de mezcla de diastereoisómeros, en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₃H₂₃Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]:
10 416,1179; hallado = 416,1179.

Ejemplo 45

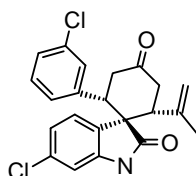
Obtención de la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(1-metil-propenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



- 15 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (50 mg, 0,14 mmoles) con bromuro de 1-metil-propenilmagnesio (0,5 M en THF, 1,40 ml, 0,70 mmoles) en THF, obteniéndose la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(1-metil-propenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (15,2 mg, 30,0 %) como isómero individual en forma de
20 sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₃H₂₁Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 414,1022; hallado = 414,1022.

Ejemplo 46

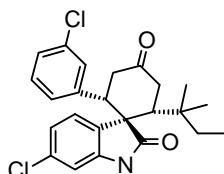
Obtención de la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-iso-propenilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



- 25 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (50 mg, 0,14 mmoles) con bromuro de isopropenil-magnesio (0,5 M en THF, 1,40 ml, 0,70 mmoles) en THF, obteniéndose la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-iso-propenilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (28,6 mg, 56,4 %) como isómero individual, en forma de
30 sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₂H₁₉Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 400,0866; hallado = 400,0866.

Ejemplo 47

Obtención de la rac-(1S,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(1,1-dimetil-propil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona

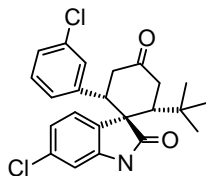


- 35 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (50 mg, 0,14 mmoles) con el cloruro de 1,1-dimetilpropilmagnesio (1,0 M en THF, 0,70 ml, 0,70 mmoles) en THF, obteniéndose la rac-(1S,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(1,1-dimetil-

propil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (18,2 mg, 30,3 %) como isómero individual en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₄H₂₅Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 430,1335; hallado = 430,1333.

Ejemplo 48

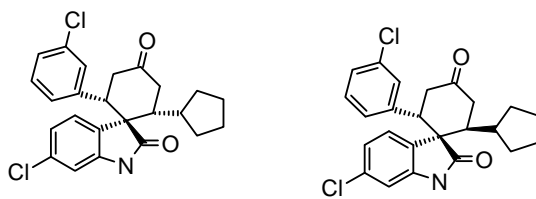
- 5 Obtención de la rac-(1S,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(tert-butil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



- 10 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (50 mg, 0,14 mmoles) con el cloruro de tert-butilpropilmagnesio (1,0 M en THF, 0,70 ml, 0,70 mmoles) en THF, obteniéndose la rac-(1S,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(1,1-dimetil-propil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (15,5 mg, 26,6 %) como isómero individual en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₃H₂₃Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 416,1179; hallado = 416,1178.

Ejemplo 49

- 15 Obtención de la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopentilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopentilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona

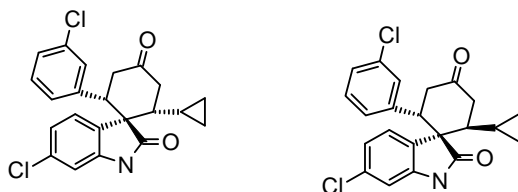


- 20 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (50 mg, 0,14 mmoles) con el bromuro de ciclopentilmagnesio (2,0 M en éter, 0,35 ml, 0,70 mmoles) en THF, obteniéndose la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopentilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (19,6 mg, 32,7 %) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₄H₂₃Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 428,1179; hallado = 428,1180 y la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopentilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (6,2 mg, 10,3 %) en forma de sólido blanco amorfo. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₄H₂₃Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 428,1179; hallado = 428,1178.

25

Ejemplo 50

Obtención de la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



- 30 De manera similar al método descrito en el ejemplo xx, se hace reaccionar la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (50 mg, 0,14 mmoles) con bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF, 1,4 ml, 0,70 mmoles) en THF, obteniéndose la rac-(1S,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (19,8 mg, 35,4 %) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₂H₁₉Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 400,0866; hallado = 400,0865 y la rac-(1S,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (17,1 mg, 30,5 %) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado del C₂₂H₁₉Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 400,0866; hallado = 400,0866.

35

Ejemplo 51

Ensayo de actividad "in vitro"

40

Se determina la capacidad de los compuestos para inhibir la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 con un ensayo de HTRF (homogeneous time-resolved fluorescence), en el que la MDM2 marcada con GST recombinante se fija sobre un péptido semejante a la región de la p53 que interacciona con la MDM2 (Lane y col.). Se registra la

unión de la proteína de GST-MDM2 con el péptido p53 (biotinilado en su extremo N terminal) mediante la FRET (fluorescence resonance energy transfer) entre un anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) y la alofocianina (APC) conjugada con estreptavidina.

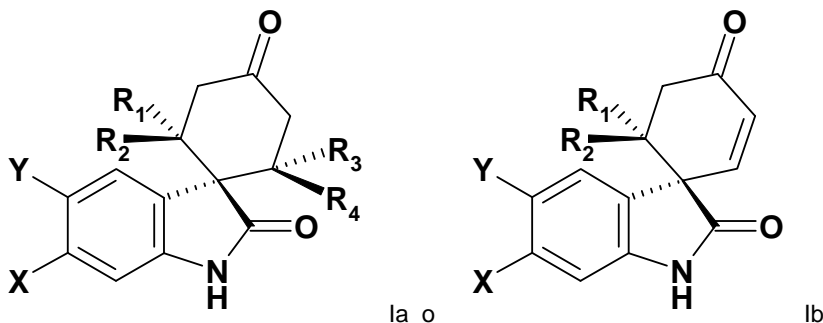
- 5 Se realiza el ensayo en placas de 384 hoyos de fondo plano negro (Costar) con un volumen total de 40 μ l que contienen: 90 nM de péptido biotinilado, 160 ng/ml de GST-MDM2, 20 nM de APC-estreptavidina (PerkinElmerWallac), 2 nM de anticuerpo anti-GST marcado con Eu (PerkinElmerWallac), 0,2% de albúmina de suero bovino (BSA), 1 mM ditioneitol (DTT) y 20 mM tampón salino-tris-borato (TBS) del modo siguiente: se introducen 10 μ l de GST-MDM2 (640 ng/ml de solución de trabajo) en tampón de reacción a cada hoyo. Se añaden 10 μ l de los compuestos diluidos (dilución 1:5 en el tampón de reacción) a cada hoyo, se mezcla por agitación. Se añaden 20 μ l de péptido p53 biotinilado (180 nM de solución de trabajo) en el tampón de reacción a cada hoyo se mezcla en el agitador. Se incuban a 37°C durante 1 h. Se añaden 20 μ l de una mezcla de APC-estreptavidina y anticuerpo anti-GST marcado con Eu (6 nM anticuerpo anti-GST marcado con Eu y 60 nM solución de trabajo APC-estreptavidina) en tampón TBS con 0,2% de BSA, se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se leen los resultados mediante un lector de placas idóneo para TRF a 665 y 615 nm (Victor 5, Perkin Elmer-Wallac). Si no se indica otra cosa, los reactivos se adquieren a Sigma Chemical Co.

Los valores de IC₅₀ indican que la actividad biológica de los compuestos de esta invención que se sitúa en concentraciones inferior a alrededor de 10 μ M, tal como demuestran los valores recogidos en la siguiente tabla.

compuesto del ejemplo	IC ₅₀ (μ m) 0,2% BSA	% inhib. máx.
18	2,8	84,6
22	3,7	81,5
24	2,6	91,6
26	2,8	90,5
29	0,8	99,6
30	5,2	79,9
31	3,9	84,5
32	1,6	95,3
33	6,6	73,6
34	1,1	99,0
35	4,0	88,3
36	3,6	86,7
38	1,4	94,4
39	1,1	94,1
40	1,5	90,3
41	0,3	99,0
42	0,2	99,0
43	1,4	98,9

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de las fórmulas



5 en las que

X se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, etinilo y ciclopropilo,

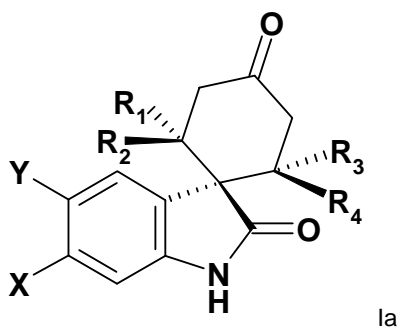
Y es hidrógeno,

R₁, R₂, R₃ y R₄ se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo,

10 heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido, con la condición de que uno de R₁/R₂ o de R₃/R₄ sea hidrógeno y el otro no sea hidrógeno,

y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de la fórmula



15

de conformidad con la reivindicación 1,

en la que

X es halógeno,

Y es hidrógeno,

20 R₂ es hidrógeno,

R₄ es hidrógeno y

R₁ y R₃ se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y alcoxilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido, con la

25 condición de que uno de R₁/R₃ sea un fenilo sustituido por halógeno en posición meta con o sin sustituciones adicionales y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

X es flúor, cloro o bromo,

30 Y es hidrógeno,

R₂ es hidrógeno,

R₄ es hidrógeno y

uno de R₁/R₃ es un fenilo sustituido por halógeno en posición meta con o sin sustituciones adicionales y el otro de R₁/R₃ se elige entre el grupo formado por alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ sustituido, alquenilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆ sustituido, arilo, arilo sustituido.

35

4. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(4-clorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

40 rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-cloro-2-fluorfenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-cianofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-bromofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(2-metilfenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3,5-diclorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-metilfenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 5 rac-(1R,2R,6S)-6'-cloro-2-(3-tienil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y
 rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-fenilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona.

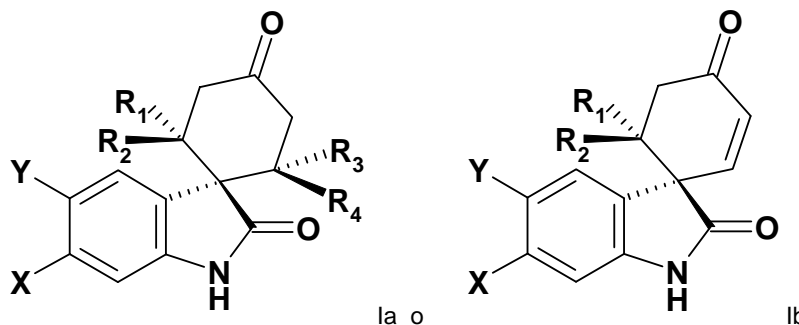
5. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

rac-(1S,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(5-fluor-2-metilfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 10 rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-metoxifenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-fluorfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1S,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(2-metilfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1S,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-cloro-5-fluorfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 meso-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-clorofenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 15 rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-metilfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1S,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-tionil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-etilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-etilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y
 rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-vinilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona.
 20

6. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-vinilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-isopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-isopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 25 rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(1-metilpropil)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(1-metil-propenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-iso-propenilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1S,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(1,1-dimetil-propil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1S,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(tert-butil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 30 rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopentilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopentilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y
 rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona.
 35

7. Una formulación farmacéutica que contiene un compuesto de las fórmulas



en las que

X se elige entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, etinilo y ciclopropilo,

Y es hidrógeno,

40 R₁, R₂, R₃ y R₄ se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueniilo y cicloalqueniilo sustituido, con la condición de que uno de R₁/R₂ o de R₃/R₄ sea hidrógeno y el otro no sea hidrógeno,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
 45

8. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 para la fabricación de un medicamento.

9. El uso según la reivindicación 8, en el que el medicamento es útil para el tratamiento o control de trastornos de proliferación celular, incluidos los trastornos oncológicos.
 50

10. El uso según la reivindicación 9, en el que los trastornos oncológicos son tumores sólidos, incluidos los tumores de mama, de colon, de pulmón y de próstata.