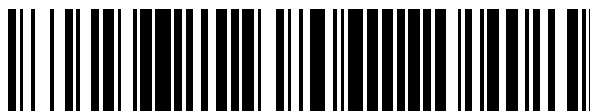


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 857**

51 Int. Cl.:
C07D 209/96 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09722134 .5**
96 Fecha de presentación: **09.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2265583**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE ESPIROINDOLINONA.**

30 Prioridad:
19.03.2008 US 37799

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.02.2012

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

72 Inventor/es:
LIU, Jin-Jun

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

ES 2 373 857 T3

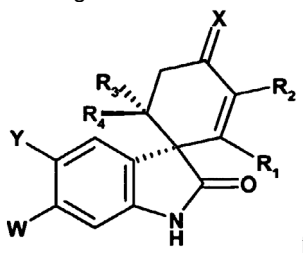
DESCRIPCIÓN

Derivados de espiroindolinona

La p53 es una proteína supresora de tumores que desempeña un papel central en la protección contra el desarrollo del cáncer. Protege la integridad celular y previene la propagación de clones de células permanentemente dañados por la inducción de interrupción de crecimiento o apoptosis. A nivel molecular, la p53 es un factor de transcripción que puede activar un panel de genes implicado en la regulación del ciclo celular y de la apoptosis. La p53 es un potente inhibidor de ciclo celular que está íntimamente regulado por MDM2 a nivel celular. MDM2 y p53 forman un bucle de control de realimentación. MDM2 puede unir p53 e inhibir su capacidad en transactivar genes p53-regulados. Además, MDM2 media la degradación dependiente de ubiquitina de p53. La p53 puede activar la expresión del gen MDM2, aumentando de esta manera el nivel celular de la proteína de MDM2. Este bucle de control de realimentación asegura que, tanto MDM2 como p53 se mantienen a un nivel bajo de células de proliferación normal. MDM2 es también un co- factor para E2F que juega un papel central en la regulación del ciclo celular.

La proporción de MDM2 a p53 (E2F) está desregulada en muchos cánceres. Defectos moleculares de aparición frecuente en el lugar p16INK4/p19ARF, por ejemplo, han demostrado que afectan la degradación de la proteína de MDM2. La inhibición de la interacción MDM2- p53 en células tumorales con p53 de tipo natural conduciría a la acumulación de p53, interrupción del ciclo celular y/o apoptosis. Por lo tanto, los antagonistas de MDM2 pueden ofrecer un Nuevo enfoque a la terapia de cáncer como agentes individuales o en combinación con un amplio espectro de otras terapias antitumorales. La factibilidad de esta estrategia ha sido demostrada por la utilización de diferentes instrumentos macromoleculares para la inhibición de la interacción MDM2- p53 (por ejemplo, anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, péptidos). MDM2 une también E2F a través de una región de acoplamiento conservada como p53 y activa la transcripción dependiente de E2F de ciclina A, sugiriendo que los antagonistas de MDM2 pueden tener efectos en las células mutantes de p53.

La presente invención se refiere a derivados de oxindol que actúan como antagonistas de interacciones de MDM2 y, por lo tanto, son útiles como potentes y selectivos agentes anticancerosos. Se prevén compuestos de fórmula



en la que

X es oxígeno o hidrógeno/hidroxilo,

W es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, etinilo y ciclopropilo,

Y es hidrógeno o flúor

R₁, R₂, R₃ y R₄ del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido, con la condición de que uno de R₁/R₂ ó R₃/R₄ es hidrógeno y el otro no es hidrógeno, y las sales farmacéuticamente aceptables

Preferentemente son compuestos de fórmula I en la que

W es halógeno

X es oxígeno,

Y es hidrógeno,

R₁ es hidrógeno,

R₄ es hidrógeno,

R₂ y R₃ son seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquinilo inferior, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido.

Más preferentemente son compuestos de fórmula I en la que

W es cloro,

X es oxígeno,

Y es hidrógeno,

R₁ es hidrógeno,

R₄ es hidrógeno,

R₃ es un fenilo sustituido por meta- halógeno con o sin sustitución adicional y R₂ es seleccionado del grupo que consiste en alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo y arilo sustituido.

Todavía más preferentemente son compuestos de fórmula I en la que

- 5 W es cloro,
X es oxígeno,
Y es hidrógeno,
R₁ es hidrógeno,
R₄ es hidrógeno,
10 R₃ es 3- cloro- fenilo; y
R₂ es seleccionado de
- halógeno;
- OH;
- alquilo (C1- C6), alquenilo (C2- C6) o alquinilo (C2- C6) que todos son no sustituidos o bien sustituidos una vez por
15 hidroxilo;
- furilo, isoxazolilo, piridinilo o 1,2,3,6- tetrahidro- piridinilo que todos son no sustituidos o bien sustituidos una vez con - (C1- C6) alquilo, - O- (C1- C6) alquilo o - C(O)- O- (C1- C6) alquilo;
- ciclohexilo; or
20 - fenilo que es no sustituido o bien sustituido una, dos o tres veces con un sustituyentes seleccionado a partir de halógeno, (C2- C6) alquenilo, (C1- C6) alquilo, (C1- C6) hidroxialquilo, - CF₃, - O- (C1- C6) alquilo, - O- fenilo, - O- CF₃, - C(O)- O- metilo, - C(O)- OH, - C(O), - C(O)- NH- metilo, - C(O)- N(metil)₂, - CN, - NH- C(O)- O- (C1- C4) alquilo y - S- (C1- C4) alquilo.
- 25 Especialmente preferentes son compuestos de fórmula I en la que
rac-(1R,6S)-3-bromo-6'-cloro-6-(3-clorofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)3-iodospiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,4S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-4-hidroxi-3-iodospiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-ona,
rac-(1R,4S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-hidroxispiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-ona,
30 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-metilspiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(E)-(1-propenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(E)-(1-propenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(metiletenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(metiletenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
35 rac-(1R,4S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(1,2-dimetil-1-propenil)-4-hidroxispiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-ona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(1,2-dimetil-1-propenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(3-metoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3-metoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
40 rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(2-etoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-etoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,4S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-metoxifenil)-4-hidroxispiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-ona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-metoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(2-metoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
45 rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(4-metoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(2-etoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(5-fluoro-2-metilfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-metoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
50 (1S,6R)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-metoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-3-(5-cloro-2-etoxifenil)-6-(3-clorofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-fenoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
55 rac-(1R,6S)-6'-cloro-3-(4-cloro-2-etoxifenil)-6-(3-clorofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-3-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-(3-clorofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-etoxi-5-metilfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3-furanil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
60 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-[4-(hidroximetil)fenil]espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(1-ciclohexanil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-[2-(hidroximetil)fenil]espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-[3-(hidroximetil)fenil]espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
65 rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-[3-(metoxicarbonil)fenil]espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-[3-(metoxicarbonil)fenil]espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-[4-(metoxycarbonil)fenil]espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-[4-(metoxycarbonil)fenil]espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-3-(3-carboxifenil)-6-(3-clorofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(3-cianofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 5 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3-cianofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(3-propoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3-propoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3-metil-5-t-butilfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 10 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(4-t-butilfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(2-metoxi-3-piridil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-metoxi-3-piridil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3-BOC-aminofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(2,6-dihidro-2H-BOC-piridil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 15 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2,6-dihidro-2H-BOC-piridil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-formilfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3,5-bistrifluorometilfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(2-etilenfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-etilenfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 20 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(3-metiltiofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3-metiltiofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(3-dimetilacetamidofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3-dimetilacetamidofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3,4-dimetilfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona.

El término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburos saturados de cadena recta o ramificada que tienen aproximadamente de 1 a 20 átomos de carbono, incluyendo grupos que tienen aproximadamente de 1 a 7 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, sustituyentes alquilo pueden ser sustituyentes alquilo inferior. El término "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y en ciertas realizaciones de 1 a 4 átomos de carbono. Se incluyen entre los ejemplos de grupos alquilo, sin que ello sea limitativo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.

Tal como se utiliza en esta descripción, "cicloalquilo" está destinado a referirse a cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, que consiste solamente en átomos de carbono, del que cualquier anillo puede estar saturado, y el término "cicloalqueno" está destinado a referirse a cualquier sistema monocíclico o policíclico estable que consiste en átomos de carbono solamente, en que por lo menos uno de sus anillos se encuentra parcialmente no saturado. Se incluyen entre los ejemplos de cicloalquilos, sin que ello sea limitativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, bicicloalquilos, incluyendo biciclooctanos tales como [2.2.2]biciclooctano o [3.3.0]biciclooctano, biciclononanos, tales como [4.3.0]biciclononano, y biciclododecanos, tales como [4.4.0]biciclododecano (decalin) o compuestos espiro. Se incluyen entre los ejemplos cicloalquenos, sin que ello sea limitativo, ciclopentenilo o ciclohexanilo.

El término "alqueno" utilizado en esta descripción significa un grupo hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada que contiene un enlace doble y que contiene de 2 a 6, preferentemente 2 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de estos "grupos alqueno" vinil etenilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metilo-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etilo-1-butenilo, 3-metilo-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metilo-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.

El término "alquino" utilizado en esta descripción significa un grupo hidrocarburo alifático de cadena recta o ramificada no saturado que contiene un enlace triple y que contiene de 2 a 6, preferentemente 2 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos de estos "grupos alquino" etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

El término "halógeno" tal como se utiliza en las definiciones significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor y cloro.

"Ariilo" significa un radical monovalente, monocíclico o bicíclico, de hidrocarburo aromático carbocíclico, preferentemente un sistema de anillo aromático de 6-10 miembros. Se incluyen entre los grupos ariilo preferentes, sin que ello sea limitativo, fenilo, naftilo, tolilo y xililo.

"Heteroarilo" significa un sistema de anillo heterocíclico aromático que contiene hasta dos anillos. Entre los grupos heteroarilo preferentes se incluyen, sin que ello sea limitativo, tienilo, furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazol y tetrazolilo.

En el caso de ariilo o heteroarilo bicíclico se debe comprender que un anillo puede ser ariilo, mientras que otro es heteroarilo y ambos sustituidos o no sustituidos.

"Heterociclo" significa un hidrocarburo no aromático mono o bicíclico, sustituido o no sustituido de 5 a 8 miembros, en el que de 1 a 3 átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Entre los ejemplos se incluyen pirrolidin- 2- ilo; pirrolidin- 3- ilo; piperidinilo; morfolin- 4- ilo y similares.

"Heteroátomo" significa un átomo seleccionado entre N, O y S.

"Alcoxi, alcoxilo o alcoxi inferior " se refiere a cualquiera de los grupos alquilo inferior mencionados fijados a un átomo de oxígeno. Se incluyen entre los grupos alcoxi inferior típicos metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi y similares. Están incluidas además dentro del significado de alcoxi múltiples cadenas laterales alcoxi, por ejemplo, etoxi etoxi, metoxi etoxi, metoxi etoxi etoxi y similares y cadenas laterales alcoxi sustituidas, por ejemplo, dimetiloamino etoxi, dietiloamino etoxi, dimetoxi- fosforilo metoxi y similares.

En la descripción donde se indican los diferentes grupos pueden ser sustituidos por sustituyentes 1- 5, preferentemente sustituyentes 1- 3 seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, dioxo- alqueno inferior (formando por ejemplo, un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, aminocarbonilo, carboxi, NO₂- alcoxi inferior, tio- alcoxi inferior, alquilosulfonilo inferior, aminosulfonilo, alquilocarbonilo inferior, alquilocarboniloxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, alquilo inferior- carbonilo- NH, fluoro- alquilo inferior, fluoro- alcoxi inferior, alcoxi inferior- carbonilo- alcoxi inferior, carboxi- alcoxi inferior, carbamoilo- alcoxi inferior, hidroxilo- alcoxi inferior, NH₂- alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)- alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂- alcoxi inferior, benciloxi- alcoxi inferior, aminosulfonilo y alquilo inferior sustituidos por mono o dialquilo inferior que pueden estar opcionalmente sustituidos por halógeno, hidroxilo, NH₂, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂. Son sustituyentes preferentes para los anillos cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo; halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior, carboxi, carboxi alcoxi inferior y CN. Son sustituyentes preferentes para alquilo; alcoxi y N(alquilo inferior)₂.

"Farmacéuticamente aceptable" tal como portador, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable significa farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto al que se administra el compuesto específico.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales convencionales por adición de ácido o sales por adición de base que conservan la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de la presente invención y que están formados a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas adecuados, no tóxicos. Se incluyen entre las sales de muestra por adición de ácido las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y las derivadas de ácidos orgánicos tales como ácido p- toluensulfónico, ácido salicílico, ácido metansulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido trifluoro acético y similares. Entre las sales de muestra por adición de sales se incluyen las derivadas de amonio, potasio, sodio e hidróxidos de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, medicamento) en una sal es una técnica bien conocida para los químicos farmacéuticos para obtener estabilidad, higroscopicidad, capacidad de flujo y solubilidad física y química mejoradas de los compuestos. Ver, por ejemplo, Ansel y otros, Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems (6ª edición 1995) pág. 196 y 1456- 1457.

Los compuestos de fórmula I, así como sus sales que tienen, como mínimo, un átomo de carbono asimétrico, pueden encontrarse presentes como mezclas racémicas o diferentes estereoisómeros. Los diferentes isómeros pueden ser aislados por métodos de separación conocidos. Por ejemplo, cromatografía.

Los compuestos que se dan a conocer y que están cubiertos por la anterior fórmula I pueden mostrar tautomerismo o isomerismo estructural. Se pretende que la invención comprenda cualquier forma tautomérica o estructural isomérica de estos compuestos o mezclas de estas formas y no está limitada ninguna forma tautomérica o estructural isomérica mostrada en la fórmula anterior I.

Los compuestos de la presente invención serán útiles en el tratamiento o control de desórdenes proliferativos de células, en particular desórdenes oncológicos. Estos compuestos y formulaciones que contienen dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento o control de tumores sólidos, por ejemplo, tumores de seno, colon, pulmón y próstata.

Por lo tanto, en otra realización, de acuerdo con la presente invención, se prevén compuestos de fórmula I, tal como se ha descrito en lo anterior, para su utilización como medicamentos.

En otra realización adicional, según la presente invención, se han previsto los compuestos de fórmula I, tal como se ha descrito en lo anterior, para su utilización como medicamentos para el tratamiento de tumores, en particular tumores sólidos, especialmente de seno, colon, pulmón y próstata.

En otra realización adicional, según la presente invención, se prevé la utilización de los compuestos de fórmula I que se han descrito para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de tumores, en particular tumores sólidos, especialmente de seno, colon, pulmón y próstata.

5 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención significa una cantidad de compuesto que es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar síntomas de enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto objeto de tratamiento. La determinación de la cantidad terapéuticamente efectiva se encuentra dentro de los conocimientos de la técnica.

10 La cantidad o dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, según la presente invención, puede variar dentro de amplios límites y se puede determinar de manera conocida en la técnica. Esta dosificación se ajustará a las exigencias individuales en cada caso particular incluyendo el compuesto o compuestos específicos que se administran, la ruta de administración, la enfermedad tratada, así como el paciente tratado. En general, en el caso de administración oral o parenteral a humanos adultos con un peso aproximado de 70 kg debe ser apropiada una
15 dosis diaria de unos 10 mg hasta unos 10.000 mg, preferentemente de unos 200 mg a unos 1.000 mg, si bien el límite superior puede ser superado según prescripción. La dosis se puede administrar en forma de dosis única o de dosis divididas o para administración parenteral se puede facilitar como infusión continua.

Las fórmulaciones de la presente invención incluyen las fórmulaciones adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las fórmulaciones pueden ser presentadas de manera conveniente en dosis unitarias y pueden ser preparadas por cualesquiera métodos bien conocidos en las técnicas de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosis única variará dependiendo del individuo tratado, así como el modo específico de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un portador para producir una dosis
25 única será en general la cantidad de compuesto de fórmula I que produce un efecto terapéutico. De modo general, partiendo de cien por ciento esta cantidad variará aproximadamente de 1 por ciento a noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferentemente de 5 por ciento a 70 por ciento aproximadamente y más preferente de 10 por ciento a 30 por ciento aproximadamente.

30 Los métodos de preparación de estas fórmulaciones o composiciones incluyen la etapa de llevar a asociación un compuesto de la presente invención con el portador y opcionalmente uno o varios ingredientes accesorios. En general, las fórmulaciones son preparadas al llevar a asociación uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con portadores líquidos o portadores sólidos finalmente divididos o ambos, y a continuación, si es necesario, conformar el producto.

35 Las fórmulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden adoptar la fórmula de cápsulas, grageas, sobres, pastillas, tabletas, rombos (utilizando una base de sabor, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto), materiales en polvo, gránulos o como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite o como elixir o jarabe o bien como pastillas utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención puede ser también administrado en forma de bolos, electuarios o pastas.

45 "Cantidad efectiva" significa una cantidad que es efectiva para impedir, aliviar o mejorar síntomas de enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto tratado.

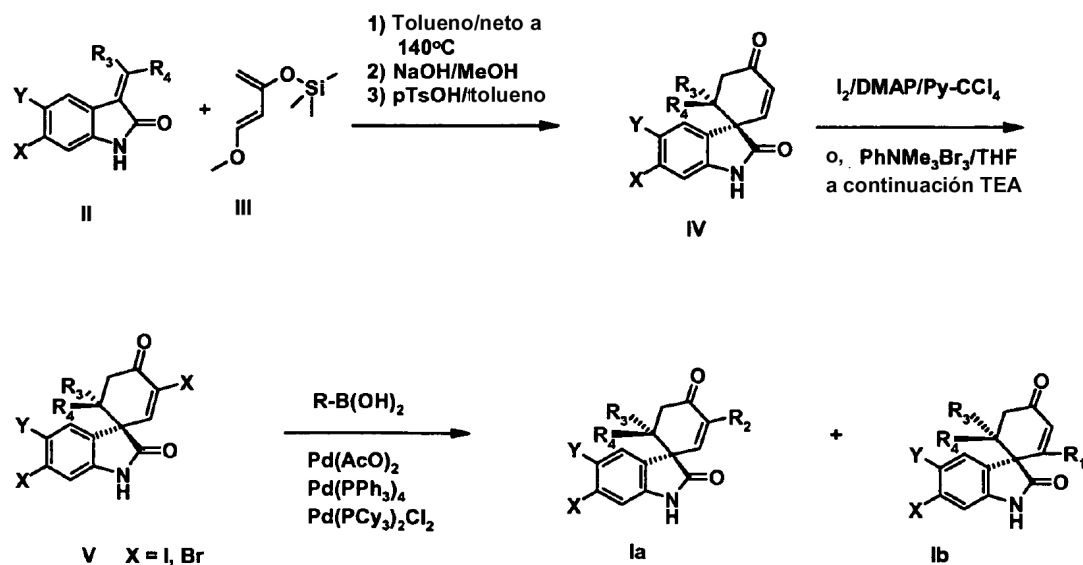
"IC50" se refiere a la concentración de un compuesto específico requerida para inhibir el 50% de una actividad específica medida. Se puede medir IC50, entre otros métodos, tal como se describirá a continuación.

50 Métodos sintéticos

La presente invención proporciona métodos para la síntesis de las espiroindolinonas. Los compuestos de la invención pueden ser preparados por procesos conocidos en la técnica. Se indican procesos adecuados para sintetizar estos compuestos en los ejemplos. De manera general, los compuestos de la invención pueden ser preparados de acuerdo con los sistemas de síntesis indicados a continuación.

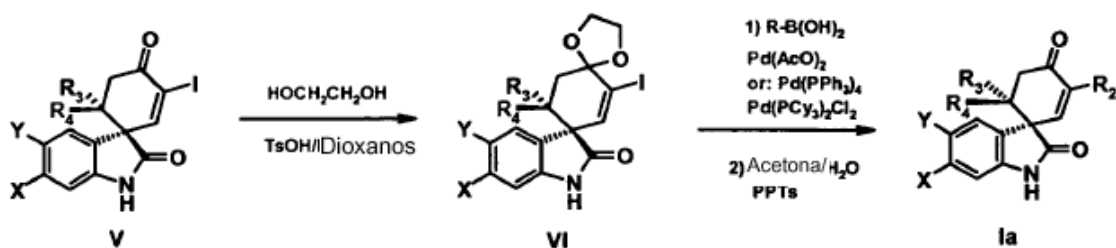
Los esquemas sintéticos siguientes proporcionan tres métodos generales para la preparación de los compuestos de la invención, es decir, compuestos de fórmula I. Cada una de las rutas de síntesis descrita en cualquiera de los esquemas siguientes 1 a 3 forma una realización adicional de la presente invención.

En el **método A** mostrado en el **esquema 1**, un compuesto de fórmula **IV** es preparado a partir de una reacción Diels- Alder de un compuesto de fórmula II con Danishefsky dieno **III** a 140°C seguido de tratamiento con NaOH en solución acuosa en MeOH y pTsOH en tolueno. Un compuesto de fórmula **IV** es convertido en compuestos de fórmula **1a** y **1b** haciendo reaccionar I_2 o $PhNMe_3Br_3$ para formar el intermedio **V** seguido de acoplamiento de Suzuki con varios ácidos borónicos de fórmula $R-B(OH)_2$ (con R siendo R_1 ó R_2) en presencia de catalizadores de paladio.



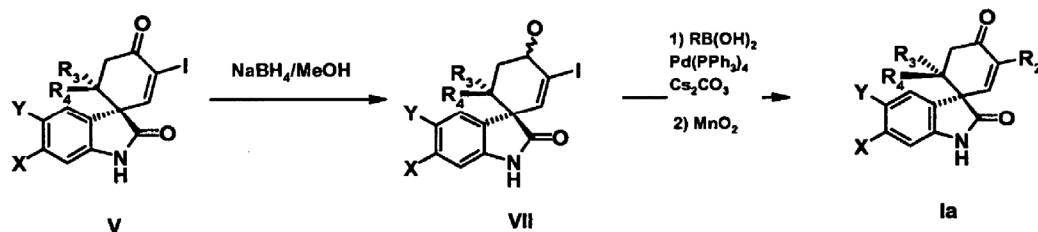
Esquema 1

- 5 En el **método B**, una forma protegida VI de la fórmula V es convertida en un compuesto de fórmula Ia por acoplamiento de Suzuki con varios ácidos borónicos en presencia de catalizadores de paladio seguido de desprotección con ácido. (Esquema 2).



Esquema 2

- 10 En el **método C**, la fórmula V es convertida en un compuesto de fórmula VII por una reducción con NaBH₄ en MeOH. Un compuesto de fórmula VII es convertido a continuación en un compuesto de fórmula Ia por acoplamiento de Suzuki con varios ácidos borónicos en presencia de catalizadores de paladio seguido de oxidación con MnO₂. (Esquema 3).



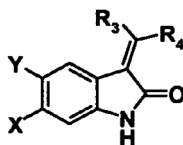
Esquema 3

Ejemplos

Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados de acuerdo con técnicas conocidas. Los siguientes ejemplos de referencia se facilitan para ayudar la comprensión de la presente invención, cuyo alcance real se define en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1**Etapas de síntesis general y materiales iniciales****Ejemplo 1a**

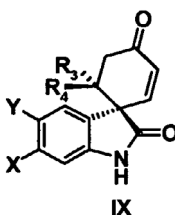
Preparación del intermediario metilideno- 1,3- dihidro- indol- 2- ona E/Z sustituido **II**

**II**

Se añadió gota a gota pirrolidina (92 mmol) a una mezcla adecuada de oxindol (92 mmol) y aldehído (92 mmol) en metanol (100 mL). La mezcla fue entonces calentada a 70°C durante 3 h. Después se enfrió a 4°C, la mezcla fue filtrada y el precipitado resultante fue recogido, secado proporcionando una mezcla de metilideno- 1,3- dihidro- indol- 2- ona E/Z sustituido **II** (>90 %).

Ejemplo 1b

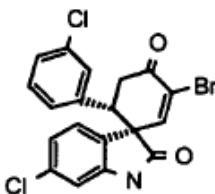
Preparación de Rac- espiro[5- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona **IV**.

**IX**

A una suspensión de metilideno- 1,3- dihidro- indol- 2- ona E/Z sustituido **VII** (15,0 mmol) en tolueno (50 mL) en un tubo sellado se le añadió (3- metoxi- 1- metilen- aliloxi)- trimetil- silano (3,44 g, 20,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 140°C durante 24 horas. El disolvente se eliminó por concentración. El residuo se disolvió en MeOH (50 mL) y se trató con 4 N NaOH (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue diluida con AcOEt y lavada con agua y salmuera. Después de la concentración, el residuo fue purificado por columna flash para proporcionar rac- (6- alcooespiro[ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona **II** y rac- espiro[5- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona **IV**

Ejemplo 1c

Preparación de rac- (1R,6S)- 3- bromo- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona a partir de rac- espiro[5- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona



P. M.

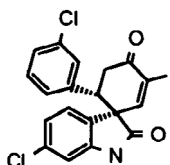
437.12 C₁₉H₁₂BrCl₂NO₂

A una mezcla de compuesto rac- espiro[5- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (179,1 mg, 0,5 mmol) en THF (2 mL) se añadió gota a gota PhNMe₃Br₃ (212,4 mg, 0,55 mmol) en THF (1 mL) a - 10 °C. Después de agitación a temperatura ambiente durante toda la noche, se añadió cuidadosamente TEA (75,8 mg, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt. La solución resultante fue lavada con agua y salmuera. La La capa orgánica fue secada sobre NaSO₄. La concentración del disolvente proporcionó el

producto crudo que fue purificado por columna flash (SiO_2 , AcOEt/Hex = 5% a 40%) para proporcionar rac- (1R,6S)-3-bromo-6'-cloro-6-(3-clorofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (84,6 mg, 38,7%): HRMS (ES^+) m/z Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{NO}_2 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$: 435,9501, hallado: 435,9500.

5 Ejemplo 1d

Preparación de rac- (1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)3-iodospiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona a partir de rac-espiro[5-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona



P. M.

484.12 $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{INO}_2$

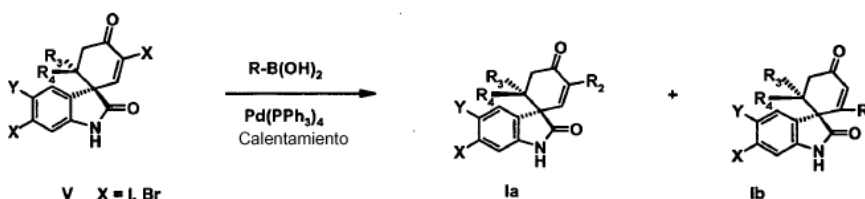
Una solución de color marrón oscuro de rac-espiro[5-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (2,14 g, 6,0 mmol), DMAP (0,15 g, 1,2 mmol) e I_2 (5,58 g, 18,0 mmol) en Py-CCl_4 (1/1, 40 mL) se agitó en atmósfera de N_2 a oscuras, calentada a 50°C . El progreso de la reacción fue monitorizado por TLC (AcOEt/nHex = 1/3). Después de 4 horas, se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y a continuación se diluyó con AcOEt . La solución resultante fue lavada con una solución de tiosulfato sódico acuosa saturada (3x30 mL) seguido de lavado con CuSO_4 saturado y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 . La concentración del disolvente dio como resultado el producto crudo (2,81 g, 96,9%), como un sólido marrón que fue triturado con AcOEt y Hex para proporcionar rac- (1R,6S)-6'-Cloro-6-(3-clorofenil)3-iodospiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona como un sólido blancuzco (2,43 g, 83,7%) que fue utilizado en las etapas siguientes sin purificación adicional: HRMS (ES^+) m/z Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{INO}_2 + \text{H} [(M+\text{H})^+]$: 483,9363, hallado: 483,9364.

Ejemplo 2

Procedimiento general para la preparación de compuestos I

Método A

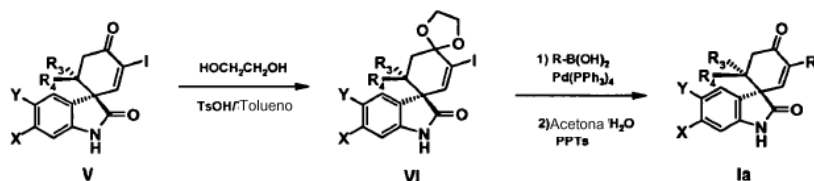
Preparación de compuestos Ia y Ib de rac- (6-substituido)-3-iodospiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona por reacción de acoplamiento de Suzuki con ácido borónico.



Una suspensión de rac- (6-substituido)-3-iodospiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona adecuada **V** (1,0 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,08 mmol), Cs_2CO_3 (2,0 mmol) y ácido borónico (2,0 mmol) en una mezcla de THF (5 mL) y agua (1 mL) en un tubo sellado fue calentada a $90-110^\circ\text{C}$ durante toda la noche o a 120°C durante 15 minutos con un reactor de microondas. La reacción fue interrumpida por adición de NH_4Cl saturado después de enfriamiento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue extraída con AcOEt y la capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 . El disolvente fue retirado por concentración. El residuo fue purificado por columna flash (5% - 30% AcOEt en Hex) para dar formas racémicas de los compuestos **Ia** y **Ib**, o una columna quiral para proporcionar enantiómeros puros de los compuestos **Ia** y **Ib**.

Método B

Preparación de compuestos **Ia** a partir de rac- (6-substituido)-3-iodospiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona **V** por medio de intermediario **VI** (esquema 2)



5 Etapa 1

Una suspensión de rac- (6- sustituido)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona **V** (2,93 mmol), etilen glicol (10 mL) y TsOH (0,53 mmol) en tolueno (30 mL) fue calentada a 150°C a reflujo durante 18 horas con retenedor Dean- Stark para eliminar el agua. La reacción fue interrumpida por adición de NaHCO₃ saturado después de enfriamiento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue extraída con AcOEt y las capas orgánicas fueron lavadas con agua y salmuera. El disolvente fue eliminado por concentración para proporcionar el cetal **VI** correspondiente, que fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapa 2

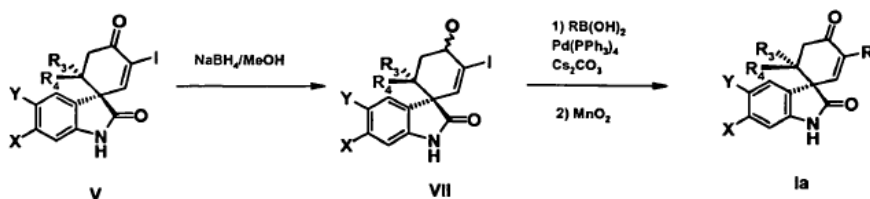
Una suspensión de cetal **VI** (0,12 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,007 mmol), ácido borónico (0,24 mmol) y carbonato de cesio (0,24 mmol) en una mezcla de THF (5 mL) y agua (1 mL) en un tubo sellado fueron calentados con reactor de microondas CEM a 120°C durante 15 minutos. La reacción fue interrumpida con NH₄Cl saturado y extraída con AcOEt, secada sobre Na₂SO₄, evaporada bajo presión reducida. El residuo fue entonces purificado por columna flash (AcOEt/Hex = 1% - 30%, 10 minutos) para proporcionar el producto de acoplamiento correspondiente que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25 Etapa 3

A la solución del producto anterior (0,07 mmol) en acetona/H₂O (2,0 mL/0,2 mL) se le añadió PPTs (catalizador) y la mezcla de reacción fue calentada con reactor de microondas a 120°C durante 10 minutos. La reacción fue interrumpida con NH₄Cl saturado y extraída con AcOEt, secada sobre Na₂SO₄, evaporada bajo presión reducida para proporcionar formas racémicas del compuesto **Ia**.

30 Método C

Preparación de compuestos **Ia** de rac- (6- sustituido)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona **V** por medio del intermediario **VII** (esquema 3)



40 Etapa 1

A una solución de rac- (6- sustituido)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona **V** (4,0 mmol) en MeOH (30 mL) se le añadió NaBH₄ (8,0 mmol) en una parte y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla fue vertida en agua y extraída con AcOEt, secada sobre Na₂SO₄, evaporada bajo columna de presión reducida para proporcionar una mezcla del intermediario alcohol correspondiente rac- (6- sustituido)- 4- hidrox- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona **VII** (100%) que fue utilizada en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapla 2

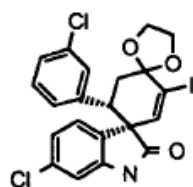
Una suspensión de rac- (6- sustituido)- 4- hidroxí- 3- iodospíro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona adecuada (1,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,08 mmol), CS₂CO₃ (2,0 mmol) y ácido borónico (2,0 mmol) en una mezcla de THF (5 mL) y agua (1 mL) en un tubo sellado, fue calentada a 90- 110 °C durante toda la noche o a 120°C durante 15 minutos con un reactor de microondas. La reacción fue interrumpida por adición de NH₄Cl saturado después de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue extraída con AcOEt y la La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄. El disolvente fue eliminado por concentración. El residuo fue purificado por columna flash (5% - 30 % AcOEt en Hex) para proporcionar rac- (6- sustituido)- (3- sustituido)- 4- hidroxíspíro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapla 3

Una mezcla de rac- (6- sustituido)- (3- sustituido)- 4- hidroxíspíro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona (0,47mmol) y MnO₂ (11,5 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) fue calentada a reflujo durante 16 horas. La mezcla fue filtrada mediante Celite y concentrada. El residuo fue purificado por columna (AcOEt/Hex = 1% - 30%) para proporcionar formas racémicas del compuesto **la**.

Ejemplo 3

Preparación de rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3- clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano- 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1"H)- ona

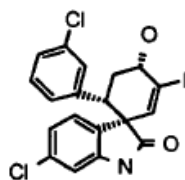


P.M. 528.18 C₂₁H₁₆Cl₂INO₃

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 1)**, rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil) 3- iodospíro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (1,42 g, 2,93 mmol) fue reaccionado con etilenglicol (10 mL) y TsOH (0,53 mmol) en tolueno (30 mL) a 150°C durante toda la noche para proporcionar rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3- clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1 "H)- ona (1,36 g, 87,7 %) que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 4

Preparación de rac- (1R, 4S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 4- hidroxí- 3- iodospíro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona

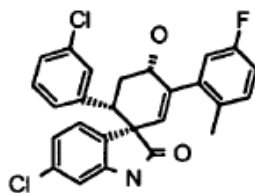


P.M. 486.12 C₁₉H₁₄Cl₂INO₂

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método C, etapa 1)**, rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil) 3- iodospíro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (1,94 g, 4,0 mmol) se redujo con NaBH₄ (0,3 g, 8,0 mmol) en MeOH (30 mL) para proporcionar rac- (1R, 4S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 4- hidroxí- 3- iodospíro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona (1,94 g): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₁₉H₁₄Cl₂INO₂+H[(M+H)⁺]: 485.9519, hallado:485.9521.

Ejemplo 5

Preparación de rac- (1R, 4S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (5- fluoro- 2- metilfenil)- 4- hidroxíspíro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona

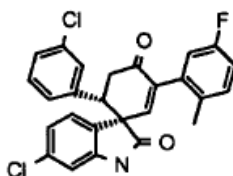


P.M. 415.3 $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2$

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método C, etapa 2)**, rac- (1R, 4S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3-clorofenil)- 4- hidroxil- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona (48,6 mg, 0,1 mmol) se hizo reaccionar con ácido 5- fluoro- 2 metilfenilborónico (30,8 mg, 0,2 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (5,6 mg, 0,005 mmol), Cs_2CO_3 (130,0 mg, 0,4 mmol) en una mezcla de THF (1,6 mL) y agua (0,4 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120 °C durante 10 min con reactor de microondas para proporcionar rac- (1R, 4S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (5- fluoro- 2- metilfenil)- 4- hidroxispiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona (32,8 mg, 70,1 %): HRMS (ES^+) m/z Calculado para $C_{26}H_{20}Cl_2FNO_2 + H [(M+H)^+]$: 468,0928., hallado: 468,0927.

Ejemplo 6

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

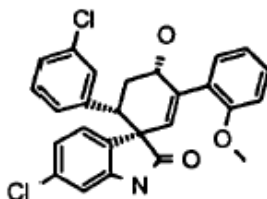


P.M. 466.3 $C_{26}H_{18}Cl_2FNO_2$

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método C, etapa 3)**, rac- (1R, 4S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3-clorofenil)- 3- (5- fluoro- 2- metilfenil)- 4- hidroxispiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona (32 mg, 0,068 mmol) se hizo reaccionar con MnO_2 (200 mg) en CH_2Cl_2 (5 mL) y fueron calentados a reflujo durante 16 horas para proporcionar rac- (1R,6S)- 6'- Cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (5- fluoro- 2- metilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (27,5 mg, 86,2%): HRMS (ES^+) m/z Calculado para $C_{26}H_{18}Cl_2FNO_2 + H [(M+H)^+]$: 466,0772, hallado: 466,0771.

Ejemplo 7

Preparación de rac- (1R, 4S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- metoxifenil)- 4- hidroxispiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona



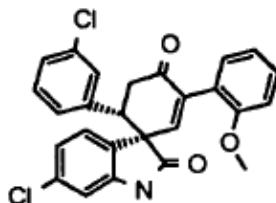
P.M. 466.4 $C_{26}H_{21}Cl_2NO_3$

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método C, etapa 2)**, rac- (1R, 4S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3-clorofenil)- 4- hidroxil- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona (48,6 mg, 0,1 mmol) se hizo reaccionar con ácido 5- fluoro- 2- metilfenilborónico (30,8 mg, 0,2 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (5,6 mg, 0,005 mmol),

Cs₂CO₃ (130,0 mg, 0,4 mmol) en una mezcla de THF (1,6 mL) y agua (0,4 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120°C durante 10 minutos con un reactor de microondas para proporcionar rac- (1R, 4S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- metoxifenil)- 4- hidroxispiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona (32,8 mg, 70,1 %): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₆H₂₀Cl₂FNO₂ + H [(M+H)⁺]: 468,0928., hallado: 468,0927.

Ejemplo 8

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (- 2- metilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona, (1 R,6S)- 6'- Cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- metoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona y (1S,6R)- 6'- Cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- metoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona



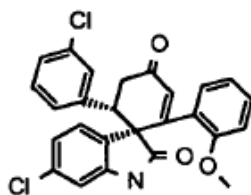
P.M. 464.4 C₂₆H₁₉Cl₂NO₃

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método C, etapa 3)**, rac- (1R, 4S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- metoxifenil)- 4- hidroxispiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona (60 mg, 0,13 mmol) se hizo reaccionar con MnO₂ (400 mg) en CH₂Cl₂ (10 mL) se calentaron a reflujo durante 4 horas para proporcionar rac- (1R,6S)- 6'- Cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- metilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (45,8 mg, 76,7%): HRMS (ES₊)

m/z Calculado para C₂₆H₁₉Cl₂NO₃ + H [(M+H)⁺]: 464,0815, hallado: 464,0814. rac- (1R, 4S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- metoxifenil)- 4- hidroxispiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona fue además separado por cromatografía quiral para proporcionar (1 R,6S)- 6'- Cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- metoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona y (1S,6R)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- metoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

Ejemplo 9

Preparación de rac- (1S,6S)- 6'- Cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (2- metoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

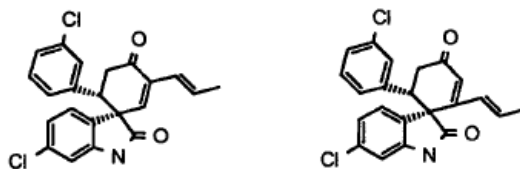


P.M. 464.4 C₂₆H₁₉Cl₂NO₃

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (96,8 mg, 0,20 mmol) se hizo reaccionar con ácido 2 metoxifenilborónico (60,4 mg, 0,40 mmol) en presencia de Pd(PCy₃)₂Cl₂ (1,4 mg, 0,005 mmol), Cs₂CO₃ (130,0 mg, 0,40 mmol) en una mezcla de THF (1,6 mL) y agua (0,4 mL) en un tubo sellado calentado a 90 °C durante toda la noche para proporcionar rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (- 2- metilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (10,8 mg, 11,6%) y rac- (1S,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (2- metoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (10,2 mg, 11,0%):HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₆H₁₉Cl₂NO₃ + H [(M+H)⁺]: 464,0815. Hallado: 464,0813.

Ejemplo 10

Preparación de rac- (1R, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (E)- (1- propenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona y rac- (1S,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (E)- (1- propenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

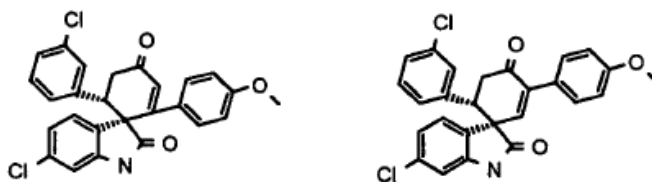


P.M. 398.3 $C_{22}H_{17}Cl_2NO_2$

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (48,4 mg, 0,10 mmol) se hizo reaccionar con ácido (E)- 1 prepenilborónico (17,2 mg, 0,20 mmol) en presencia de $Pd(OAc)_2$ (2,2 mg, 0,01 mmol), PPh_3 (13,1 mg, 0,05 mmol), CS_2CO_3 (65,0 mg, 0,20 mmol) en tolueno (2,0 mL) en un tubo sellado calentado a 140 °C durante 10 minutos con un reactor de microondas para proporcionar rac- (1R, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (E)- (1- propenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (6,3 mg, 15,8%): HRMS (ES^+) m/z Calculado para $C_{22}H_{17}Cl_2NO_2 + H [(M+H)^+]$: 398,0709. Hallado: 398,0708, y rac- (1S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (E)- (1- propenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (10,8 mg, 27,1%):HRMS (ES^+) m/z Calculado para $C_{22}H_{17}Cl_2NO_2 + H [(M+H)^+]$: 398,0709. Hallado: 398,0707.

Ejemplo 11

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

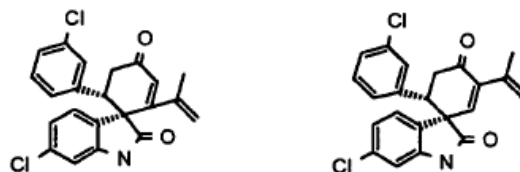


P.M. 464.4 $C_{26}H_{19}Cl_2NO_3$

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (96,8 mg, 0,20 mmol) se hizo reaccionar con ácido 4 metoxifenil borónico (60,4 mg, 0,40 mmol) en presencia de $Pd(OAc)_2$ (2,2 mg, 0,01 mmol), PPh_3 (13,1 mg, 0,05 mmol), CS_2CO_3 (130,3 mg, 0,40 mmol) en tolueno (3.0 mL) fue calentado en un tubo sellado a 160 °C durante 20 minutos con un reactor de microondas para proporcionar rac- (1S,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (4- metoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (18,8 mg, 20,3%): HRMS (ES^+) m/z Calculado para $C_{26}H_{19}Cl_2NO_3 + H [(M+H)^+]$: 464,0815. Hallado: 464,0815, y rac- (1S,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (4- metoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (12,9 mg, 13,9%): HRMS (ES^+) m/z Calculado para $C_{26}H_{19}Cl_2NO_3 + H [(M+H)^+]$: 464,0815. Hallado: 464,0815

Ejemplo 12

Preparación de rac- (1S,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (metiletenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona y rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (metiletenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

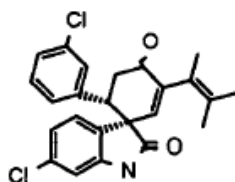


P.M. 398.3 $C_{22}H_{17}Cl_2NO_2$

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (48,4 mg, 0,10 mmol) se hizo reaccionar con 2- Isopropenil- 4,4,5,5- tetrametil- [1,3,2]dioxaborolano (35,4 mg, 0,20 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (5,8 mg, 0,005 mmol), CS_2CO_3 (133,2 mg, 0,40 mmol) en una mezcla de THF (3,0 mL) y agua (0,3 mL) fue calentado en un tubo sellado a 80°C durante 10 horas para proporcionar rac- (1S,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (metiletenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (10,8 mg, 27,1 %): HRMS (ES^+) m/z Calculado para $C_{22}H_{17}Cl_2NO_2 + H$ [(M+H) $^+$]: 398,0709. Hallado: 398,0710; y rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (metiletenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (6,3 mg, 15,8%):HRMS (ES^+) m/z Calculado para $C_{22}H_{17}Cl_2NO_2 + H$ [(M+H) $^+$]: 398,0709. Hallado: 398,0711.

Ejemplo 13

Preparación de rac- (1R, 4S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (1,2- dimetil- 1- propenil)- 4- hidroxispiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona

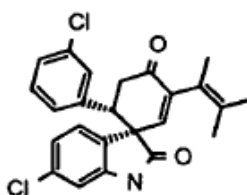


P.M. 428.4 $C_{24}H_{23}Cl_2NO_2$

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2(método C, etapa 2)**, rac- (1R, 4S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 4- hidroxispiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona (48,6 mg, 0,10 mmol) se hizo reaccionar con ácido 1,2- dimetil- 1- propenilborónico (22,8 mg, 0,20 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (5,6 mg, 0,005 mmol), CS_2CO_3 (130,0 mg, 0,4 mmol) en una mezcla de THF (1,6 mL) y agua (0,4 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120°C durante 10 minutos con un reactor de microondas para proporcionar rac- (1R, 4S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (1,2- dimetil- 1- propenil)- 4- hidroxispiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona (35,5 mg, 82,9%): HRMS (ES^+) m/z Calculado para $C_{24}H_{23}O_2NO_2 + H$ [(M+H) $^+$]:428,1179., hallado: 428,1179.

Ejemplo 14

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (1,2- dimetil- 1- propenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

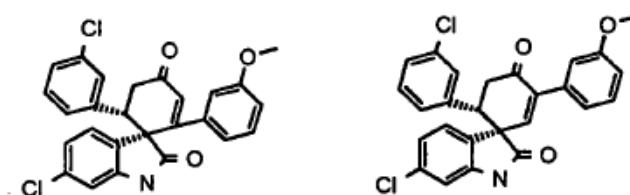


P.M. 426.4 $C_{24}H_{21}Cl_2NO_2$

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método C, etapa 3)**, rac- (1R, 4S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (1,2- dimetil- 1- propenil)- 4- hidroxispiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2'(1'H)- ona (30 mg, 0,071 mmol) se hizo reaccionar con MnO₂ (200 mg) en CH₂Cl₂ (5 mL) se calentaron a 35°C durante 4 horas para proporcionar rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (1,2- dimetil- 1- propenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (19,8 mg, 66,0%):HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₄H₂₁Cl₂NO₂+ H [(M+H)⁺]: 426,1022, hallado: 426,1021.

Ejemplo 15

- 10 Preparación de rac- (1S,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (3- metoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona y rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- metoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

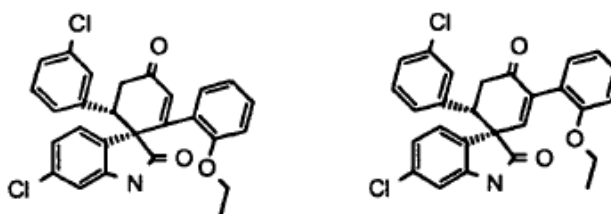


P.M. 464.4 C₂₆H₁₉Cl₂NO₃

- 15 De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (48,4 mg, 0,10 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3- metoxifenil borónico (30,4 mg, 0,20 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (9,0 mg, 0,008 mmol), CS₂CO₃ (65,2 mg, 0,20 mmol) en una mezcla de THF (1,6 mL) y agua (0,4 mL) fue calentado en un tubo sellado a 90°C durante toda la noche para proporcionar rac- (1S,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (3- metoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (21,3 mg, 45,7%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₆H₁₉Cl₂NO₃+ H [(M+H)⁺]: 464,0815. Hallado: 464,0817, y rac- (1S,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- metoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (10,9 mg, 23,4%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₆H₁₉Cl₂NO₃+ H [(M+H)⁺]: 464,0815. Hallado: 464,0817.

- 25 **Ejemplo 16**

- Preparación de rac- (1S,6S)- 6'- Cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (2- etoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona y rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- etoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

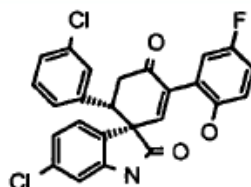


P.M. 478.4 C₂₆H₂₁Cl₂NO₃

- 35 De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (96,8 mg, 0,20 mmol) se hizo reaccionar con ácido 2- etoxifenilborónico (66,4 mg, 0,40 mmol) en presencia de Pd(PCy₃)₂ Cl₂ (1,4 mg, 0,005 mmol), Cs₂CO₃ (130,0 mg, 0,40 mmol) en una mezcla de 1,4- dioxano (2,0 mL) y agua (1,0 mL) fue calentado en un tubo sellado a 90°C durante toda la noche para proporcionar rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (- 2- etilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (12,8 mg, 13,4%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₆H₂₁Cl₂NO₃+ H [(M+H)⁺]: 478,0971. Hallado: 478,0970, y rac- (1S,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- etoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (13,5 mg, 14,1%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₆H₂₁Cl₂NO₃+ H [(M+H)⁺]: 478,0971. Hallado: 478,0969.

Ejemplo 17

Preparación de rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (5- fluoro- 2- hidroxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

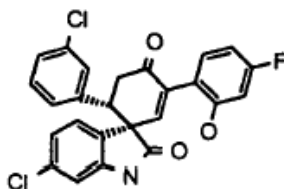


P.M. 468.3 C₂₅H₁₆Cl₂FNO₃

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (242,0 mg, 0,50 mmol) se hizo reaccionar con ácido 5- fluoro- 2- hidroxifenil borónico (160,7 mg, 1,0 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (35,0 mg, 0,03 mmol), Cs₂CO₃ (325,8 mg, 1,0 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 130°C durante 10 minutos utilizando un reactor de microondas para proporcionar rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (5- fluoro- 2- hidroxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (121,9 mg, 51,9%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₅H₁₆Cl₂FNO₃ + H [(M+H)⁺]: 468,0564. Hallado: 468,0563.

Ejemplo 18

Preparación de rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (4- fluoro- 2- hidroxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

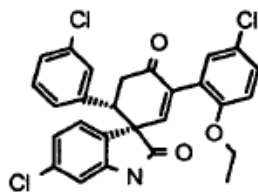


P.M. 468.3 C₂₅H₁₆Cl₂FNO₃

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (242,0 mg, 0,50 mmol) se hizo reaccionar con ácido 4- fluoro- 2- hidroxifenil borónico (160,7 mg, 1,0 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (35,0 mg, 0,03 mmol), CS₂CO₃ (325,8 mg, 1,0 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 130°C durante 10 minutos utilizando un reactor de microondas para proporcionar rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (4- fluoro- 2- hidroxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (73,1 mg, 31,2%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₅H₁₆Cl₂FNO₃ + H [(M+H)⁺]: 468,0564. Hallado: 468,0562.

Ejemplo 19

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 3- (5- cloro- 2- etoxifenil)- 6- (3- clorofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

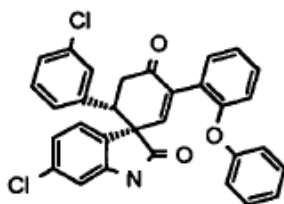


P.M. 512.8 $C_{27}H_{20}Cl_3NO_3$

- De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 2 y 3)**, rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3-clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1 "H)- ona (**ejemplo 3**) (65,0 mg, 0,12 mmol) se hizo reaccionar con ácido 5- cloro- 2- etoxifenil borónico (48,0 mg, 0,24 mmol) en presencia de Pd (PPh₃)₄ (8,0 mg, 0,007 mmol), Cs₂CO₃ (78,0 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120 °C durante 15 minutos utilizando un reactor de microondas seguido de tratamiento con pTsOH para proporcionar rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 3- (5- cloro- 2- etoxifenil)- 6- (3- clorofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (35,2 mg, 57,3%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para $C_{27}H_{20}Cl_3NO_3$ + H [(M+H)⁺]: 512,0582. Hallado: 512,0580.

Ejemplo 20

- Preparación de rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- fenoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

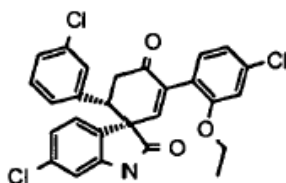


P.M. 526.4 $C_{31}H_{21}Cl_2NO_3$

- De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 2 y 3)**, rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3-clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1 "H)- ona (**ejemplo 3**) (65,0 mg, 0,12 mmol) se hizo reaccionar con ácido 2- fenoxifenil borónico (51,3 mg, 0,24 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (8,0 mg, 0,007 mmol), Cs₂CO₃ (78,0 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120°C durante 15 minutos utilizando un reactor de microondas seguido de tratamiento con pTsOH para proporcionar rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- fenoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (15,0 mg, 23,7%):HRMS (ES⁺) m/z Calculado para $C_{31}H_{21}Cl_2NO_3$ + H [(M+H)⁺]: 526,0967. Hallado: 526,0971.

Ejemplo 21

- Preparación de rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 3- (4- cloro- 2- etoxifenil)- 6- (3- clorofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

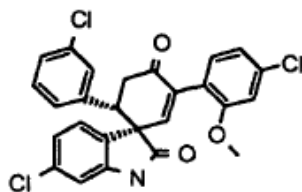


P.M. 512.8 $C_{27}H_{20}Cl_3NO_3$

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 2 y 3)**, rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3-clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1 "H)- ona (**ejemplo 3**) (65,0 mg, 0,12 mmol) se hizo reaccionar con ácido 5- cloro- 2- etoxifenil borónico (48,0 mg, 0,24 mmol) en presencia de Pd (PPh₃)₄ (8,0 mg, 0,007 mmol), Cs₂CO₃ (78,0 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120°C durante 15 minutos utilizando un reactor de microondas seguido de tratamiento con pTsOH para proporcionar rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 3- (4- cloro- 2- etoxifenil)- 6- (3- clorofenil) espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H] indol]- 2', 4 (1'H)- diona (41,9 mg, 68,2%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₇H₂₀Cl₃NO₃ + H[(M+H)⁺]: 512,0582. Hallado: 512,0578.

Ejemplo 22

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

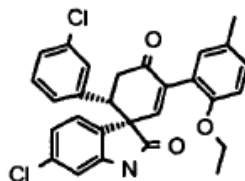


P.M. 498.8 C₂₆H₁₈Cl₃NO₃

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 2 y 3)**, rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3-clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1 "H)- ona (**ejemplo 3**) (65,0 mg, 0,12 mmol) se hizo reaccionar con ácido 5- cloro- 2- metoxifenil borónico (44,7 mg, 0,24 mmol) en presencia de Pd (PPh₃)₄ (8,0 mg, 0,007 mmol), Cs₂CO₃ (78,0 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120°C durante 15 minutos utilizando un reactor de microondas seguido de tratamiento con pTsOH para proporcionar rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 3- (4- cloro- 2- metoxifenil)- 6- (3- clorofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (37,6 mg, 62,8%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₆H₁₈Cl₃NO₃ + H [(M+H)⁺]: 498,0425. Hallado: 498,0425.

Ejemplo 23

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- etoxi- 5- metilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

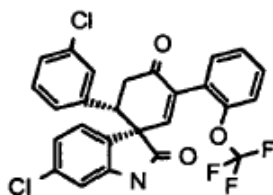


P.M. 492.4 C₂₈H₂₃Cl₂NO₃

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 2 y 3)**, rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3-clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1 "H)- ona (**ejemplo 3**) (65,0 mg, 0,12 mmol) se hizo reaccionar con ácido 2- etoxi- 5- metilfenil borónico (43,2 mg, 0,24 mmol) en presencia de Pd (PPh₃)₄ (8,0 mg, 0,007 mmol), Cs₂CO₃ (78,0 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120°C durante 15 minutos utilizando un reactor de microondas seguido de tratamiento con pTsOH para proporcionar rac- (1R, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- etoxi- 5- metilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H] indol]- 2',4(1'H)- diona (44,8 mg, 75,8%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₆H₁₈Cl₃NO₃ + H [(M+H)⁺]: 492,1127. Hallado: 492,1128.

Ejemplo 24

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- [2- (trifluorometoxi)fenil]espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

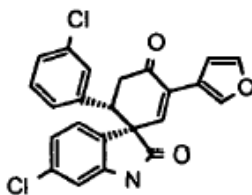


P.M. 518.3 $C_{26}H_{16}Cl_2F_3NO_3$

- 5 De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 2 y 3)**, rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3-clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1 "H)- ona (**ejemplo 3**) (65,0 mg, 0,12 mmol) se hizo reaccionar con ácido 2- trifluorometoxi- fenil borónico (49,4 mg, 0,24 mmol) en presencia de Pd (PPh₃)₄ (8,0 mg, 0,007 mmol), CS₂CO₃ (78,0 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120°C durante 15 minutos utilizando un reactor de microondas seguido de tratamiento con pTsOH para proporcionar rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- [2-(trifluorometoxi)fenil]espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (46,7 mg, 75,1 %): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₆H₁₆Cl₂F₃NO₃ + H[(M+H)⁺]: 518,0532. Hallado: 518,0532.

Ejemplo 25

- 15 Preparación de rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- furanil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2', 4(1'H)- diona

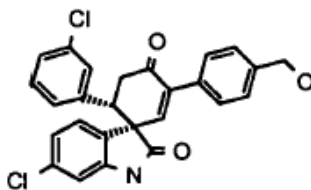


P.M. 424.3 $C_{23}H_{15}Cl_2NO_3$

- 20 De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 2 y 3)**, rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3-clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1 "H)- ona (**ejemplo 3**) (65,0 mg, 0,12 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3- furanil borónico (26,9 mg, 0,24 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (8,0 mg, 0,007 mmol), CS₂CO₃ (78,0 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120°C durante 15 min utilizando un reactor de microondas seguido de tratamiento con pTsOH para proporcionar rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- furanil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (41,9 mg, 82,3%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₃H₁₅Cl₂NO₃ + H [(M+H)⁺]: 424,0502. Hallado: 424,0502.

Ejemplo 26

- 30 Preparación de rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (4- hidroximetilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona



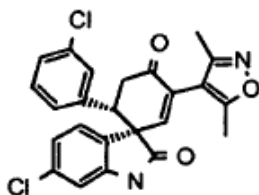
P.M. 464.4 $C_{26}H_{19}Cl_2NO_3$

- 35 De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 2 y 3)**, rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3-clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1 "H)- ona (**ejemplo 3**) (65,0 mg, 0,12 mmol) se hizo reaccionar con ácido 4- hidroximetilfenil borónico (36,5 mg, 0,24 mmol) en presencia de

Pd(PPh₃)₄ (8,0 mg, 0,007 mmol), Cs₂CO₃ (78,0 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120°C durante 15 minutos utilizando un reactor de microondas seguido de tratamiento con pTsOH para proporcionar rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (4- hidroximetilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (28,3 mg, 50,8%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₆H₁₉Cl₂NO₃ + H [(M+H)⁺]: 464,0815. Hallado: 464,0814.

Ejemplo 27

Preparación de rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3,5- dimetil- 4- isoxazolil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

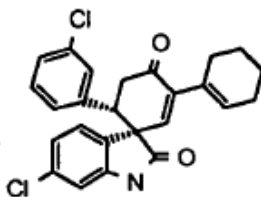


P.M. 453.3 C₂₄H₁₈Cl₂N₂O₃

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 2 y 3)**, rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3- clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1"H)- ona (**ejemplo 3**) (65,0 mg, 0,12 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3,5- dimetilesoxazol- 4- il borónico (33,8 mg, 0,24 mmol) en presencia de Pd (PPh₃)₄ (8,0 mg, 0,007 mmol), Cs₂CO₃ (78,0 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120°C durante 15 minutos utilizando un reactor de microondas seguido de tratamiento con pTsOH para proporcionar rac- (1R, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3,5- dimetil- 4- isoxazolil) espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H] indol]- 2',4(1'H)- diona (40,2 mg, 73,9%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₄H₁₈Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]: 453,0767. Hallado: 453,0768.

Ejemplo 28

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (1- ciclohexanil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

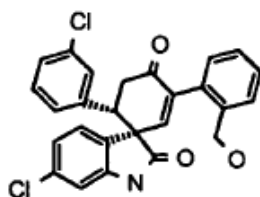


P.M. 438.4 C₂₅H₂₁Cl₂NO₂

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 2 y 3)**, rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3- clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1 "H)- ona (**ejemplo 3**) (65,0 mg, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con ácido 1- ciclohexanil borónico (30,2 mg, 0,24 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (8,0 mg, 0,007 mmol), Cs₂CO₃ (78,0 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120°C durante 15 minutos utilizando un reactor de microondas seguido de tratamiento con pTsOH para proporcionar rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (1- ciclohexanil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (33,2 mg, 61,0%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₅H₂₁Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 438,1022. Hallado: 438,1024.

Ejemplo 29

Preparación de rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- hidroximetilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

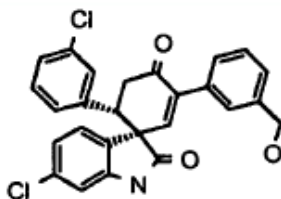


P.M. 464.4 C₂₆H₁₉Cl₂NO₃

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 2 y 3)**, rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3-clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1 "H)- ona (**ejemplo 3**) (65,0 mg, 0,12 mmol) se hizo reaccionar con ácido 2- hidroximetilfenil borónico (36,5 mg, 0,24 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (8,0 mg, 0,007 mmol), CS₂CO₃ (78,0 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120°C durante 15 minutos utilizando un reactor de microondas seguido de tratamiento con pTsOH para proporcionar rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- hidroximetilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (20,8 mg, 37,3%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₆H₁₉Cl₂NO₃- H [(M- H)⁺]: 462,0669. Hallado: 462,0667.

Ejemplo 30

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- hidroximetilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

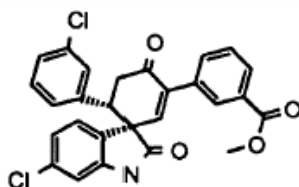


P.M. 464.4 C₂₆H₁₉Cl₂NO₃

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 2 y 3)**, rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3-clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1 "H)- ona (**ejemplo 3**) (52,8 mg, 0,10 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3- hidroximetilfenil borónico (30,4 mg, 0,20 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (8,0 mg, 0,007 mmol), CS₂CO₃ (65,2 mg, 0,20 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120°C durante 15 minutos utilizando un reactor de microondas seguido de tratamiento con pTsOH para proporcionar rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- hidroximetilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (24,8 mg, 53,4%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₆H₁₉Cl₂NO₃- H [(M- H)⁺]: 462,0669. Hallado: 462,0668.

Ejemplo 31

Preparación de rac- (1 S,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- [3- (metoxicarbonil)fenil]espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona



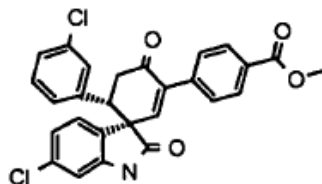
P.M. 492.4 C₂₇H₁₉Cl₂NO₄

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 2 y 3)**, rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3-clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1 "H)- ona (**ejemplo 3**) (52,8 mg, 0,10 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3- (metoxicarbonil)feni borónico (36,0 mg, 0,20 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (8,0 mg, 0,007 mmol), CS₂CO₃ (65,2 mg, 0,20 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue

calentado en un tubo sellado a 120°C durante 15 minutos utilizando un reactor de microondas seguido de tratamiento con pTsOH para proporcionar rac- (1S,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- [3- (metoxicarbonil)fenil]espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (25,1 mg, 51,0%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₆H₁₉Cl₂NO₃+H [(M+H)⁺]: 492,0764. Hallado: 492,0763.

Ejemplo 32

Preparación de rac- (1S,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- [4- (metoxicarbonil)fenil]espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

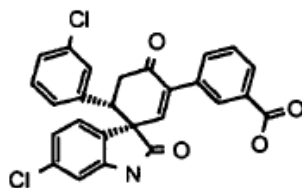


P.M. 492.4 C₂₇H₁₉Cl₂NO₄

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 2 y 3)**, rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3- clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1 "H)- ona (**ejemplo 3**) (52,8 mg, 0,10 mmol) se hizo reaccionar con ácido 4- (metoxicarbonil)fenil borónico (36,0 mg, 0,20 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (8,0 mg, 0,007 mmol), Cs₂CO₃ (65,2 mg, 0,20 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120 °C durante 15 minutos utilizando un reactor de microondas seguido de tratamiento con pTsOH para proporcionar rac- (1S, 6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- [4- (metoxicarbonil) fenil] espiro [2- ciclohexan- 1,3'- [3H] indol]- 2', 4 (1'H)- diona (29,6 mg, 60,2%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₆H₁₉Cl₂NO₃ + H [(M+H)⁺]: 492,0764. Hallado: 492,0761.

Ejemplo 33

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 3- (3- carboxifenil)- 6- (3- clorofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

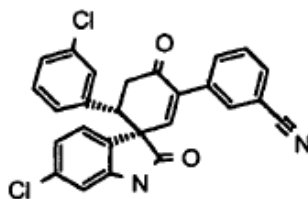


P.M. 478.3 C₂₆H₁₇Cl₂NO₄

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 2 y 3)**, rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro- 5'- (3- clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1 "H)- ona (**ejemplo 3**) (52,8 mg, 0,10 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3- carboxifenil borónico (50,0 mg, 0,30 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (8,0 mg, 0,007 mmol), Cs₂CO₃ (98,0 mg, 0,30 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120°C durante 15 minutos utilizando un reactor de microondas seguido de tratamiento con pTsOH para proporcionar rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 3- (3- carboxifenil)- 6- (3- clorofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (11,3 mg, 23,0%): HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₆H₁₇Cl₂NO₄ + H [(M+H)⁺]: 478,0608. Hallado: 478,0605.

Ejemplo 34

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- cianofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

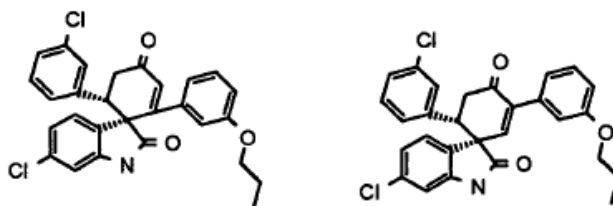


P.M. 459.3 $C_{26}H_{16}Cl_2N_2O_2$

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método B, etapa 2 y 3)**, rac- (4'R,5'S)- 6"- cloro EP 5'- (3-clorofenil)- 2'- iododispiro[1,3- dioxolano - 2,1'- [2]ciclohexan- 4',3"- [3H]indol]- 2"(1 "H)- ona (**ejemplo 3**) (52,8 mg, 0,10 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3- cianofenil borónico (44,1 mg, 0,30 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (8,0 mg, 0,007 mmol), Cs_2CO_3 (98,0 mg, 0,30 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120 °C durante 15 minutos utilizando un reactor de microondas seguido de tratamiento con pTsOH para proporcionar rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- cianofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (29,5 mg, 64,3%): HRMS (ES^+) m/z Calculado para $C_{26}H_{17}Cl_2NO_4 + H [(M+H)^+]$: 459,0662. Hallado: 459,0660.

Ejemplo 35

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (3- propoxifenil) espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona y rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- propoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

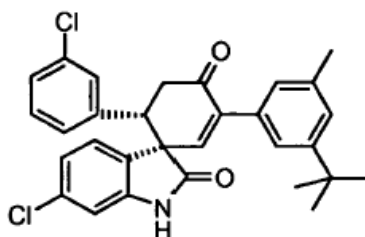


P.M. 492.4 $C_{28}H_{23}Cl_2NO_3$

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (48,4 mg, 0,10 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3- propoxifenilborónico (36,0 mg, 0,20 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (8,0 mg, 0,007 mmol), Cs_2CO_3 (98,0 mg, 0,30 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y agua (0,5 mL) fue calentado en un tubo sellado a 120 °C durante 15 minutos con un reactor de microondas para proporcionar rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (3- propoxifenil) espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (11,5 mg, 23,4%): HRMS (ES^+) m/z Calculado para $C_{28}H_{23}Cl_2NO_3 + H [(M+H)^+]$: 492,1128. Hallado: 492,1127, y rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- propoxifenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (12,8 mg, 26,0%):HRMS (ES^+) m/z Calculado para $C_{28}H_{23}Cl_2NO_3 + H [(M+H)^+]$: 492,1128. Hallado: 492,1130.

Ejemplo 36

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- metil- 5- t butilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

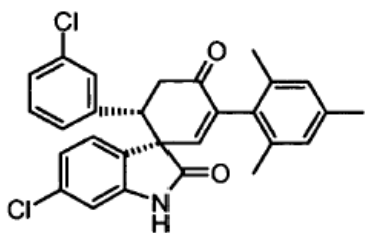


P.M. 504.454 C₃₀H₂₇Cl₂NO₂

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (100,0 mg, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3- metil- 5- tbutilfenil borónico (79,5 mg, 0,41 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (19,0 mg, 0,015 mmol), K₂CO₃ (1,0 mL, 2,0 mmol, 2M) y THF (4,0 mL) fue calentado en un tubo sellado a 110 °C durante 14 horas. La capa orgánica separada y disolvente evaporado en vacío. La purificación por cromatografía flash proporcionó rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- metil- 5- t- butilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona como un polvo blanco (17,0 mg, 16,4%). HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₃₀H₂₇Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 504,1492. Hallado: 504,1492

Ejemplo 37

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2,4,6- trimetilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

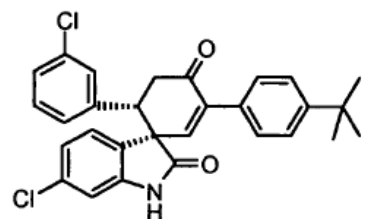


P.M. 476.401 C₂₈H₂₃Cl₂NO₂

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (100,0 mg, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con ácido 2,4,6- trimetilfenil borónico (67,9 mg, 0,41 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (19,0 mg, 0,015 mmol), K₂CO₃ (1,0 mL, 2,0 mmol, 2M) y THF (4,0 mL) fue calentado en un tubo sellado a 110 °C durante 14 horas. La La capa orgánica separada y el disolvente evaporado en vacío. La purificación por cromatografía flash proporcionó rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2,4,6- trimetilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona como un polvo blancuzco (6,0 mg, 6,1 %). HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₈H₂₃Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 476,1179. Hallado: 476,1179

Ejemplo 38

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (4- t- butilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

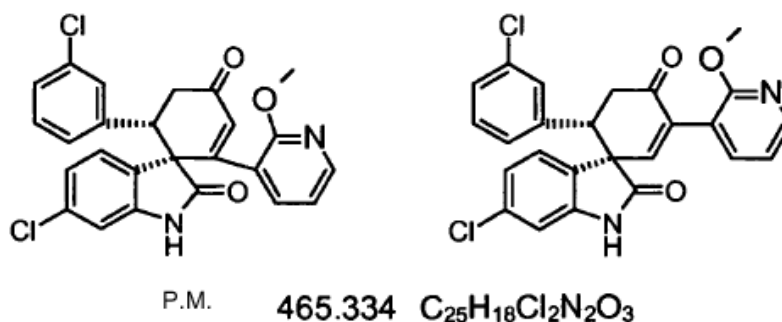


P.M. 490.427 C₂₉H₂₅Cl₂NO₂

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (100,0 mg, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con ácido 4- t- butilfenil borónico (73,7 mg, 0,41 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (19,0 mg, 0,015 mmol), K₂CO₃ (1,0 mL, 2,0 mmol, 2M) y THF (4.0 mL) fue calentado en un tubo sellado a 110 °C durante 14 horas . La capa orgánica separada y disolvente evaporado en vacío. La purificación por cromatografía flash proporcionó rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (4- t- butilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona como un polvo blancuzco (3,0 mg, 3,0%). HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₉H₂₅Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 490,1335. Hallado: 490,1334

Ejemplo 39

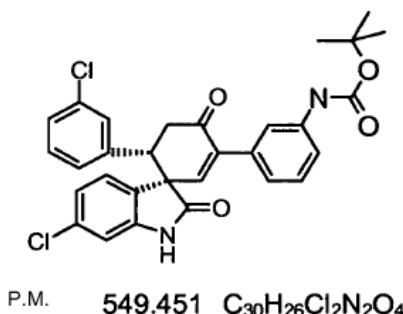
Preparación de rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (2- metoxi- 3- piridil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona y rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- metoxi- 3- piridil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona



De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (100,0 mg, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con ácido 2- metoxipiridina- 3- borónico (63,3 mg, 0,41 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (19,0 mg, 0,015 mmol), K₂CO₃ (1,0 mL, 2,0 mmol, 2M) y THF (4.0 mL) fue calentado en un tubo sellado a 110 °C durante 14 horas. La capa orgánica separada y disolvente evaporado en vacío. La purificación por cromatografía flash proporcionó dos productos; rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (2- metoxi- 3- piridil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona como polvo amarillo pálido (30,0 mg, 31,3%) HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₅H₁₈Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]: 465,0767. Hallado: 465,0767 y rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- metoxi- 3- piridil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona como un polvo blancuzco (12,0 mg, 12,5%). HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₅H₁₈Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]: 465,0767. Hallado: 465,0768

Ejemplo 40

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- BOC- aminofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

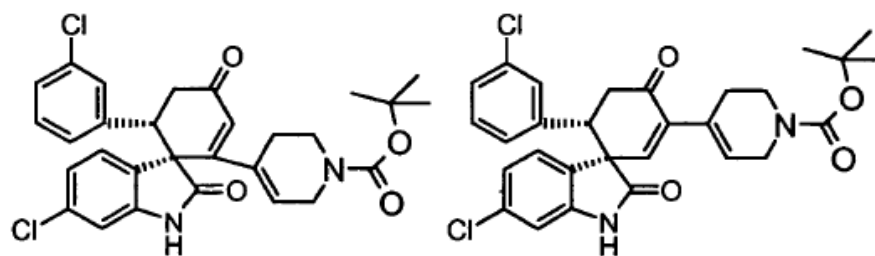


De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (100,0 mg, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3- BOCaminofenil borónico (62,0 mg, 0,28 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (19,0 mg, 0,015 mmol), K₂CO₃ (1,0 mL, 2,0 mmol, 2M) y THF (4.0 mL) fue calentado en un tubo sellado a 110 °C durante 14 horas. La capa orgánica separada y disolvente evaporado en vacío. La purificación por cromatografía flash proporcionó rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- BOCaminofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona como un polvo

blancuzco (12,0 mg, 10,6%). HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₃₀H₂₆Cl₂N₂O₄ + H [(M+Na)⁺]: 571,1162. Hallado: 571,1164

Ejemplo 41

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (2,6- dihidro- 2H- BOC- piridil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona y rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2,6- dihidro- 2H- BOC- piridil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

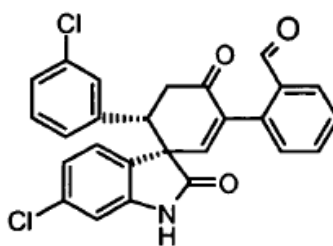


P.M. 539.456 C₂₉H₂₈Cl₂N₂O₄

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (100,0 mg, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con ester 2,6- dihidro- 2H- BOC- piridil borónico (128,0 mg, 0,41 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (19,0 mg, 0,015 mmol), K₂CO₃ (1,0 mL, 2,0 mmol, 2M) y THF (4,0 mL) fue calentado en un tubo sellado a 110 °C durante 14 horas. La capa orgánica separada y disolvente evaporado en vacío. La purificación por cromatografía flash proporcionó dos productos; rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (2,6- dihidro- 2H- BOC- piridil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona como un polvo blancuzco (12,0 mg, 10,8%) HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₉H₂₈Cl₂N₂O₄ + H [(M+Na)⁺]: 561,1318. Hallado: 561,1319 y rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2,6- dihidro- 2H- BOC- piridil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona como un polvo blancuzco (15,0 mg, 13,5%). HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₉H₂₈Cl₂N₂O₄ + H [(M+Na)⁺]: 561,1319. Hallado: 561,1318

Ejemplo 42

Preparación de rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- formilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

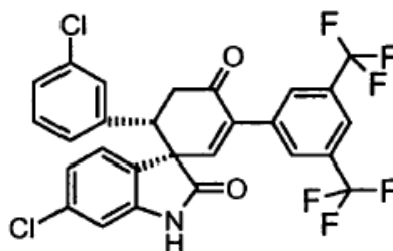


P.M. 462.33 C₂₆H₁₇Cl₂NO₃

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (100,0 mg, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con ácido 2- formilfenil borónico (62,1 mg, 0,41 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (19,0 mg, 0,015 mmol), K₂CO₃ (1,0 mL, 2,0 mmol, 2M) y THF (4,0 mL) fue calentado en un tubo sellado a 110 °C durante 14 horas. La capa orgánica separada y disolvente evaporado en vacío. La purificación por cromatografía flash proporcionó rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- formilfenil) espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona como un polvo incoloro (13,5 mg, 14,2%). HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₆H₁₇Cl₂NO₃ + H [(M+H)⁺]: #. Hallado: #

Ejemplo 43

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3,5- bistrifluorometilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

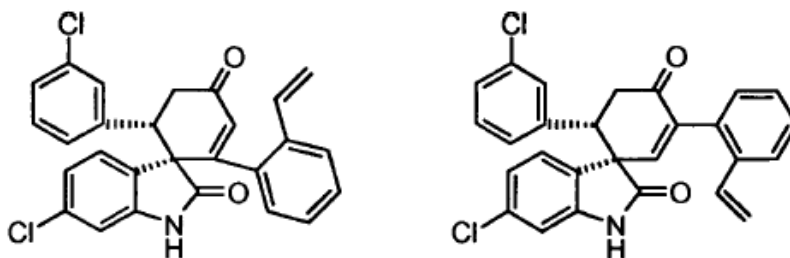


P.M. 570.315 $C_{27}H_{15}Cl_2F_6NO_2$

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (100,0 mg, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3,5- bestrifluorofenil borónico (106,7 mg, 0,41 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (19,0 mg, 0,015 mmol), K_2CO_3 (1,0 mL, 2,0 mmol, 2M) y THF (4,0 mL) fue calentado en un tubo sellado a 110 °C durante 14 horas. La capa orgánica separada y disolvente evaporado en vacío. La purificación por cromatografía flash proporcionó rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3,5- bistrifluorometilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona como un polvo incoloro (5,0 mg, 4,3%). HRMS (ES⁺) m/z Calculado para $C_{27}H_{15}Cl_2F_6NO_2 + H [(M+H)^+]$: 568,0311. Hallado: 568,0309

Ejemplo 44

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (2- etilenfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona y rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- etilenfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

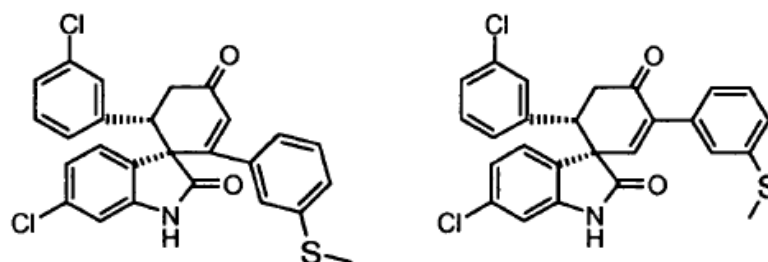


P.M. 460.358 $C_{27}H_{19}Cl_2NO_2$

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (100,0 mg, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con ácido 2- vinilbencil borónico (61,3 mg, 0,41 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (19,0 mg, 0,015 mmol), K_2CO_3 (1,0 mL, 2,0 mmol, 2M) y THF (4,0 mL) fue calentado en un tubo sellado a 110°C durante 14 horas. La capa orgánica separada y disolvente evaporado en vacío. La purificación por cromatografía flash proporcionó dos productos; rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (2- etilenfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona como un polvo blancuzco (16,0 mg, 16,9%) HRMS (ES⁺) m/z Calculado para $C_{27}H_{19}Cl_2NO_2 + H [(M+H)^+]$: #. Hallado: # y rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (2- etilenfenil) espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona como un polvo incoloro (13,1 mg, 13,8%). HRMS (ES⁺) m/z Calculado para $C_{27}H_{19}Cl_2NO_2 + H [(M+)^+]$: 460,0866. Hallado: 460,0865

Ejemplo 45

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (3- metiltiofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona y rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- metiltiofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

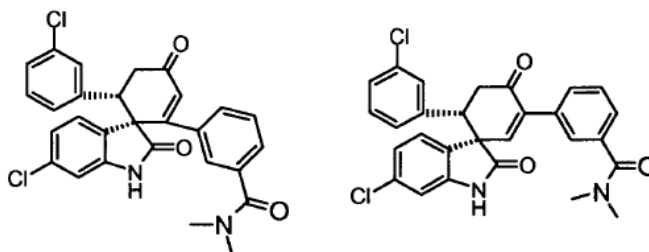


P.M. 480.413 $C_{26}H_{19}Cl_2NO_2S$

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3-iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (100,0 mg, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3- metiltiofenilborónico (69,6 mg, 0,41 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (19,0 mg, 0,015 mmol), K_2CO_3 (1,0 mL, 2,0 mmol, 2M) y THF (4,0 mL) fue calentado en un tubo sellado a 110°C durante 14 horas. La capa orgánica separada y disolvente evaporado en vacío. La purificación por cromatografía flash proporcionó dos productos rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (3- metiltiofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona como un polvo blancuzco (24,3 mg, 24,6%) HRMS (ES^+) m/z Calculado para $C_{27}H_{19}Cl_2NO_2 + H [(M+H)^+]$: #. Hallado: # y rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- metiltiofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona como un polvo incoloro (22,4 mg, 22,6%). HRMS (ES^+) m/z Calculado para $C_{27}H_{19}Cl_2NO_2 + H [(M+H)^+]$: 480,0587. Hallado: 480,0588

Ejemplo 46

Preparación de rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (3- dimetilacetamidofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona y rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- 3- dimetilacetamido fenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona

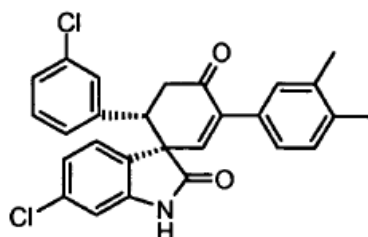


P.M. 505.399 $C_{28}H_{22}Cl_2N_2O_3$

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3-iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (100,0 mg, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3- dimetilacetamidobencil borónico (79,9 mg, 0,41 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (19,0 mg, 0,015 mmol), K_2CO_3 (1,0 mL, 2,0 mmol, 2M) y THF (4,0 mL) fue calentado en un tubo sellado a 110°C durante 14 horas. La capa orgánica separada y disolvente evaporado en vacío. La purificación por cromatografía flash proporcionó dos productos rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 2- (3- dimetilacetamidofenil) espiro [2- ciclohexan- 1,3'- [3H] indol]- 2', 4 (1'H)- diona [RO5289881- 000- 001] como un polvo blancuzco (21,0 mg, 20,2%) HRMS (ES^+) m/z Calculado para $C_{28}H_{22}Cl_2N_2O_3 + H [(M+H)^+]$: #. Hallado: # y rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3- dimetilacetamidofenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H] indol]- 2',4(1'H)- diona como un polvo blancuzco (18,0 mg, 17,3%). HRMS (ES^+) m/z Calculado para $C_{28}H_{22}Cl_2N_2O_3 + H [(M+H)^+]$: 505,1080. Hallado: 505,1082

Ejemplo 47

Preparación de rac- (1 R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3,4- dimetilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona



P.M. 462.38 C₂₇H₂₁Cl₂NO₂

De forma similar al método descrito en el **ejemplo 2 (método A)**, rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- iodospiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona (100,0 mg, 0,21 mmol) se hizo reaccionar con ácido 3,4- dimetilfenilborónico (62,1 mg, 0,41 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (19,0 mg, 0,015 mmol), K₂CO₃ (1,0 mL, 2,0 mmol, 2M) y THF (4,0 mL) fue calentado en un tubo sellado a 110 °C durante 14 horas . La capa orgánica separada y disolvente evaporado en vacío. La purificación por cromatografía flash proporcionó rac- (1R,6S)- 6'- cloro- 6- (3- clorofenil)- 3- (3,4- dimetilfenil)espiro[2- ciclohexan- 1,3'- [3H]indol]- 2',4(1'H)- diona como un polvo blancuzco (15,0 mg, 15,7%). HRMS (ES⁺) m/z Calculado para C₂₇H₂₁Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 461,2296. Hallado: 461,2295

Ejemplo 48

Ensayo de actividad in vitro

La capacidad de los compuestos para inhibir la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 fue medida por ensayo HTRF (fluorescencia homogénea resuelta en tiempo) en la que MDM2 marcada con GST recombinante se une a un péptido que se asemeja a la región interactuante MDM2 de p53 (Lane y otros). La unión de la proteína GST- MDM2 y el péptido p53 (biotinilado en un extremo N- terminal) se registra por FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia) entre Europium (Eu), etiquetado como anticuerpo anti- GST y conjugado de estreptavidina Aloficocianina (APC).

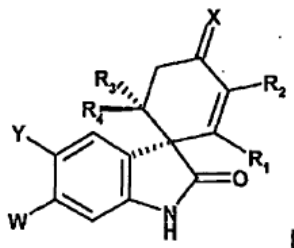
La prueba se llevó a cabo en el fondo plano y negro de las placas de 384 pocillos (Costar) en un volumen total de 40 uL que contenían 90 nM de péptido biotinilado, 160 ng/ml de GST- MDM2, 20 nM de estreptavidina- APC (Perkin ElmerWallac), 2 nM Eu etiquetado como anticuerpo anti- GST (PerkinElmerWallac), 0,2% de albúmina de suero bovino (BSA), 1 mM ditioneitol (DTT) y 20 mM de tampón Tris- borato salino (TBS) tal como sigue: Añadir 10 uL de GST- MDM2 (640 ng/ml de solución de trabajo) en un tampón de reacción a cada pocillo. Añadir compuestos de 10 uL diluidos (1:5 dilución en tampon de reacción) para cada pocillo, mezclado por agitación. Añadir 20 uL de péptido p53 biotinilado (180 nM de solución de trabajo) cada pocillo en tampón de reacción y mezclar en un agitador. Incubar a 37°C durante 1 h. Añadir 20 uL de eestreptavidina- APC y mezcla de anticuerpo Eu- anti- GST (6 nM Eu- anti- GST y 60 nM estreptavidina- APC solución de trabajo) en tampón TBS con 0,2% BSA, agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y se leyó utilizando un lector de placas con capacidad TRF a 665 y 615 nm (Victor 5, Perkin ElmerWallac). Si no se ha especificado, los reactivos se adquirieron de Sigma Chemical Co.

Ejemplo	No.	IC ₅₀ (μM, 0.02% BSA)
5		1.60
10		5.90
17		1.66
18		2.99
44		1.39

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula

5



en el que

X es oxígeno o hidrógeno/hidroxilo;

W se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, etinilo y ciclopropilo;

10 Y es hidrógeno o flúor;

R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo sustituido, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido, con la condición de que uno de R₁/R₂ o R₃/R₄ sea hidrógeno y el otro no sea hidrógeno; y las sales farmacéuticamente aceptables.

15

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que

W es halógeno;

X es oxígeno;

20 Y es hidrógeno;

R₁ es hidrógeno;R₄ es hidrógeno; y

R₂ y R₃ se seleccionan del grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo sustituido, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, y cicloalqueno sustituido.

25

3. Compuesto, según la reivindicación 2, en el que

W es cloro;

X es oxígeno;

30 Y es hidrógeno;

R₁ es hidrógeno;R₄ es hidrógeno;

R₃ es un meta- halógeno sustituido fenil con o sin sustitución adicional y R₂ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, arilo, y arilo sustituido.

35

4. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que

W es cloro;

X es oxígeno;

Y es hidrógeno;

40 R₁ es hidrógeno;R₄ es hidrógeno;R₃ es 3- cloro- fenilo; yR₂ es seleccionado de

- halógeno;

45 - OH;

- alquilo (C₁₋₆), alqueno (C₂₋₆) o alquino (C₂₋₆) que todos son no sustituidos o bien sustituidos una vez por hidroxilo;

- furilo, isoxazolilo, piridinilo o 1,2,3,6- Tetrahydro- piridinilo que son también todos no sustituidos o sustituidos una vez con

50 - alquilo (C₁₋₆), alquilo - O- (C₁₋₆) o alquilo - C(O)- O- (C₁₋₆);

- ciclohexilo; o

- fenilo que puede ser no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con un sustituyente seleccionando a partir de halógeno, alqueno (C₂₋₆), alquilo (C₁₋₆), hidroxialquilo (C₁₋₆), - CF₃, alquilo - O- (C₁₋₆), fenilo - O- , - O- CF₃, - C(O)- O- metilo, - C(O)- OH, - C(O), - C(O)- NH metilo, - C(O)- N(metilo)₂, - CN, alquilo- NH- C(O)- O- (C₁₋₄) y alquilo- S- (C₁₋₄).

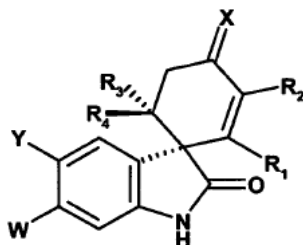
55

5. Compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

- rac-(1R,6S)-3-bromo-6'-cloro-6-(3-clorofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)3-iodospiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,4S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-4-hidroxi-3-iodospiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-ona,
 5 rac-(1R,4S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-hidroxispiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]
 indol]-2'(1'H)-ona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-metilspiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(E)-(1-propenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(E)-(1-propenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 10 rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(metiletenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(metiletenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,4S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(1,2-dimetil-1-propenil)-4-hidroxispiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-
 ona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(1,2-dimetil-1-propenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 15 rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(3-metoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3-metoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(2-etoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-etoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,4S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-metoxifenil)-4-hidroxispiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2'(1'H)-ona,
 20 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-metoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(2-metoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(4-metoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(2-etoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 25 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(5-fluoro-2-metilfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 (1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-metoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 (1S,6R)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-metoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 30 rac-(1R,6S)-6'-cloro-3-(5-cloro-2-etoxifenil)-6-(3-clorofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-fenoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-3-(4-cloro-2-etoxifenil)-6-(3-clorofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-3-(4-cloro-2-metoxifenil)-6-(3-clorofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-etoxi-5-metilfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 35 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3-furanil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-[4-(hidroximetil)fenil]espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(1-ciclohexanil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 40 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-[2-(hidroximetil)fenil]espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-[3-(hidroximetil)fenil]espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-[3-(metoxicarbonil)fenil]espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-[3-(metoxicarbonil)fenil]espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-[4-(metoxicarbonil)fenil]espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 45 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-[4-(metoxicarbonil)fenil]espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-3-(3-carboxifenil)-6-(3-clorofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1S,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(3-cianofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3-cianofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(3-propoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 50 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3-propoxifenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3-metil-5-t-butilfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4
 (1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(4-t-butilfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 55 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(2-metoxi-3-piridil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-metoxi-3-piridil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3-BOC-aminofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4
 (1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(2,6-dihidro-2H-BOC-piridil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 60 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2,6-dihidro-2H-BOC-piridil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-formilfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3,5-bistrifluorometilfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(2-etilenfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(2-etilenfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 65 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(3-metiltiofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
 rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3-metiltiofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,

rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-2-(3-dimetilacetamidofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona,
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3,3-dimetilacetamidofenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y
rac-(1R,6S)-6'-cloro-6-(3-clorofenil)-3-(3,4-dimetilfenil)espiro[2-ciclohexan-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona.

5 6. Composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula



en la que

X es oxígeno o hidrógeno/ hidroxilo,

10 W es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, etinilo y ciclopropilo,

Y es hidrógeno y flúor

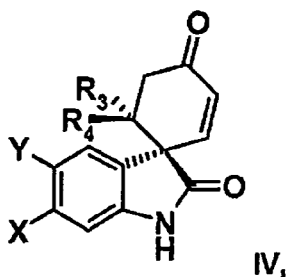
R₁, R₂, R₃ y R₄ son seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno y cicloalqueno sustituido, con la

15 condición de que uno de R₁/R₂ o R₃/R₄ sea hidrógeno y el otro no sea hidrógeno, y las sales farmacéuticamente aceptables, junto con una sal farmacéuticamente aceptable.

7. Compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización como medicamentos.

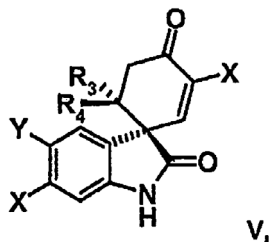
20 8. Compuestos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su utilización como medicamentos para el tratamiento de tumores, en particular, tumores sólidos, de manera específica tumores de senos, colon, pulmón y próstata.

25 9. Procedimiento para la síntesis de un compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula IV



reacciona con I₂ o PhNMe₃Br₃ para formar un intermediario de fórmula V

30



seguido de acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico de fórmula R₁- B(OH)₂ y/o R₂- B(OH)₂ en presencia de catalizadores de paladio para proporcionar los compuestos de fórmula I, según la reivindicación 1, en el que todos los sustituyentes tienen el significado indicado en la reivindicación 1, y X es yodo o bromo.

35