

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 614**

51 Int. Cl.:
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06763238 .0**
96 Fecha de presentación: **23.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1891075**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE ESPIRO TRICÍCLICOS COMO MODULADORES DE CRTH2**

30 Prioridad:
24.05.2005 EP 05104428
08.06.2005 US 688631 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.03.2012

73 Titular/es:
MERCK SERONO SA
CENTRE INDUSTRIEL
1267 COINSINS, VAUD, CH

72 Inventor/es:
SCHWARZ, Matthias;
SEBILLE, Eric;
CLEVA, Christophe;
MERLOT, Cedric;
CHURCH, Dennis;
PAGE, Patrick;
MACRITCHIE, Jacqueline, A.;
ATHERALL, John, Frederick;
CROSIGNANI, Stefano y
PUPOWICZ, Doris

74 Agente: **de Elizaburu Márquez, Alberto**

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 2 375 614 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de espiro tricíclicos como moduladores de CRTH2

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados espiro para uso como compuestos activos farmacéuticos, así como Formulaciones farmacéuticas que contienen dichos derivados espiro. Dichos derivados son útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades alérgicas y dermatosis inflamatorias. Específicamente, la presente invención se refiere al uso de derivados espiro para la modulación de actividad de CRTH2. La presente invención se refiere además a métodos para la preparación de derivados espiro..

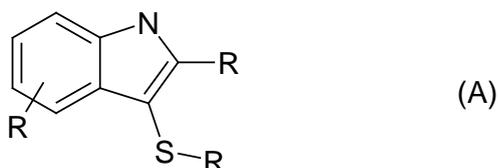
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Prostaglandina D2 (PGD2) ha sido durante mucho tiempo asociada con estados inflamatorios y atópicos, específicamente enfermedades alérgicas, tales como asma, rinitis y dermatitis atópica. (Lewis y otros. (1982) *J. Immunol.* 129, 1627). PGD2 pertenece a la clase de compuestos derivados del esqueleto de ácido graso de 20 carbonos de ácido araquidónico. En respuesta a una provocación de antígenos, se libera PGD2 en grandes cantidades en las vías respiratorias así como la piel durante una respuesta alérgica aguda. El receptor de DP, que es un miembro de la subfamilia del receptor acoplado de proteína G (GPCR), se ha considerado durante mucho tiempo como el único receptor de PGD2. La función de DP en asma alérgico se ha demostrado con ratones con deficiencia de DP (Matsuoka y otros. (2000) *Science* 287, 2013-2017). Sin embargo, a pesar el intenso interés en la función de PGD2 en la respuesta inflamatoria, se ha establecido un enlace directo entre la activación de receptor DP y la migración de eosinófilo estimulado por PGD2 (Woodward y otros. (1990) *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* 31, 138-146; Woodward y otros. (1993) *Eur. J. Pharmacol.* 230, 327-333).

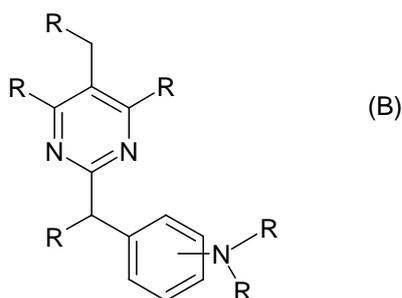
Más recientemente, otro receptor acoplado con proteína G, denominado como "molécula homóloga – receptor de quimioatracción expresada en Células T auxiliares 2 ("Chemoattractant Receptor-Homologous molecule expressed on T-Helper 2 cells") (CRTH2) (Nagata y otros. (1999) *J. Immunol.* 162, 1278-1286, Hirai y otros. (2001) *J Exp. Med.* 193, 255-261) ha sido identificado como un receptor para PGD2 y este descubrimiento ha comenzado a dar luz sobre el mecanismo de acción de PGD2. CRTH2, que es referido como DP2, GPR44 o DLIR, muestra poca similitud estructura con el receptor DP y otros receptores prostanoides. Sin embargo, CRTH2 posee afinidad similar para PGD2. Entre los linfocitos T en sangre periféricos, CRTH2 se expresa selectivamente en células Th2 y se expresa en gran medida en los tipos de células asociados con inflamación alérgica, tal como eosinófilos, basófilos y células Th2. Además, CRTH2 meda la migración de células dependiente de PGD2 de eosinófilos en sangre y basófilos. Además, un mayor número de células T circulantes que expresan CRTH2 se han correlacionado con la severidad de dermatitis atópica (Cosmi y otros. (2000) *Eur. J. Immunol.* 30, 2972-2979). La interacción de CRTH2 con PGD2 desempeña un papel crítico en el reclutamiento de células Th2 inducido por alergenos en los tejidos objetivos de inflamación alérgica. Los compuestos que inhiben la unión de CRTH2 y PGD2 deberían por lo tanto ser útiles para el tratamiento de enfermedades alérgicas.

La enfermedad alérgica, como asma, y las dermatosis inflamatorias representan una importante clase de enfermedades inflamatorias complejas y generalmente crónicas, que actualmente afectan alrededor del 10% de la población y ese número aparece estar en aumento (Bush, R.K., Georgitis J.W., *Handbook of asthma y rhinitis. 1st ed.* (1997), Abingdon: Blackwell Science. 270). La dermatitis atópica es una enfermedad de la piel crónica, en donde la piel se vuelve extremadamente irritable. Representa del 10 al 20 % de todas las consultas dermatológicas. La creciente incidencia de enfermedades alérgicas y dermatosis inflamatorias en todo el mundo subraya la necesidad de nuevas terapias para tratar efectivamente o prevenir estas enfermedades. Actualmente, numerosas clases de agentes farmacéuticos son ampliamente utilizados para tratar estas enfermedades, tal como por ejemplo, antihistaminas, descongestivos, anticolinérgicos, metilxantinas, cromolinas, corticosteroides, y moduladores de leucotrieno. Sin embargo, la utilidad de estos agentes se ve a menudo limitada por los efectos secundarios y la baja eficacia.

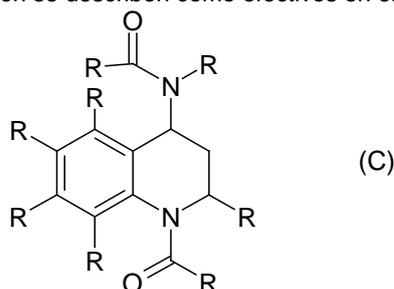
Se ha informado recientemente que los derivados de indolo sustituido con 3-azufre (A) inhiben la actividad de CRTH2 (WO 04/106302, AstraZeneca AB) y son potencialmente útiles para el tratamiento de varias enfermedades respiratorias.



WO 04/096777 (Bayer Healthcare AG) se refiere a derivados de pirimidina, que son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por CRTH2.

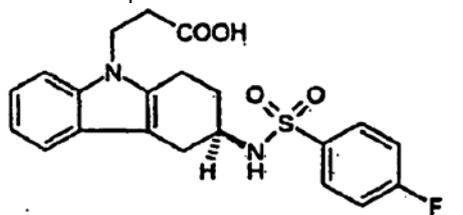


WO 04/035543 y WO 05/102338 (Warner-Lambert Company LLC) revelan derivados de tetrahydroquinolina como antagonistas de CRTH2 (C), que también se describen como efectivos en el tratamiento de dolor neuropático.



- 5 Los derivados de tetrahydroquinolina específicos como moduladores de CRTH2 son contemplados también en WO 04/032848 (Millennium Pharmaceutical Inc.) y WO 05/007094 (Tularik Inc.). Estos derivados de tetrahydroquinolina son considerados útiles para tratar desórdenes asociados con procesos inflamatorios alérgicos.

GB-A-2388540 describe nuevos usos médicos para el modulador de CRTH2 Ramatrobán



- 10 tales como enfermedades alérgicas, enfermedades relacionadas con los eosinófilos y enfermedades relacionadas con los basófilos.

- 15 Expert Opinion on Therapeutics Patents (Ashley Publications, GB; vol. 14, nº 1, 2004, 125-128) comenta derivados del ácido 1-heteroaril-indol-3-acético y derivados tales como antagonistas del receptor de CRTH2 y su uso para tratar asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y rinitis.

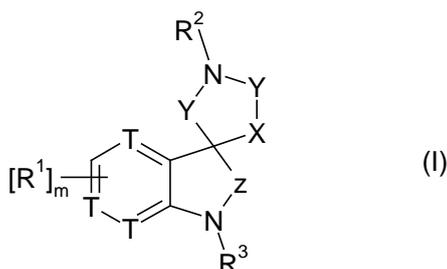
- 20 Otros derivados espiro tricíclicos se describen en US-A-4 386 100 en calidad de inhibidores de aldosa reductasa, útiles para el tratamiento de determinadas complicaciones de diabetes y galactosemia.

- 25 Kumar et al. (Organic Letters, 3(26), 2001, 4193-6) describen una nueva vía de síntesis a determinados derivados espiro tricíclicos (alcaloides de espiropirrolidinil-oxindol).

- La síntesis de todavía otra clase de derivados espiro multicíclicos, que incluyen variantes tri- y tetra-cíclicas se describen en Khalil et al. (Bull Fac. Pharm. Cairo Univ. 28(1), 1990. 39-42). Los compuestos descritos tienen propiedades antiepilépticas y/o anticonvulsivas.

RESUMEN DE LA INVENCION

- 30 La invención provee en un aspecto derivados espiro de acuerdo con la Fórmula (I). Otro aspecto de la presente invención comprende el uso de derivados espiro representados por la Fórmula (I) como compuestos activos farmacéuticos. Dichos compuestos son adecuados para el tratamiento y/o prevención de enfermedad alérgico y dermatosis inflamatoria. Dichos compuestos modulan CRTH2. Específicamente, la invención se refiere a derivados espiro de la Fórmula (I):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , T, X, Y, Z y m se definen tal como se describen en la descripción detallada a continuación, para uso como un medicamento.

- 5 La invención provee además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

10 La invención se refiere además al uso de compuestos de la Fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas a partir de enfermedades alérgicas, tales como asma alérgico, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, y dermatosis inflamatoria, tal como dermatitis atópica, hipersensibilidad de contacto, dermatitis de contacto alérgica, urticaria crónica/urticaria idiopática crónica/autoinmune, exantemas inducidas por droga (por ejemplo, necrosis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell/síndrome Stevens-Johnson /síndrome de hipersensibilidad a las drogas), fotodermatitis o fotoerupción polimorfa (por ejemplo dermatitis de contacto foto-irritable, dermatitis de contacto fotoalérgica, dermatitis actínica crónica), y miositis, desórdenes neurodegenerativos, tal como dolor neuropático, y otras enfermedades con un componente inflamatoria tal como artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, osteoartritis y síndrome de intestino irritable (SII) y otras enfermedades y desórdenes asociados con actividad CTRH2. Específicamente, la presente invención se relaciona con el uso de compuestos de la Fórmula (I) para la modulación de actividad CTRH2.

20 La invención se refiere además a un método para tratar y/o prevenir que un paciente sufra una enfermedad seleccionada entre enfermedades alérgicas tales como asma alérgica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, y dermatosis inflamatoria, tal como dermatitis atópica, hipersensibilidad de contacto, dermatitis de contacto alérgica, urticaria crónica/urticaria idiopática crónica/urticaria autoinmune, exantemas inducidas por drogas (por ejemplo, necrosis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell/síndrome Stevens-Johnson /síndrome de hipersensibilidad a las drogas), fotodermatitis o fotoerupción polimorfa (por ejemplo dermatitis de contacto foto-irritable, dermatitis de contacto fotoalérgica, dermatitis actínica crónica), y miositis, desórdenes neurodegenerativos, tal como dolor neuropático, y otras enfermedades con un componente inflamatoria tal como artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, osteoartritis y síndrome de intestino irritable (SII) y otras enfermedades y desórdenes asociados con actividad CTRH2, mediante la administración de compuestos de la Fórmula (I).

30 La invención se refiere además al uso de compuestos de la Fórmula (I) para la preparación de una composición farmacéutica.

35 La invención se refiere finalmente a compuestos novedosos de la Fórmula (I) así como a métodos para sintetizar compuestos de la Fórmula (I).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

40 Los siguientes párrafos proveen definiciones de varias partes químicas que forman los compuestos de acuerdo con la invención y que están destinadas a aplicarse uniformemente en toda la memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se establezca una definición más amplia

“alquilo - C_1-C_6 -” se refiere a grupos alquilo monovalentes con 1 a 6 átomos de carbono. Este término es ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-hexilo y lo similar.

45 “Ariolo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que posee un anillo simple (por ejemplo fenilo) o anillos condensados múltiples (por ejemplo naftilo). El ariolo preferido incluye fenilo, naftilo, fenantrenilo y lo similar. El anillo ariolo puede también fusionarse con un grupo heterocicloalquilo. Dichos ariolos fusionados incluyen dihidrobencimidazol-2-ona, benzo[1,3]dioxol y lo similar.

50 “Ariolo alquilo C_1-C_6 ” se refiere a grupos alquilo C_1-C_6 con un sustituyente ariolo, tal como, por ejemplo, bencilo, fenetilo y lo similar.

55 “Heteroarilo” se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico, o un grupo bicíclico o tricíclico de anillo fusionado. Los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo opcionalmente sustituido, pirrolilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo,

- 1,3,4-tiadiazolilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, benzimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizino, quinazolinilo, ptalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naptiridinilo, piridazinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo y lo similar.
- 5 "Heteroarilo alquilo-C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ con un sustituyente heteroarilo, tal como, por ejemplo 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 2-(1H-indol-3-il)etilo y lo similar.
- 10 "Cicloalquilo- C₃-C₈" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono con un anillo simple (*por ejemplo*, ciclohexilo) o anillos condensados múltiples (*por ejemplo*, norbornilo). Cicloalquilo preferido incluye ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y lo similar.
- 15 "Heterocicloalquilo-C₃-C₈" se refiere a un grupo cicloalquilo-C₃-C₈ de acuerdo con la definición anterior, en donde hasta 3 átomos de carbono son reemplazadas por heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por O, S, NR, en donde R es definido como hidrógeno o metilo. El heterocicloalquilo preferido incluye pirrolidina, piperidina, piperazina, 1-metilpiperazina, morfolina, 1,4-dioxano y lo similar.
- 20 "Cicloalquilo alquilo-C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ que poseen un sustituyente cicloalquilo, que incluye ciclohexilmetilo, ciclopentilpropilo, y lo similar.
- "Heterocicloalquilo alquilo-C₁-C₆" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ con un sustituyente con un heteroalquilo, incluyendo 2-(1-pirrolidinil)etilo, 4-morfolinilmetilo, (1-metil-4-piperidinil)metilo y lo similar.
- 25 "Alqueno-C₂-C₆" se refiere grupos alqueno que preferentemente poseen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen uno o más sitios de insaturación de alqueno. Los grupos alqueno preferidos incluyen etenil (-CH=CH₂), n-2-propenil (alilo, -CH₂CH=CH₂) y lo similar.
- 30 "Alquino-C₂-C₆" se refiere a grupos alquino que preferentemente poseen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen uno o más sitios de insaturación de alquino. Los grupos alquino preferidos incluyen etinilo (-C≡CH), propinilo (-CH₂C≡CH), y lo similar.
- 35 "Carboxi se refiere a al grupo -C(O)OR, donde R incluye hidrógeno o "alquilo-C₁-C₆".
"Acilo" se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye "alquilo-C₁-C₆", "arilo", "heteroarilo", "C₃-C₈-cicloalquilo", "C₃-C₈-heteroalquilo", "alquilo-C₁-C₆ arilo" o "alquilo-C₁-C₆ heteroarilo".
- "Aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R donde R incluye "alquilo-C₁-C₆", "arilo", "hetero-arilo", "alquilo-C₁-C₆ arilo" o "alquilo-C₁-C₆ heteroarilo".
- 40 "Aril acilo" se refiere a grupos arilo que posee un sustituyente acilo, que incluye 2-acetilfenilo y lo similar.
- "Heteroaril acilo" se refiere a grupos heteroarilo con un sustituyente acilo, que incluye 2-acetilpiridilo y lo similar.
- 45 "Alcoxi" se refiere al grupo -O-R donde R incluye "alquilo-C₁-C₆", "alqueno-C₂-C₆", "Alquino-C₂-C₆", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heteroalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquilo-C₁-C₆ arilo" o "alquilo-C₁-C₆ heteroarilo", "alqueno-C₂-C₆ arilo", "alqueno-C₂-C₆ heteroarilo", "Alquino-C₂-C₆ arilo", "Alquino-C₂-C₆heteroarilo", "alquilo-C₁-C₆ cicloalquilo", "alquilo-C₁-C₆ heteroalquilo". Los grupos alcoxi preferidos incluyen a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, fenoxi y lo similar.
- 50 "Alquilo-C₁-C₆ alcoxi" se refiere a grupos alquilo-C₁-C₆ con un sustituyente alcoxi, que incluye 2-etoxietilo y lo similar..
- "Alcoxicarbonilo" se refiere al grupo -C(O)OR donde R incluye "alquilo-C₁-C₆" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquilo-C₁-C₆ arilo" o "alquilo-C₁-C₆ heteroarilo".
- 55 "Aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR' donde cada R, R' incluye independientemente hidrógeno o alquilo-C₁-C₆ o arilo o heteroarilo o "alquilo-C₁-C₆ arilo" o "alquilo-C₁-C₆ hetero-arilo".
- 60 "Acilamino" se refiere al grupo -NR(CO)R' donde cada R, R' es independientemente hidrógeno o "alquilo-C₁-C₆" o "arilo" o "heteroarilo" o "alquilo-C₁-C₆ arilo" o "alquilo-C₁-C₆ heteroarilo".
- "Halógeno" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.
- 65 "Sulfoniloxi" se refiere a un grupo -OSO₂-R donde R es seleccionado entre H, "alquilo-C₁-C₆", "alquilo-C₁-C₆" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -OSO₂-CF₃, "alqueno-C₂-C₆", "alquino-C₂-C₆", "C₃-C₈-cicloalquilo", "heteroalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquilo-C₁-C₆ arilo" o "alquilo-C₁-C₆ heteroarilo", "alqueno-C₂-C₆ arilo",

“alquenilo-C₂-C₆ heteroarilo”, “Alquinilo-C₂-C₆ arilo”, “alquinilo-C₂-C₆heteroarilo”, “alquilo-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo-C₁-C₆ heteroalquilo”.

5 “Sulfonilo” se refiere a un grupo “-SO₂-R” donde R es seleccionado entre H, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo-C₁-C₆”, “alquilo-C₁-C₆” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO₂-CF₃, “alquenilo-C₂-C₆”, “alquinilo-C₂-C₆”, “C₃-C₈-cicloalquilo”, “heteroalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo-C₁-C₆ arilo” o “alquilo-C₁-C₆ heteroarilo”, “alquenilo-C₂-C₆ arilo”, “alquenilo-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquinilo-C₂-C₆ arilo”, “alquinilo-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquilo-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo-C₁-C₆ heteroalquilo”.

10 “Sulfinilo” se refiere a un grupo “-S(O)-R” donde R es seleccionado entre H, “alquilo-C₁-C₆”, “alquilo-C₁-C₆” sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF₃, “alquenilo-C₂-C₆”, “alquinilo-C₂-C₆”, “C₃-C₈-cicloalquilo”, “heteroalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo-C₁-C₆ arilo” o “alquilo-C₁-C₆ heteroarilo”, “alquenil-C₂-C₆ arilo”, “alquenilo-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquinilo-C₂-C₆ arilo”, “alquinilo-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquilo-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo-C₁-C₆ heteroalquilo”.

15 “Sulfanilo” se refiere a grupos -S-R donde R incluye H, “alquilo-C₁-C₆”, “alquilo-C₁-C₆” opcionalmente sustituido con halógenos., *por ej.* un grupo -S-CF₃, “alquenilo-C₂-C₆”, “alquinilo-C₂-C₆”, “C₃-C₈-cicloalquilo”, “heteroalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo-C₁-C₆ arilo” o “alquilo-C₁-C₆ heteroarilo”, “alquenilo-C₂-C₆ arilo”, “alquenilo-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquinil-C₂-C₆ arilo”, “alquinilo-C₂-C₆heteroarilo”, “alquilo-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo-C₁-C₆ heteroalquilo”. Los grupos sulfanilo preferidos incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, y lo similar.

20

“Sulfonilamino” se refiere a un grupo -NRSO₂-R' donde cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, “alquilo-C₁-C₆”, “alquenilo-C₂-C₆”, “alquinilo-C₂-C₆”, “C₃-C₈-cicloalquilo”, “heteroalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo-C₁-C₆ arilo” o “alquilo-C₁-C₆ heteroarilo”, “alquenil-C₂-C₆ arilo”, “alquenil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquinilo-C₂-C₆ arilo”, “alquinil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquilo-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo-C₁-C₆ heteroalquilo”.

25

“Aminosulfonilo” se refiere a un grupo-SO₂-NRR' donde cada R, R' incluye independientemente hidrógeno, “alquilo-C₁-C₆”, “alquenilo-C₂-C₆”, “alquinil-C₂-C₆”, “C₃-C₈-cicloalquilo”, “heteroalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo-C₁-C₆ arilo” o “alquilo-C₁-C₆ heteroarilo”, “alqueno-C₂-C₆ arilo”, “alqueno-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquinil-C₂-C₆ arilo”, “alquinil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquilo-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo-C₁-C₆ heteroalquilo”.

30

“Amino” se refiere al grupo -NRR' donde cada R, R' es independientemente hidrógeno, “alquilo-C₁-C₆”, “alqueno-C₂-C₆”, “alquinil-C₂-C₆”, “C₃-C₈-cicloalquilo”, “heteroalquilo”, “arilo”, “heteroarilo”, “alquilo-C₁-C₆ arilo” o “alquilo-C₁-C₆ heteroarilo”, “alqueno-C₂-C₆ arilo”, “alqueno-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquinil-C₂-C₆ arilo”, “alquinil-C₂-C₆ heteroarilo”, “alquilo-C₁-C₆ cicloalquilo”, “alquilo-C₁-C₆ heteroalquilo”, y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran fijados, pueden opcionalmente formar un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros..

35

“sustituido o no sustituido”: A menos que se indique de otro modo por la definición del sustituyente particular, los grupos antes referidos, como los grupos “alquilo”, “alquenilo”, “alquinilo”, “alcoxi”, “arilo” y “heteroarilo” etc. pueden ser opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo formado por “alquilo-C₁-C₆”, “alquilo-C₁-C₆ arilo”, “alquilo-C₁-C₆ heteroarilo”, “alquenil-C₂-C₆”, “alquinil-C₂-C₆”, grupos amino primario, secundario o terciario o grupos de amonio cuaternario, , “acilo”, “aciloxi”, “acilamino”, “aminocarbonilo”, “alcoxycarbonilo”, “arilo”, “ariloxi”, “heteroarilo”, “heteroariloxi”, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, sulfanilo, sulfoxi, sulfonilo, sulfonamida, alcoxi, tioalcoxi, trihalometilo y lo similar. Dentro del marco de esta invención, el término “sustitución” está destinado también a comprender situaciones donde los sustituyentes vecinos sufren cierre de anillo, en particular cuando participan los sustituyentes funcionales vecinos, formando así, por ejemplo, lactamos, lactons, anhídridos cíclicos, pero también acetales, tioacetales, aminaes formados por cierre de anillo, por ejemplo, en un esfuerzo por obtener un grupo protector.

40

45

“Las sales o complejos catiónicos farmacéuticamente aceptables” definen dichas sales como las sales de metal alcali (por ejemplo sodio y potasio), sales de metal terrosos alcalinos (por ejemplo calcio o magnesio), sales de aluminio, y sales con aminaes orgánicas, tales como metilamina, 2-N-morfolinoetanol, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, trietilamina, morfolina, N-Me-D-glucamina, N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina, etanolamina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metilmorfolina, piperidina, benzatina (N,N'-dibenciletilenodiamina), colino, etilenodiamina, benetamina (N-bencilfenetilamina), dietilamina, piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), procaina así como también aminaes de la fórmula -NRR'R" donde R, R', R" es independientemente hidrógeno, alquilo o bencilo.

50

55

“Sales o complejos farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales o complejos de los compuestos que se mencionan a continuación de la Fórmula I que retienen la actividad biológica deseada. Los ejemplos de dichas sales incluyen, sin limitarse a ello, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y lo similar), y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido sulfónico de naftaleno, ácido disulfónico naftaleno, y ácido poli-galacturónico. Dichos compuestos pueden también ser administrados como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables que son conocidas por un experto en el arte, y que específicamente incluyen la sal de amonio cuaternaria de la Fórmula –

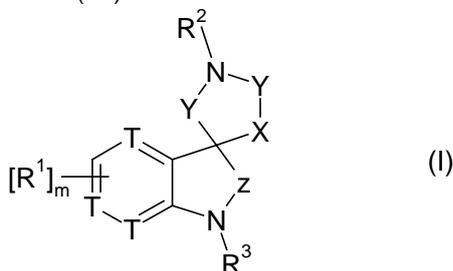
60

65

$\text{NRR'R}'' + \text{Z}$, donde R, R', R'' es independientemente hidrógeno, alquilo, o bencilo, y Z es un contraión, que incluye cloruro, bromuro, ioduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, cinnamoato, mandeloato, y difenilacetato).

5 "Derivado farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier compuesto que, al ser administrado al receptor, es capaz de proveer directa o indirectamente, la actividad revelada en la presente.

10 La invención provee en un primer aspecto derivados espiro de acuerdo con la Fórmula (I) que son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas entre enfermedades alérgicas tales como rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, y dermatosis inflamatoria, tal como dermatitis atópica, hipersensibilidad de contacto, dermatitis de contacto alérgica, urticaria crónica/urticaria idiopática crónica/autoinmune, exantemas inducidas por droga (por ejemplo, necrosis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell/síndrome Stevens-Johnson /síndrome de hipersensibilidad a las drogas), fotodermatitis o fotoerupción polimorfa (por ejemplo dermatitis de contacto foto-irritable, dermatitis de contacto fotoalérgica, dermatitis actínica crónica), y miositis, desórdenes neurodegenerativos, tal como dolor neuropático, y otras enfermedades con un componente inflamatorio tal como artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, osteoartritis y síndrome de intestino irritable (SII).



20 En una realización, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) son adecuados como moduladores de CRTH2. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son también particularmente útiles para tratamiento y/o prevención de desórdenes, que son mediados por actividad CRTH2. Dicho tratamiento comprende la modulación de CRTH2 en mamíferos y en particular en humanos. Los moduladores de CRTH2 se seleccionan entre el grupo formado por un agonista inverso, un antagonista, un agonista parcial y un agonista de CRTH2.

25 En una realización, los moduladores de CRTH2 son agonistas inversos de CRTH2.

En otra realización, los moduladores de CRTH2 son antagonistas de CRTH2.

30 En otra realización, los moduladores de CRTH2 son agonistas parciales de CRTH2.

En otra realización, los moduladores de CRTH2 son agonistas de CRTH2.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) son adecuados para uso como un medicamento.

35 Los compuestos de la Fórmula (I) incluyen también sus isómeros geométricos, sus formas óptimamente activas como enantiómeros, diastereómeros, sus formas de racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

40 R¹ es seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, halo-alquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, halo-alcoxi-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, halógeno, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido, y m es un entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 o 4.

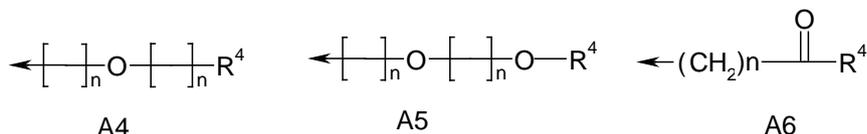
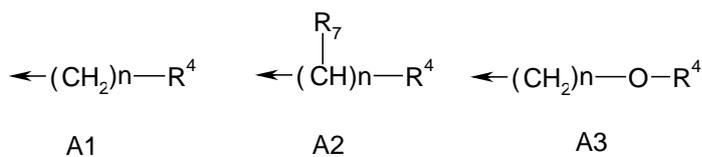
De acuerdo con una realización, R¹ es halógeno o halo-alcoxi-C₁-C₆.

45 En una realización preferida, R¹ es cloro o fluoro.

En otra realización preferida, R¹ es trifluorometoxi.

R² es alquilo-C₁-C₆ o A.

A es seleccionado entre el grupo formado por A1, A2, A3, A4, A5 y A6:



en donde cada n es un entero independiente seleccionado entre 1, 2, 3 o 4;
 donde R⁴ es seleccionado entre el grupo formado por alquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno-C₂-C₆-
 sustituido o no sustituido, alquino- C₂-C₆- sustituido o no sustituido, cicloalquilo- C₃-C₈ sustituido o no sustituido,
 heterocicloalquilo- C₃-C₈ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no
 sustituido, sulfonilamina sustituido o no sustituido, amina sustituido o no sustituido, halo-alquilo-C₁-C₆ sustituido o no
 sustituido, hidroxilamina e hidroxilo sustituido o no sustituido.

Los Ejemplos de R⁴ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, etinilo, propinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,
 ciclohexilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, dioxinilo, derivados de dioxinilo
 opcionalmente sustituidos o fusionados (por ejemplo 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina), fenilo, naftilo, piridilo,
 imidazolidinilo, pirrolilo, pirimidilo, quinolizinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, derivados de imidazolilo fusionados (por
 ejemplo imidazopiridina), oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, carbazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-
 oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tetrazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo,
 benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, derivados de isoindolilo
 opcionalmente sustituidos (por ejemplo isoindol-1,3-diona), 3H-indolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo,
 benzoxazolilo, oxolanilo, pirrolidinilo, derivados de pirrolidinilo opcionalmente sustituidos (por ejemplo pirrolidina-2,5-
 diona), pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, imidazolidinilo, 1,2,4-oxadiazolidinilo, 1,2,5-oxadiazolidinilo,
 1,3,4-oxadiazolidinilo, isoxazolidinilo, quinazolinilo, ptalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, quinolilo,
 isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, xantenilo, o
 benzoquinolilo.

En una realización, R² es A1 en donde n es un entero seleccionado entre 1, 2, 3 o 4.

En otra realización, R² es A1 con n=1.

En otra realización, R² es A5 en donde cada n es un entero seleccionado entre 1, 2, 3 o 4.

En otra realización, R² es A5 en donde cada n = 2.

En otra realización adicional, R⁴ es un arilo sustituido o no sustituido.

En otra realización adicional, R⁴ es un fenilo sustituido o no sustituido o un naftilo sustituido o no sustituido.

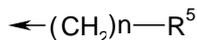
En otra realización, R⁴ es un heteroarilo sustituido o no sustituido.

En otra realización adicional, R⁴ es una piridina sustituido o no sustituido o quinolilo sustituido o no sustituida.

Cada R⁴ puede opcionalmente ser sustituido independientemente con uno o más grupos R⁶.

R³ es o B.

B es:



en donde n es un entero independientemente seleccionado entre 1, 2, 3 o 4; donde
 R⁵ es carboxi.

De acuerdo con una realización, R³ es B, en donde n es un entero seleccionado entre 1, 2, 3, o 4.

En otra realización adicional, R³ es B con n=1, y donde R⁵ es carboxi.

En otra realización adicional, R³ es B con n=3, y donde R⁵ es carboxi.

Cada R⁶ es independientemente seleccionado entre el grupo formado por alquilo-C₁-C₆, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo
 sustituido o no sustituido, aril alquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroaril

alquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, C₃-C₈-cicloalquilo sustituido o no sustituido, C₃-C₈-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, acilamino, nitro, sulfoxi, sulfonilo, sulfonilamina, aminosulfonilo y trihalo-alquilo-C₁-C₆;

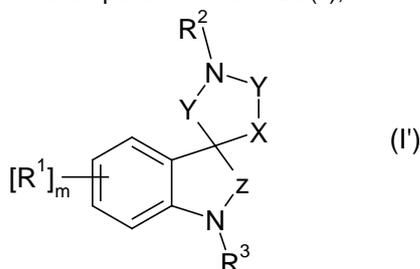
- 5 En una realización, R⁶ es independientemente seleccionado entre el grupo formado por alquilo-C₁-C₆, C₃-C₈-cicloalquilo, acilamino, aminocarbonilo, arilo, heteroarilo, ciano, halógeno, sulfonilo, alcoxi, y trihalometilo.
 R⁷ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₆;
 T es CH o N;
 X es CH₂ o NH;
 10 cada Y es independientemente C(O) o CH₂; y
 Z es C(O) o CHR⁷;

En una realización, T es CH. En otra realización, X es CH. En otra realización, por lo menos un Y es C(O). En otra realización, Z es CHR⁷.

- 15 En una realización preferida, T y X son CH, Y es C(O) y Z es CHR⁷, donde R⁷ es hidrógeno.

En otra realización preferida, T y X son CH, por lo menos un Y es C(O) y Z es C(O).

- 20 En una realización, los compuestos de la invención poseen la Fórmula (I'),



donde

- 25 R¹ es seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, halo-alquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, halo-alcoxi-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, halógeno, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; y
 m es un entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 o 4.

En una realización preferida, m es 1 o 2.

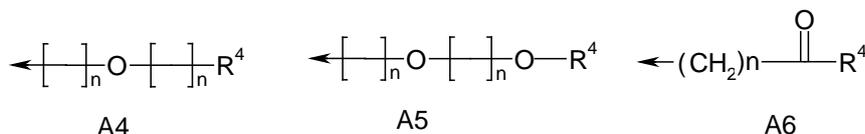
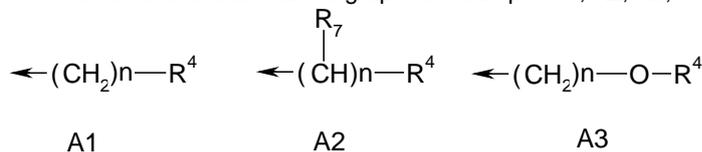
- 30 De acuerdo con una realización, R¹ es halógeno o halo-alcoxi-C₁-C₆.

En una realización preferida, R¹ es cloro o fluoro.

En otra realización preferida, R¹ es trifluorometoxi.

- 35 R² es alquilo-C₃-C₆ o A.

A es seleccionado entre el grupo formado por A1, A2, A3, A4, A5 y A6:



- 40 en donde cada n es un entero independientemente seleccionado 1, 2, 3, o 4;
 donde R⁴ es seleccionado entre el grupo formado por C₂-C₆ alquilo sustituido o no sustituido, -alquino-C₂-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo- C₃-C₈- sustituido o no sustituido, C₃-C₈-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

Los arilos preferidos son un fenilo sustituido, o naftilo sustituido o no sustituido. El anillo arilo puede ser fusionado en un grupo cicloalquilo o heteroalquilo.

5 Los heteroarilos preferidos son heteroarilos monocíclicos tales como oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, furilo, piridilo, o heteroarilo bicíclico tal como benzotiazolilo, naftilo, quinolilo, indolilo, benzoimidazolilo, imidazolpiridilo o benzotriazolilo.

En una realización, R^2 es A1 en donde n es seleccionado entre 1, 2, 3, o 4.

10 En otra realización, R^2 es A1 con $n=1$.

En otra realización, R^2 es A5 en donde cada n es un entero seleccionado entre 1, 2, 3, o 4.

15 En otra realización adicional, R^2 es A5 con cada $n=2$.

En otra realización adicional, R^4 es un fenilo sustituido.

En otra realización, R^4 es un heteroarilo sustituido o no sustituido

20 En una realización, A es A1 en donde n es seleccionado entre 1, 2 o 3 y R^4 es seleccionado entre el grupo de alquino- C_2-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo- C_3-C_8 - sustituido o no sustituido, C_3-C_8 -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

25 En otra realización A es seleccionado entre A2, A3, A4, A5 y A6, con n seleccionado entre 1, 2 y 3 y R^4 es seleccionado entre el grupo formado por alquilo- C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquino- C_2-C_6 sustituido o no sustituido, C_3-C_8 -cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8 -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

30 Cada R^4 puede opcionalmente ser sustituido independientemente con uno o más grupos R^6 .

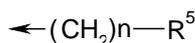
35 Cada R^6 es independientemente seleccionado entre el grupo formado por alquilo- C_1-C_6 , alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo sustituido o no sustituido, aril alquilo- C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heteroaril alquilo- C_1-C_6 , sustituido o no sustituido, C_3-C_8 -cicloalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8 -heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, acilamino, nitro, sulfoxi, sulfonilo, sulfonilamina, aminosulfonilo y trihalo-alquilo- C_1-C_6 ;

En una realización, R^6 es independientemente seleccionado entre el grupo de alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_8 , acilamino, aminocarbonilo, arilo, heteroarilo, ciano, halógeno, sulfonilo, alcoxi, y trihalometilo.

40 R^7 es hidrógeno o alquilo- C_1-C_6 ;

R^3 es B, donde

B es:



45 donde n es un entero independientemente seleccionado entre 1, 2, 3, 4; donde R^5 es carboxi.

De acuerdo con una realización, R^3 es B, en donde n es un entero seleccionado entre 1, 2, 3 o 4.

En otra realización adicional, R^3 es B con $n=1$, y donde R^5 es carboxi.

50 En otra realización adicional, R^3 es B con $n=3$, y donde R^5 es carboxi.

X es CH_2 o NH;

cada Y es independientemente C(O) o CH_2 ; y

Z es C(O) o CHR^7 ;

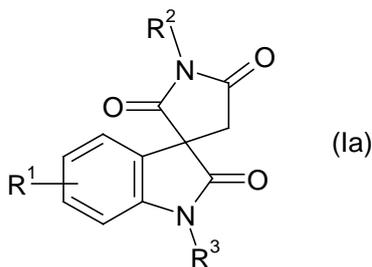
55 En otra realización, X es CH. En otra realización, por lo menos un Y es C(O). En otra realización, Z es CHR^7 .

En una realización preferida, X es CH, Y es C(O) y Z es CHR^7 , donde R^7 es hidrógeno.

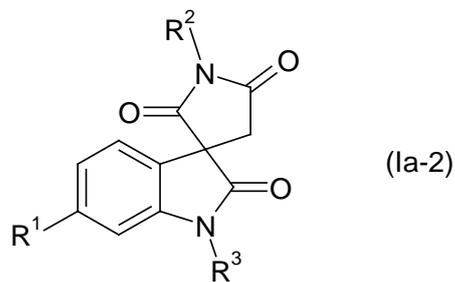
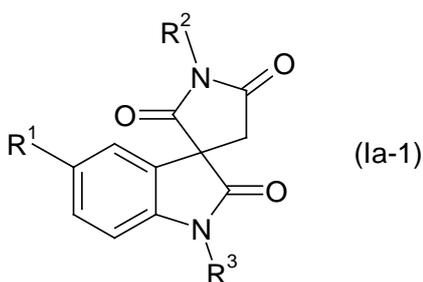
En otra realización preferida, X es CH, por lo menos Y es C(O) y Z es C(O).

60 Los compuestos de Fórmula (I') incluyen también sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros, sus formas de racemato, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

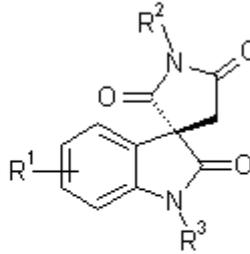
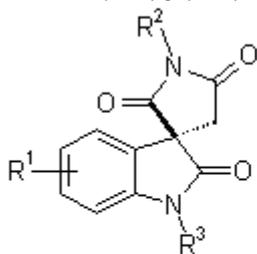
Un sub-grupo específico de las Fórmulas (I) y (I') son compuestos que tienen la Fórmula (Ia), donde R^1 , R^2 , R^3 se definen como las Fórmulas (I) y (I') anteriores.



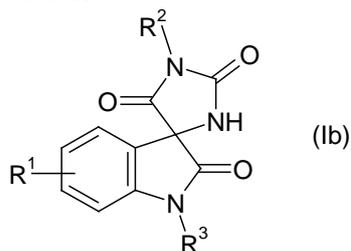
5 Otro sub-grupo de la Fórmula (Ia) son compuestos que poseen las Fórmulas (Ia-1) y (Ia-2), donde R^1 , R^2 , R^3 son tal como se definen anteriormente.



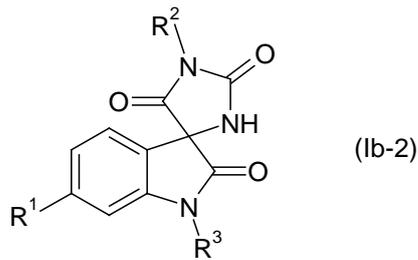
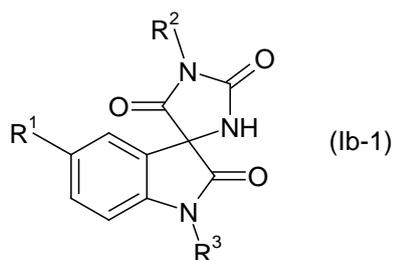
Los compuestos de las Fórmulas (Ia-1) y (Ia-2) existen como enantiómeros tal como se muestran a continuación.



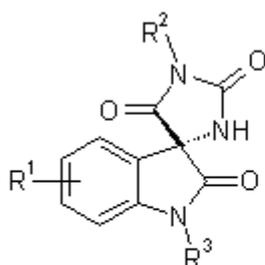
10 Otro sub-grupo específico de las Fórmulas (I) y (I') son compuestos que poseen la Fórmula (Ib), donde R^1 , R^2 , R^3 se definen como para las Fórmulas (I) y (I') anteriores.



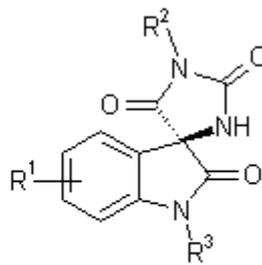
Un sub-grupo de Fórmula (Ib) son compuestos que poseen las Fórmulas (Ib-1) y (Ib-2), donde R^1 , R^2 , R^3 son tal como se definen anteriormente.



15 Los compuestos de las Fórmulas (Ib-1) y (Ib-2) existen como enantiómeros tal como se muestra a continuación.

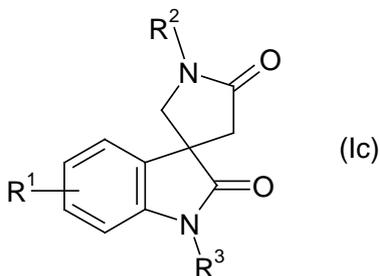


Enantiómero A

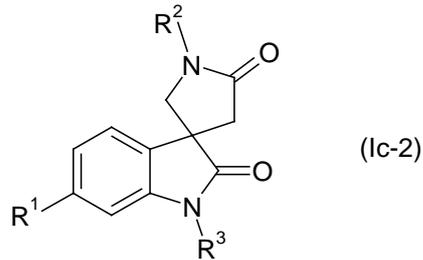
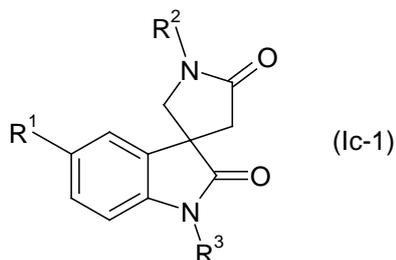


Enantiómero B

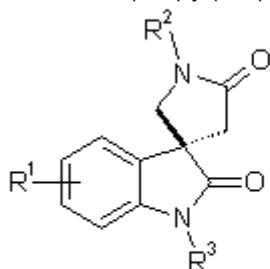
Otro sub-grupo específico de las Fórmulas (I) y (I') son compuestos que poseen la Fórmula (Ic), donde R^1 , R^2 , R^3 se definen como para las Fórmulas (I) y (I') anteriores.



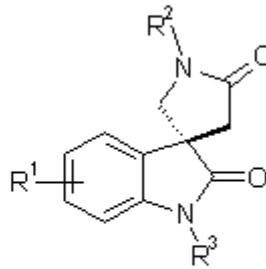
- 5 Un sub-grupo de la Fórmula (Ic) son compuestos que poseen la las Fórmulas (Ic-1) y (Ic-2), donde R^1 , R^2 , R^3 son tal como se definen anteriormente.



Los compuestos de las Fórmulas (Ic-1) y (Ic-2) existen como enantiómeros tal como se muestra a continuación.

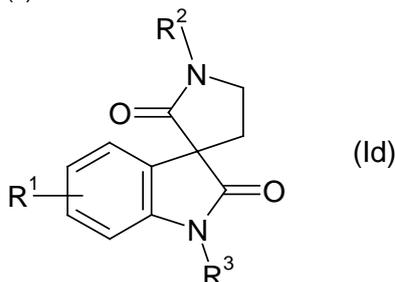


Enantiómero A

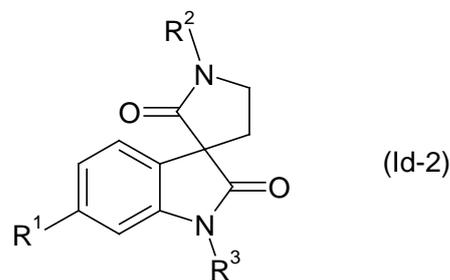
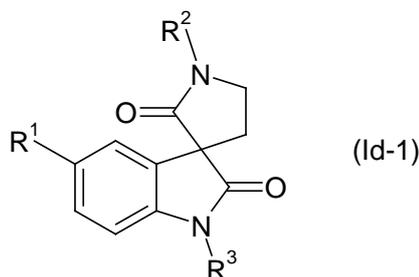


Enantiómero B

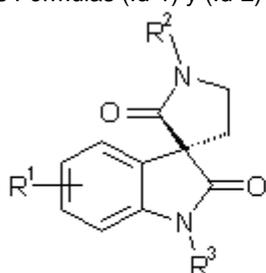
- 10 Otro subgrupo específico de las Fórmulas (I) y (I') son compuestos que poseen la Fórmula (Id), donde R^1 , R^2 , R^3 tal como se definen para las Fórmulas (I) y (I') anteriores.



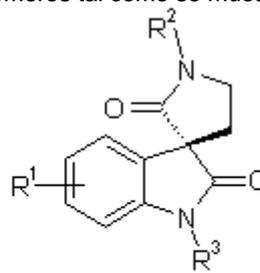
Un sub-grupo de Fórmula (Id) son compuestos que poseen las Fórmulas (Id-1) y (Id-2), donde R^1 , R^2 , R^3 son tal como se definen anteriormente.



5 Los compuestos de las Fórmulas (Id-1) y (Id-2) existen como enantiómeros tal como se muestra a continuación.



Enantiómero A



Enantiómero B

Los enantiómeros puros así como la mezcla racémica de los compuestos de las Fórmulas (Ia-1) y (Ia-2), (Ib-1) y (Ib-2), (Ic-1) y (Ic-2) y (Id-1) y (Id-2), se encuentran dentro del alcance de la invención. Los diastereoisómeros del mismo se encuentran también dentro del alcance de la presente invención.

10

Los compuestos preferidos de las Fórmulas (I') son compuestos seleccionados entre la lista formada por:

- ácido [5-cloro-1'-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(2,4-dicloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(quinolin-2-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 15 ácido [5-cloro-1'-(4-cianobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(3-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(3,4-dicloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 20 ácido [5-cloro-1'-(1-naftilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(3-fenoxibencil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(3-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido (1'-bencil-5-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)acético
 ácido [5-cloro-1'-(4-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 25 ácido [5-cloro-1'-(4-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)- acético.-
 ácido [5-cloro-1'-(3-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 30 ácido [5-cloro-1'-(4-metilbencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-[3-(trifluorometil)bencil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(2-naftilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(1-feniletal)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(2-feniletal)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 35 ácido [5-cloro-1'-(imidazol[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-[(2E)-3-fenilprop-2-en-1-il]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-[4-(trifluorometil)bencil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido 4-(1'-bencil-6-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)butanoico
 ácido [5-cloro-1'-(2-etoxietil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 40 ácido [1'-[2-(benciloxi)etil]-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(2-fenoxietil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(3-fenilprop-2-in-1-il)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

- ácido 4-[5-cloro-1'-(4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico
 ácido 4-[5-cloro-1'-(4-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico
 ácido 4-[5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-[4-(trifluorometil)bencil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico
 5 ácido [1'-(4-metoxibencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [1'-(3-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)-1'-[3-(trifluorometil)bencil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 10 ácido [1'-(1-naftilmetil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [1'-(4-clorobencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [1'-(4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido 4-[5-cloro-1'-(4-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico
 15 ácido 4-[5-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico
 ácido [(3S)-1'-bencil-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [(3R)-1'-bencil-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [6-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [6-cloro-1'-(3-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [6-cloro-1'-(4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 20 ácido 4-[5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(2-feniletíl)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico
 ácido [5-cloro-1'-(3,5-dicloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(4-fenoxibencil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(2-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(4-(metilsulfonil)bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 25 ácido [1'-(4-(aminocarbonil)bencil)-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(3-cianobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [1'-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 30 ácido [5-cloro-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-[(5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(2-cloro-4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(2,5-dicloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [1'-(4-(acetilamino)bencil)-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 35 ácido [5-cloro-1'-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(1H-indol-3-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(5-cloro-2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(1,3-tiazol-4-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-[(4-cloropiridin-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 40 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [1'-(5-tert-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 45 ácido [5-cloro-1'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(2-tienilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-[(3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(isoquinolin-1-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 50 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-[(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 1'-bencil-5-cloro-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-2'H,5'H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'(1H)-triona
 ácido (3R)-[5-cloro-1'-(3-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido (3S)-[5-cloro-1'-(3-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido (3R)-[5-cloro-1'-(3-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 55 ácido (3S)-[5-cloro-1'-(3-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(2,4-difluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-[(4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 60 ácido [5-cloro-1'-[[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-[[5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-[(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 65 ácido [5-cloro-1'-(3-furilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(2-cloro-5-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(2,5-difluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(2,3-difluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(3,5-difluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 65 ácido [5-cloro-1'-(3,4-difluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

ácido [5-cloro-1'-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(3-cloro-5-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 5 ácido [5-cloro-1'-[(3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-[[2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(5-cloro-2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético
 ácido [5'-cloro-1'-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético
 10 ácido (1-bencil-5'-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético
 ácido [5'-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético
 ácido (3R)-[5-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido (3S)-[5-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido (3S)-[5-cloro-1'-(2-fluoro-5-clorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 15 ácido (3R)-[5-cloro-1'-(2-fluoro-5-clorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido (1'-bencil-5-cloro-2,2',5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)acético
 ácido [5-cloro-1'-[(3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido [5-cloro-1'-(5-cloro-2-fluorobencil)-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 20 ácido [5-cloro-1'-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético.

Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables y complejos preferidos de compuestos de las Fórmulas (I) y (I'), y los compuestos de sub-grupos de las Fórmulas (Ia, Ib, Ic, Id) que contienen por ejemplo un residuo carboxílico son sales formadas con sales de metal alcali, sales de metal terroso alcalino, sales de aluminio, sales de amonio y sales con aminas orgánicas.

En un segundo aspecto, la invención provee derivados espiro de las Fórmulas (I) o (I') para uso como un medicamento. En una realización preferida estos derivados espiro son compuestos de las sub-Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id). En otra realización preferida, los compuestos poseen las Fórmulas (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1) o (Id-2).

En otra realización, los derivados espiro para uso como un medicamento es seleccionado entre los compuestos seleccionados entre la lista que se indica anteriormente y los siguientes compuestos:

ácido (1'-bencil-5-fluoro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)acético
 ácido 4-(1'-alil-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)butanoico
 35 ácido [5-cloro-1'-(2-metoxietil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido 4-(1'-bencil-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)butanoico
 ácido (1'-bencil-5-metoxi-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)acético
 ácido [5-fluoro-1'-[(2-metoxietoxi)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético
 ácido 4-(1'-alil-5-fluoro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)butanoico
 40 ácido 4-(1'-bencil-5-fluoro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)butanoico, y
 ácido [5-cloro-1'-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético.

En un tercer aspecto, la invención provee el uso de un derivado espiro de acuerdo con la Fórmula (I), (I') o sus sub-Fórmulas (Ia, Ib, Ic, Id), para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad seleccionada entre las enfermedades alérgicas tales como asma alérgica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, y dermatosis inflamatoria, tal como dermatitis atópica, hipersensibilidad de contacto, dermatitis de contacto alérgica, urticaria crónica/urticaria idiopática crónica/autoinmune, exantemas inducidas por droga (por ejemplo, necrolisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell/síndrome Stevens-Johnson /síndrome de hipersensibilidad a las drogas), fotodermatitis o fotoerupción polimorfa (por ejemplo dermatitis de contacto foto-irritable, dermatitis de contacto fotoalérgica, dermatitis actínica crónica), y miositis, desórdenes neurodegenerativos, tal como dolor neuropático, y otras enfermedades con un componente inflamatoria tal como artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, osteoartritis y síndrome de intestino irritable (SII) y otras enfermedades y desórdenes asociados con actividad CTRH2. En una realización preferida, el derivado espiro es seleccionado entre las Fórmulas (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1) o (Id-2).

En un cuarto aspecto, la invención provee un método para tratar y/o prevenir que un paciente sufra una enfermedad seleccionada entre enfermedades alérgicas, tal como asma alérgico, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y dermatosis inflamatoria, tal como dermatitis alérgica, hipersensibilidad de contacto, dermatitis de contacto alérgica, urticaria crónica/urticaria idiopática crónica/urticaria autoinmune, exantemas inducidas por droga, (por ejemplo, necrolisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell/síndrome Stevens-Johnson /síndrome de hipersensibilidad a las drogas), fotodermatitis o fotoerupción polimorfa (por ejemplo dermatitis de contacto foto-irritable, dermatitis de contacto fotoalérgica, dermatitis actínica crónica), y miositis, desórdenes neurodegenerativos, tal como dolor neuropático, y otras enfermedades con un componente inflamatoria tal como artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, osteoartritis y síndrome de intestino irritable (SII) y otras enfermedades y desórdenes asociados con actividad CTRH2, mediante la administración de un derivado espiro de acuerdo con las Fórmulas (I), (I') o sus sub-Fórmulas (Ia, Ib, Ic, Id). En una realización preferida, el derivado espiro es seleccionado entre las Fórmulas (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1) o (Id-2).

El término "prevenir", tal como se utiliza en la presente debería entenderse como parcial o totalmente prevenir, inhibir, aliviar o revertir uno o más síntomas o causas de enfermedad alérgica o dermatitis inflamatoria.

5 Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante empleado en forma convencional, portador, diluyente o excipiente, pueden colocarse en la forma de composiciones farmacéuticas y dosis de unidad de las mismas, y en dicha forma pueden emplearse como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas con las mismas, todas para uso oral, o en la forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo uso subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de unidad de dosis pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosis de unidad pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo conmensurado con el rango de dosis diaria pretendida a ser empleado.

15 En un quinto aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un derivado espiro de acuerdo con las Fórmulas (I), (I') o sus sub-Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id). En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende un derivado espiro de (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1) o (Id-2), junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable..

20 Los compuestos de la invención son generalmente administrados en forma de una composición farmacéutica. Dichas composiciones pueden prepararse en una forma bien conocida en el arte farmacéutico y comprenden por lo menos un compuesto activo. En general, los compuestos de esta invención son administrados en una cantidad farmacéuticamente efectiva. La cantidad del compuesto realmente administrada generalmente se determinará por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la ruta elegida de administración, el compuesto actual administrado, la edad, peso y respuesta del paciente particular, la severidad de los síntomas del paciente, y lo similar.

Las composiciones farmacéuticas de estas invenciones pueden administrarse mediante una variedad de rutas, que incluyen oral rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones líquidas o suspensiones a granel, o polvos a granel. Más comúnmente, sin embargo, las composiciones son presentadas en formas de dosis de unidad para facilitar la dosis exacta. El término "formas de dosis de unidad" se refiere a unidades físicamente discretas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Las formas de dosis de unidad típicas incluyen ampollas o jeringas pre-llenadas, pre-medidas de las composiciones líquidas o píldoras, tabletas, cápsulas o lo similar en el caso de composiciones sólidas. En dichas composiciones, el derivado de amida metileno sustituido de acuerdo con la invención es generalmente un componente menor (de alrededor de 0,1 a 50% en peso o preferentemente alrededor de 1 a 40% en peso) en donde el remanente es varios portadores y accesorios de procesamiento útiles para formar la forma de dosis deseada.

Las formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso con amortiguantes, agentes de suspensión y dispersión, colorantes, sabores y lo similar. Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido alginico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente endulzante tal como sucrosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, salicilato de metilo o sabor a naranja.

Las composiciones inyectables son generalmente a base de salina estéril inyectable o salina amortiguada con fosfato u otros portadores inyectables conocidos en el arte. Tal como se menciona anteriormente, los derivados espiro de la Fórmula (I) en dichas composiciones son generalmente un componente menor, frecuentemente del orden de entre 0,05 a 10% en peso en donde el resto es el portador inyectable y lo similar.

Los componentes antes descritos para administración oral o composiciones inyectables son meramente representativos. Otros materiales así como las técnicas de procesamiento y lo similar se establecen en la Parte 5 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª Edición, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania, que se incorpora a la presente a modo de referencia.

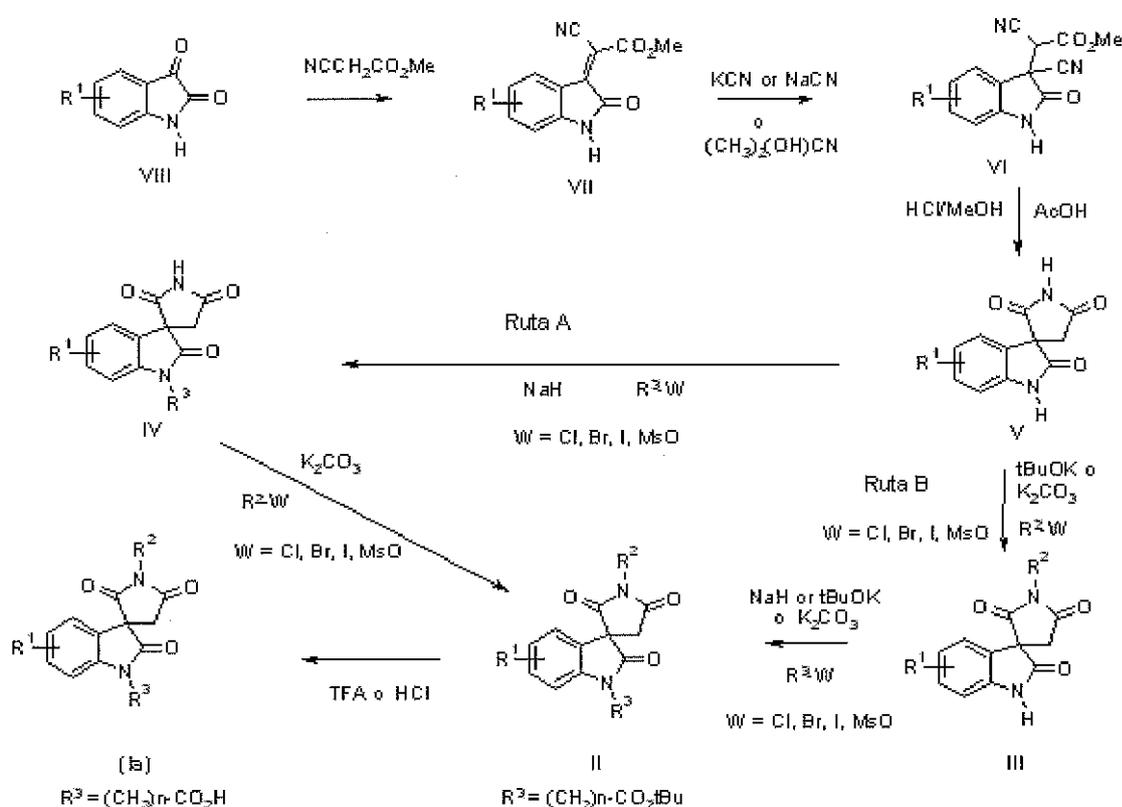
Los compuestos de esta invención pueden ser también administrados en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de suministro de drogas de liberación sostenida. Una descripción de los materiales de liberación sostenida representativos puede también encontrarse en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

En un sexto aspecto, la invención provee un método de síntesis de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas (I) o (I') o sus sub-Fórmulas (Ia, Ib, Ic, Id). En una realización preferida, el derivado espiro es seleccionado entre las Fórmulas (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1) o (Id-2).

Los derivados espiro ejemplificados en esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes métodos generales y procedimientos. Se apreciará que cuando se dan las condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, solventes, etc.), otras condiciones experimentales pueden también utilizarse a menos que se establezca de otro modo. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares utilizados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en el arte, utilizando procedimientos de optimización de rutina.

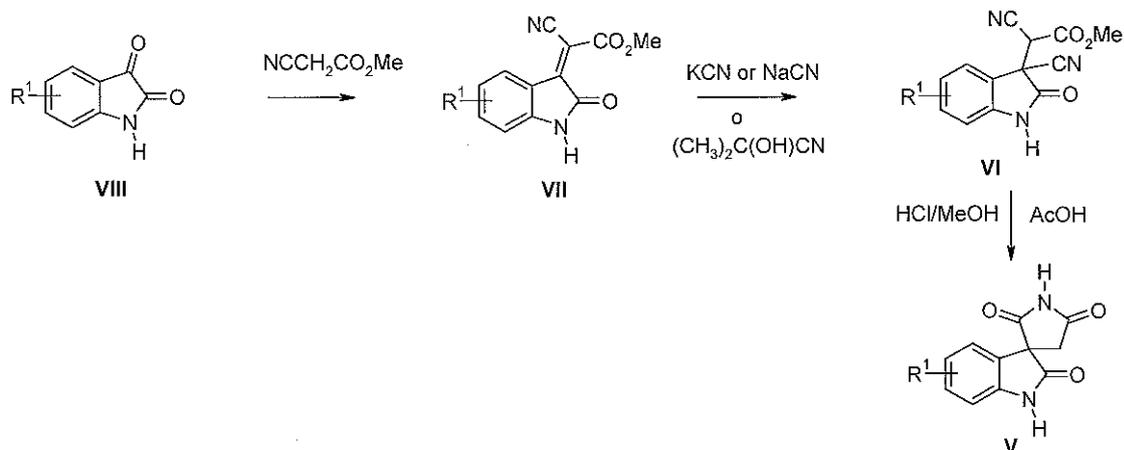
Los enfoques sintéticos generales para obtener compuestos de Fórmula (Ia) se ilustran en los Esquemas 1a-1c. Allí, los derivados de espiro-indolinona de acuerdo con la Fórmula general Ia, donde los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 son tal como se definen anteriormente, pueden prepararse en 6 pasos químicos, a partir de istina VIII a pedido o comercialmente disponible, siguiendo en un caso dos protocolos sintéticos diferentes ilustrados como Ruta A y B o a partir de oxindol XIX a pedido o comercialmente disponible, según se ilustra en los esquemas 1a a 1c y 2 a 6 a continuación.

Esquema 1a



De acuerdo con el primer enfoque, los derivados de isatina VIII donde R^1 se define anteriormente se hacen reaccionar con metilcianoacetato para someterse a una reacción Knoevenagel, en presencia de una base adecuada (por ejemplo piperidina) y bajo condiciones de reflujo, para dar los correspondientes derivados de indolinona VII. Los compuestos intermedios VI se obtuvieron bajo tratamiento de derivados de indolinona VII con un cianuro adecuado, por ejemplo un cianuro de potasio, cianuro de sodio o cianohidrina de acetona a temperatura ambiente durante toda la noche o en condiciones de reflujo dentro de un período menor en metanol como solvente. Ambos pasos pueden llevarse a cabo igualmente en forma secuencial o combinada en un solo proceso. Los derivados de espiroindolinona V se aislaron después de ciclización de los compuestos intermedios VI en condiciones ácidas, preferentemente en una mezcla de cloruro de hidrógeno y metanol. Esta reacción puede realizarse en solventes como metanol, etanol o isopropanol a temperatura ambiente dependiendo de la reactividad intrínseca de los compuestos VI, y también requieren del necesario método de calentamiento térmico tradicional, utilizando condiciones estándar bien conocidas por los expertos en el arte, tal como se muestra en el Esquema 2 a continuación:

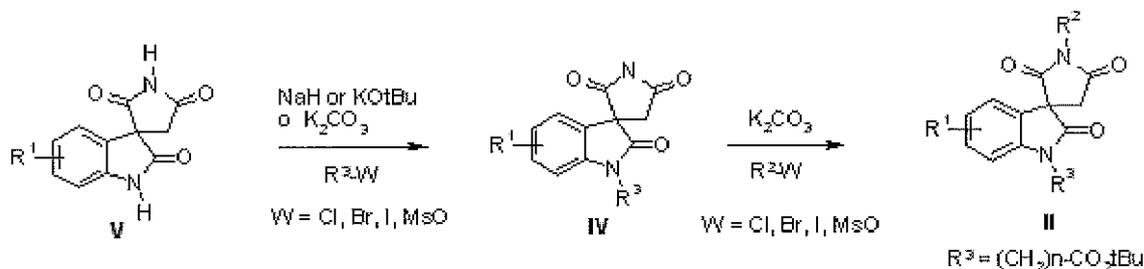
Esquema 2



Los derivados de espiroindolinona II se obtienen siguiendo dos métodos diferentes. El primer método consiste en la ruta A tal como se muestra en el Esquema 3, en donde a partir de los derivados de espiroindolinona V, los compuestos de espiroindolinona II fueron aislados siguiendo la alquilaciones secuenciales. La alquilación se produce en el nitrógeno del anillo de indolinona primero utilizando una base adecuada, por ejemplo, hidruro de sodio en DMF en presencia de un agente alquilante adecuado, tal como cloruros de alquilo, bromuros, ioduros o mesilatos, donde R³ es tal como se define anteriormente, permitiendo obtener los compuestos de espiro indolinona intermedios IV. En un paso subsiguiente, los intermedios de espiroindolinona IV se trataron con un agente alquilante tal como cloruros de alquilo, bromuros, ioduros o mesilatos, donde R² es tal como se define anteriormente, en presencia de una base adecuada, por ejemplo carbonato de potasio como una base en un solvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida, a temperatura ambiente, mediante método térmico tradicional o utilizando tecnología de microondas. Siguiendo este proceso de 2 pasos, los derivados de espiroindolinona II fueron aislados, utilizando condiciones estándar bien conocidas por un experto en el arte, tal como se muestra en el Esquema 3, a continuación.

Esquema 3

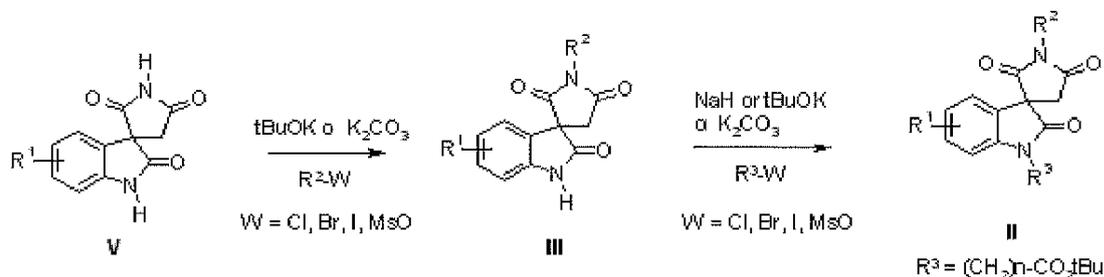
Ruta A



El segundo método consiste en la ruta B tal como se muestra en el Esquema 4, en donde a partir de los derivados de espiroindolinona V, los compuestos de espiroindolinona II fueron aislados siguiendo alquilaciones secuenciales. La alquilación se produce exclusivamente en el nitrógeno del anillo de succinimida primero utilizando una base adecuada, preferentemente carbonato de potasio en DMF en presencia de agentes de alquilación tal como cloruros de alquilo, bromuros, ioduros o mesilatos, donde R² es tal como se define anteriormente, permitiendo que se obtengan los compuestos de espiroindolinona intermedios III. En un paso siguiente, los intermedios de espiroindolinona III, pueden tratarse con varios núcleo filos, por ejemplo, cloruros de alquilo, bromuros, ioduros o mesilatos en presencia de una base tal como un carbonato de potasio, tert-butóxido de potasio o hidruro de sodio en solventes tales como N,N-dimetilformamida o tetrahidrofuran , preferentemente a temperatura ambiente. Siguiendo este procedimiento de dos pasos, se aislaron los derivados de espiroindolinona II, utilizando condiciones estándar bien conocidas por un experto en el arte, tal como se muestra en el Esquema 4, a continuación. Ambos pasos pueden ser igualmente llevados a cabo como un proceso único o de un solo recipiente.

Esquema 4

Ruta B

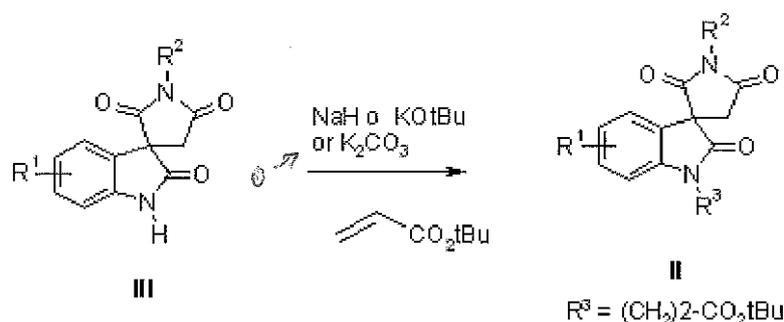


5 Un aspecto adicional relativo a la ruta B consiste en obtener derivados de espiroindolinona II utilizando acrilato de tert-butilo como agente alquilante. En este paso específico, los intermedios de espiroindolinona III, pueden tratarse con acrilato tert-butilo en presencia de bases adecuadas, por ejemplo hidruro de sodio, tert-butoxido de potasio o carbonato de potasio en solventes anhídridos, tal como tetrahidrofurano o DMF a temperatura ambiente, permitiendo que se aislen los derivados de espiroindolinona II después de las técnicas de purificación de cromatografía flash, utilizando condiciones estándar conocidas por un experto en el arte tal como se muestra en el Esquema 5, a

10 continuación.

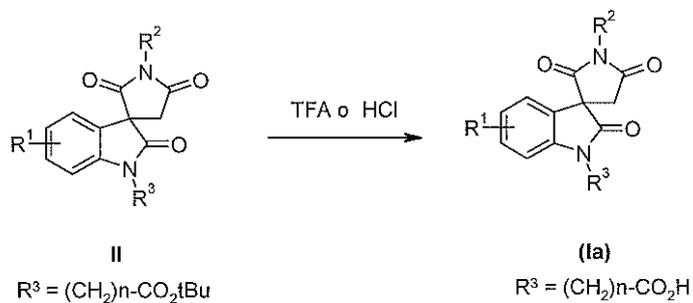
Esquema 5

Ruta B



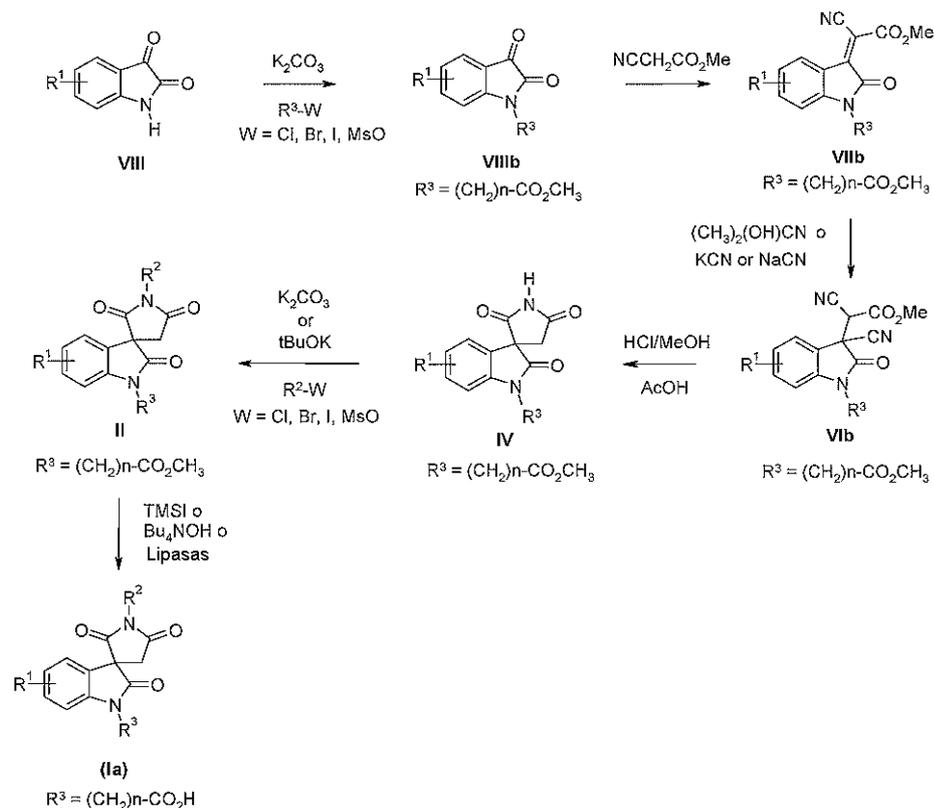
15 En un paso final, tal como se muestra en el Esquema 6, los derivados de espiroindolinona de la Fórmula Ia, pueden tratarse con varios ácidos, por ejemplo ácido trifluoro acético o cloruro de hidrógeno, para desproteger los derivados de éster de tert-butilo II, y para dar los derivados de espiroindolinona la esperados. Esta reacción puede llevarse a cabo a diversas temperaturas y en varios solventes, por ejemplo, metano dicloro, dioxano o tetrahidrofuran, utilizando condiciones bien conocidas por un experto en el arte.

20

Esquema 6

25 Un segundo enfoque general para obtener compuestos de la Fórmula (Ia) se ilustra en el Esquema 1b. Allí, los derivados de espiroindolinona de acuerdo con la Fórmula Ia general, donde los sustituyentes R¹, R² y R³ son tal como se definen anteriormente, pueden ser igualmente preparados en 6 pasos químicos, a partir de isatina VIII a pedido o comercialmente disponible, siguiendo los protocolos sintéticos descritos en el Esquema 1 b a continuación.

Esquema 1b



5

En un método más específico, los derivados de isatina VIII donde R^1 es tal como se define anteriormente son alquilados utilizando una base adecuada, preferentemente carbonato de potasio en DMF en presencia de agentes alquilantes adecuados, tales como cloruros de alquilo, bromuros, ioduros o mesilatos, donde R^3 es tal como se define anteriormente para dar los correspondientes derivados de isatina VIIIb. Los compuestos de indolinona VIIb se obtuvieron después de la condensación Knoevenagel con metilcianoacetato en presencia de una base adecuada (por ejemplo piperidina) bajo condiciones de reflujo. Los derivados intermedios VIb fueron aislados después del tratamiento de los compuestos de indolinona VIIIb preferentemente con cianohidrina de acetona en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio en solventes tales como tetrahidrofuran o metanol utilizando métodos térmicos tradicionales. Los cianuros inorgánicos tal como cianuros de potasio o sodio pueden igualmente ser utilizados bajo condiciones de reflujo en metanol como solvente. Los derivados de espiroindolinona IV se obtuvieron después de la ciclización de derivados intermedios VIb bajo condiciones ácidas en una mezcla de cloruro de hidrógeno y metanol aplicando métodos términos tradicionales conocidos por un experto en el arte. Los derivados de alquilación de espiroindolinona IV se obtuvieron utilizando una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio o tert-butóxido de potasio en DMF en presencia de un agente alquilante adecuado tal como cloruros de alquilo, bromuros, ioduros o mesilatos, donde R^2 es tal como se define anteriormente, permitiendo aislar los compuestos de espiroindolinona intermedios II.

20

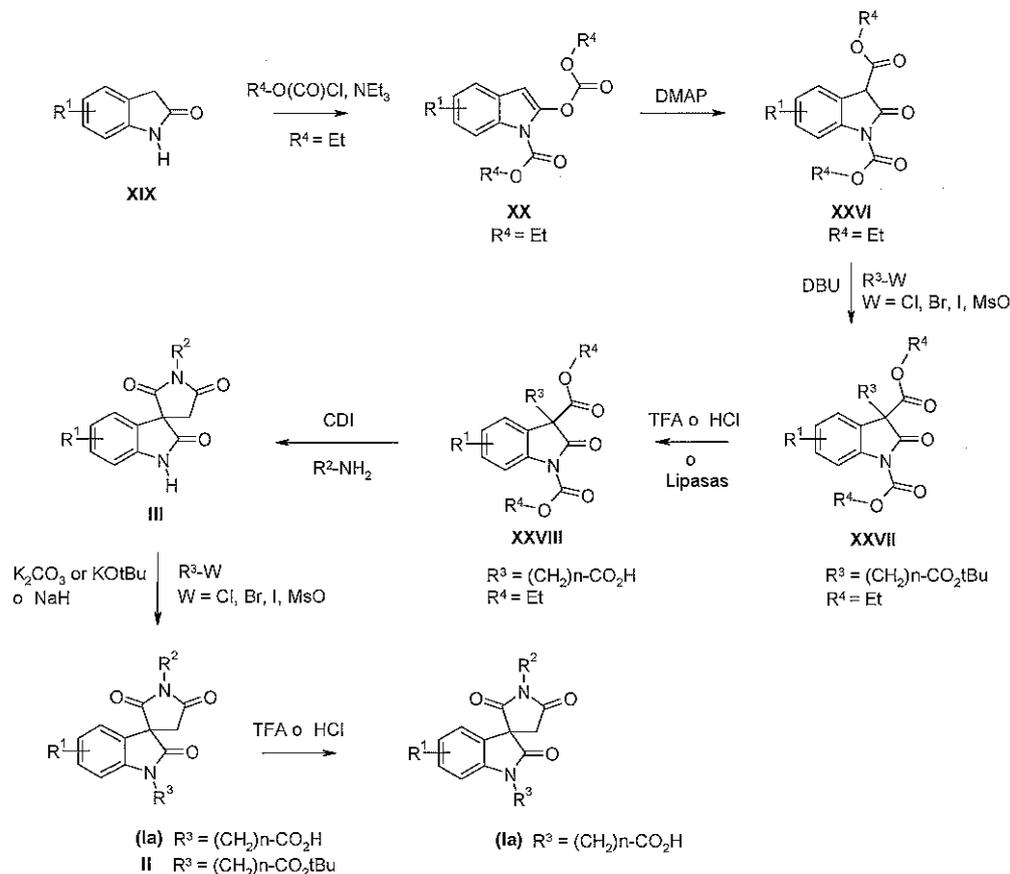
En un paso final, tal como se muestra en el Esquema 1b, los derivados de espiroindolinona de Fórmula (Ia), pueden obtenerse después de tratamiento de los derivados de éster alquilo II con ácidos Lewis, tal como ioduro de trimetilsililo, bases, por ejemplo, hidróxido de tetrabutilamonio o en condiciones enzimáticas bien conocidas por los expertos en el arte..

25

Un tercer enfoque general para obtener compuestos de la Fórmula (Ia) se ilustra en el Esquema 1c. Allí, los derivados espiroindolinona de acuerdo con la Fórmula Ia, donde los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 son tal como se definen anteriormente, pueden ser igualmente preparados en 6 a 7 pasos químicos, a partir de oxindol XIX a pedido o comercialmente disponible, tal como se define en el Esquema 1c a continuación.

30

Esquema 1c



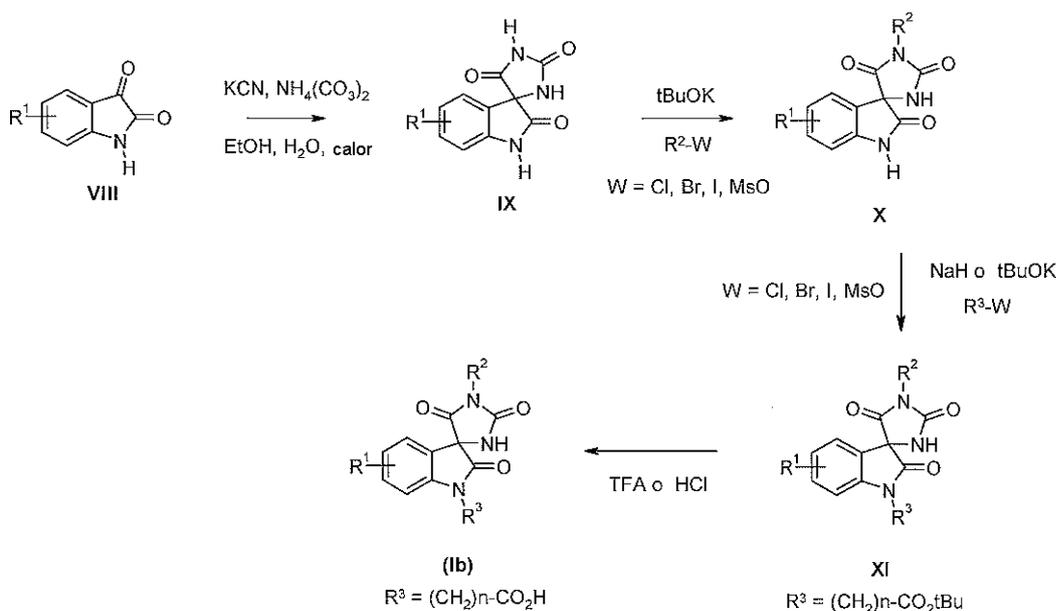
- En un método más específico, los derivados de oxindol XIX R¹ es tal como se define anteriormente se hacen reaccionar con formato de cloro etilo en presencia de una base adecuada tal como trietilamina para dar los correspondientes derivados XX. El posterior tratamiento con DMAP en DMF permitió la redistribución del carbonato para dar los correspondientes derivados XXVI. La alquilación en posición 3 de los derivados XXVI se logró utilizando una base adecuada, preferentemente DBU en N,N-dimetilformamida o tetrahidrofuran en presencia de agentes alquilantes adecuados tal como cloruros d alquilo, bromuros, ioduros o mesilatos, donde R³ es tal como se define anteriormente para dar derivados indolinona doble alquilados XXVII a temperatura ambiente o bajo condiciones de reflujo. El tratamiento con varios ácidos, por ejemplo ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno, permitió la desprotección de los derivados de éster tert-butilo XXVII para aislar a los correspondientes ácidos carboxílicos intermedios XXVIII. Esta reacción puede realizarse a varias temperaturas y en varios solventes, por ejemplo, metano dicloro, dioxano o tetrahidrofuran bajo condiciones estándar bien conocidas para el experto en el arte. En forma alternativa, La desprotección puede lograrse utilizando lipasas bien conocidas para el experto en el arte. La formación de sistema espiroindolinona III se logró por reacción de los ácidos carboxílicos XXVIII con 1,1'-carbonildiimidazol en tetrahidrofuran en presencia de aminas alquilo primaria adecuadas donde R² es tal como se define anteriormente temperatura ambiente o bajo condiciones de reflujo. En un paso siguiente, los intermedios de espiroindolinona III, pueden tratarse con varios núcleo filos, por ejemplo cloruros de alquilo, bromuros, ioduros o mesilatos donde R³ es tal como se define anteriormente, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, tert-butóxido de potasio o hidruo de sodio en solventes tales como N,N-dimetilformamida anhídrida o tetrahidrofuran, preferentemente a temperatura ambiente, mediante métodos térmicos tradicionales o utilizando tecnología de microondas para obtener los derivados de espiroindolinona Ia o II. En un paso final, tal como se muestra en el Esquema 1c, los derivados tert-butiléster II pueden tratarse con varios ácidos, tal como trifluoroacetato o cloruro de hidrógeno para obtener desprotección y dar los derivados de espiroindolinona Ia esperados. Esta reacción puede llevarse a cabo a varias temperaturas y en varios solventes, por ejemplo, dicloro metano, dioxano o tetrahidrofuran, utilizando condiciones estándar bien conocidas por un experto en el arte.

- Diversas realizaciones sintéticas generales para obtener compuestos de la Fórmula (Ib) se ilustran en los Esquemas 7a y 7b. Allí, los derivados de espiro-indolinona de acuerdo con la Fórmula general Ib, donde los sustituyentes R¹, R² y R³ son tal como se definen anteriormente, pueden prepararse en 4 pasos químicos, a partir de isatina VIII a pedido o comercialmente disponible, siguiendo los siguientes protocolos sintéticos definidos en los Esquemas 7a y 7b a continuación.

En un método más específico, los derivados de isatina VIII donde R^1 es tal como se define anteriormente se hace reaccionar con carbonato de amonio y cianuro de potasio para someterse a la formación de derivados de hidantoína IX, en presencia de etanol/agua como solventes. Los compuestos espiroindolinona XI se aislaron siguiendo alquilaciones secuenciales. La alquilación selectiva fue posible en este caso debido a la mayor acidez de NH tipo imido comparado con cualquier amida, utilizando una base adecuada, tal como ter-butóxido de potasio o carbonato de potasio en DMF en presencia de agentes de alquilación tales como cloruros de alquilo, bromuros, ioduros o mesilatos, , donde R^2 es tal como se define anteriormente, permitiendo que se obtengan los compuestos espiroindolinona intermedios X. En un paso siguiente, los intermedios espiroindolinona X pueden tratarse con varios electrofilos, por ejemplo, cloruros de alquilo, bromuros, ioduros o mesilatos en presencia de una base tal como tert-butóxido de potasio, carbonato de potasio o hidruro de sodio en solventes tales como N,N-dimetilformamida anhídrida o tetrahidrofuran, a temperatura ambiente, mediante método térmico tradicional o utilizando tecnología de microondas. Siguiendo este proceso de dos pasos, los derivados de espiroindolinona XI fueron aislados, utilizando condiciones estándar conocidas por un experto en el arte tal como se muestra en el Esquema 7a, a continuación.

En un paso final, tal como se muestra en el Esquema 7a, los derivados de espiroindolinona de Fórmula Ib, pueden tratarse con varios ácidos, por ejemplo ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno, para desproteger los derivados de éster tert-butilo XI, y para dar los derivados esperados de espiroindolinona Ib. Esta reacción puede realizarse a varias temperaturas y en varios solventes, por ejemplo dicloro metano, dioxano o tetrahidrofurano, utilizando condiciones convencionales conocidas por el experto en el arte.

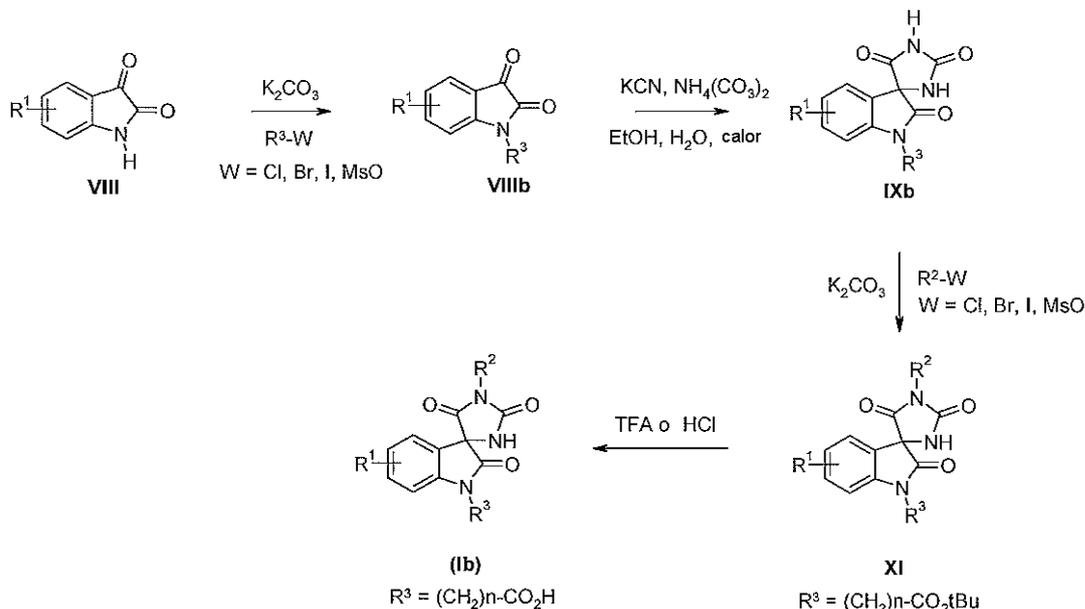
Esquema 7a



Alternativamente, los derivados de isatina VIII donde R^1 es tal como se define anteriormente son alquilados utilizando una base adecuada, preferentemente carbonato de potasio en DMF en presencia de agentes alquilantes adecuados tales como cloruros de alquilo, bromuros, ioduros o mesilatos, donde R^3 es tal como se define anteriormente para dar los correspondientes derivados de isatina VIIIb. Los derivados de isatina VIIIb se hacen además reaccionar con carbonato de amonio y cianuro de potasio para someterse a la formación de los derivados de hidantoína IXb, en presencia de etanol/agua como solventes. Los compuestos espiroindolinona XI fueron aislados después de alquilación utilizando una base adecuada, preferentemente carbonato de potasio en DMF en presencia de agentes alquilantes tales como cloruros de alquilo, bromuros, ioduros o mesilatos, donde R^2 es tal como se define anteriormente.

En un paso final, tal como se muestra en el Esquema 7b, los derivados de espiroindolinona de Fórmula Ib, pueden tratarse con varios ácidos, por ejemplo ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno, para desproteger los derivados de éster tert-butilo XI, y para dar los derivados esperados de espiroindolinona Ib. Esta reacción puede realizarse a varias temperaturas y en varios solventes, por ejemplo, dicloro metano, dioxano o tetrahidrofuran, utilizando condiciones estándar bien conocidas por los expertos en el arte.

Esquema 7b

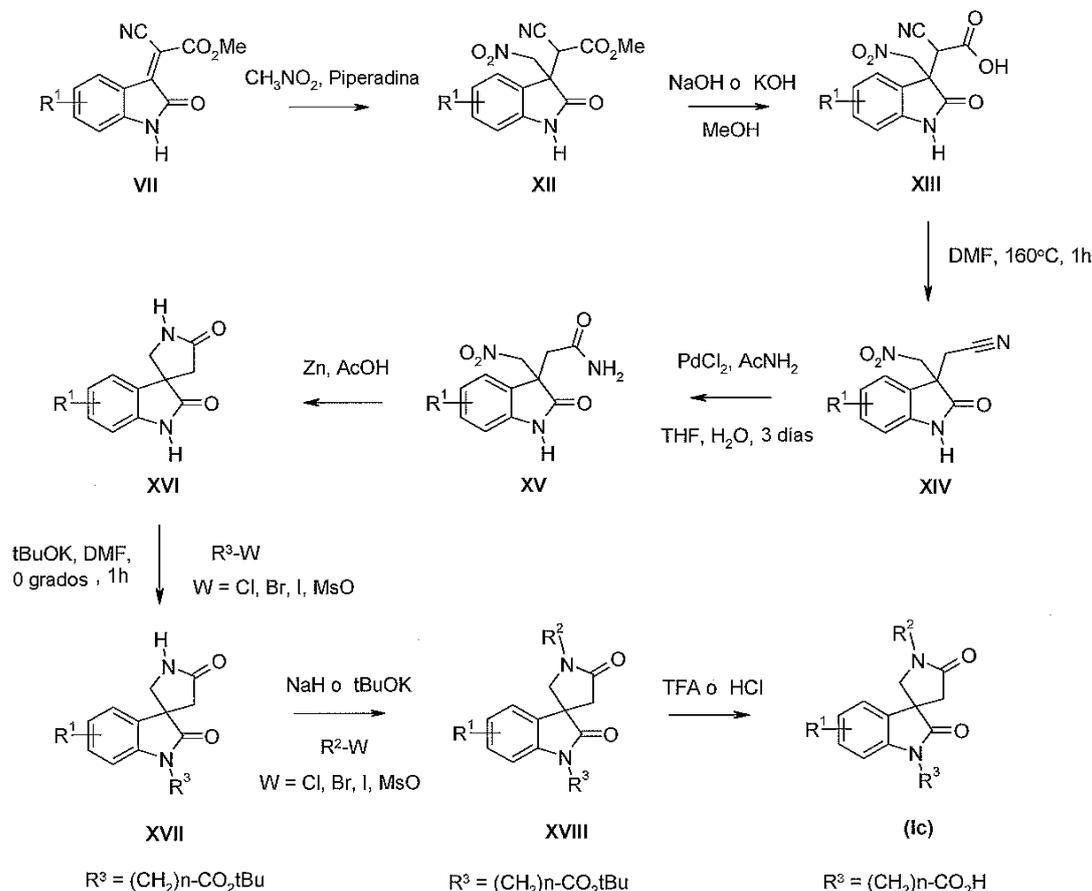


Otro enfoque sintético general para obtener los compuestos de la Fórmula (Ic) se ilustra en el Esquema 8. Allí, los derivados de espiro-indolinona de acuerdo con Fórmula Ic, donde los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 son tal como se definen anteriormente, pueden prepararse en 8 pasos químicos, a partir derivados preparados (Esquema 1, 2) siguiendo los protocolos sintéticos descritos en los Esquemas 8 a continuación.

En un método más específico, los derivados VII donde R^1 es tal como se define anteriormente se hace reaccionar con nitrometano, en presencia de piperidina como base, para dar los derivados correspondientes XII. Los compuestos de espiroindolinona XIV se aislaron siguiendo un proceso de dos pasos secuenciales. La hidrólisis de los derivados éster XII con hidróxido de sodio o potasio en metanol dieron el intermedio de síntesis XIII, que fueron además descarboxilados calentando a 160 grados en solventes de alto punto de ebullición tal como dimetilformamida. Los derivados XIV se aislaron después de la precipitación y los procesos de lavado tal como se describe en la sección experimental. Otro tratamiento de los derivados XIV con dicloro de paladio con un gran excedente de acetamida en una mezcla de solventes de tetrahidrofurano-agua dieron los correspondientes derivados de amida primaria XV. La formación del anillo de pirrolidinona se logró por reacción de derivados de amida primaria XV con zinc en ácido acético que lleva a la reducción de la parte nitro en amina primaria seguido por ciclización espontánea para dar los derivados tricíclicos XVI. Los compuestos de espiroindolinona XVIII se aislaron siguiendo las alquilaciones secuenciales. La alquilación se produce en el nitrógeno del anillo indolinona primero utilizando una base adecuada, por ejemplo, tert-butóxido de potasio en DMF en presencia de una gente alquilante adecuado tal como cloruros alquilo, bromuros, ioduros o mesilatos, donde R^3 es tal como se define anteriormente, permitiendo que se obtengan los compuestos XVII espiro indolinona intermedios. En un paso subsiguiente, los intermedios de espiro indolinona XVII se trataron con un agente alquilante, tal como cloruros de alquilo, bromuros, ioduros o mesilatos, donde R^2 es tal como se define anteriormente, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, hidruro de sodio o tert-butóxido de potasio como una base en un solvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o tetrahidrofuran, a temperatura ambiente, mediante el método térmico tradicional o utilizando tecnología de microondas. Siguiendo este proceso de dos pasos, los derivados de espiroindolinona XVIII fueron aislados, utilizando condiciones estándar conocidas por un experto en el arte tal como se muestra en el Esquema 8, a continuación.

En un paso final, tal como se muestra en el Esquema 8, los derivados de espiroindolinona de Fórmula Ic, pueden tratarse con varios ácidos, por ejemplo, ácido trifluoro acético o cloruro de hidrógeno, para desproteger los derivados de éster tert-butilo XVIII, y para dar los derivados esperados de espiroindolinona Ic. Esta reacción puede realizarse a varias temperaturas y en varios solventes, por ejemplo, dicloro metano, dioxano o tetrahidrofurano, utilizando condiciones convencionales bien conocidas por un experto en el arte.

Esquema 8



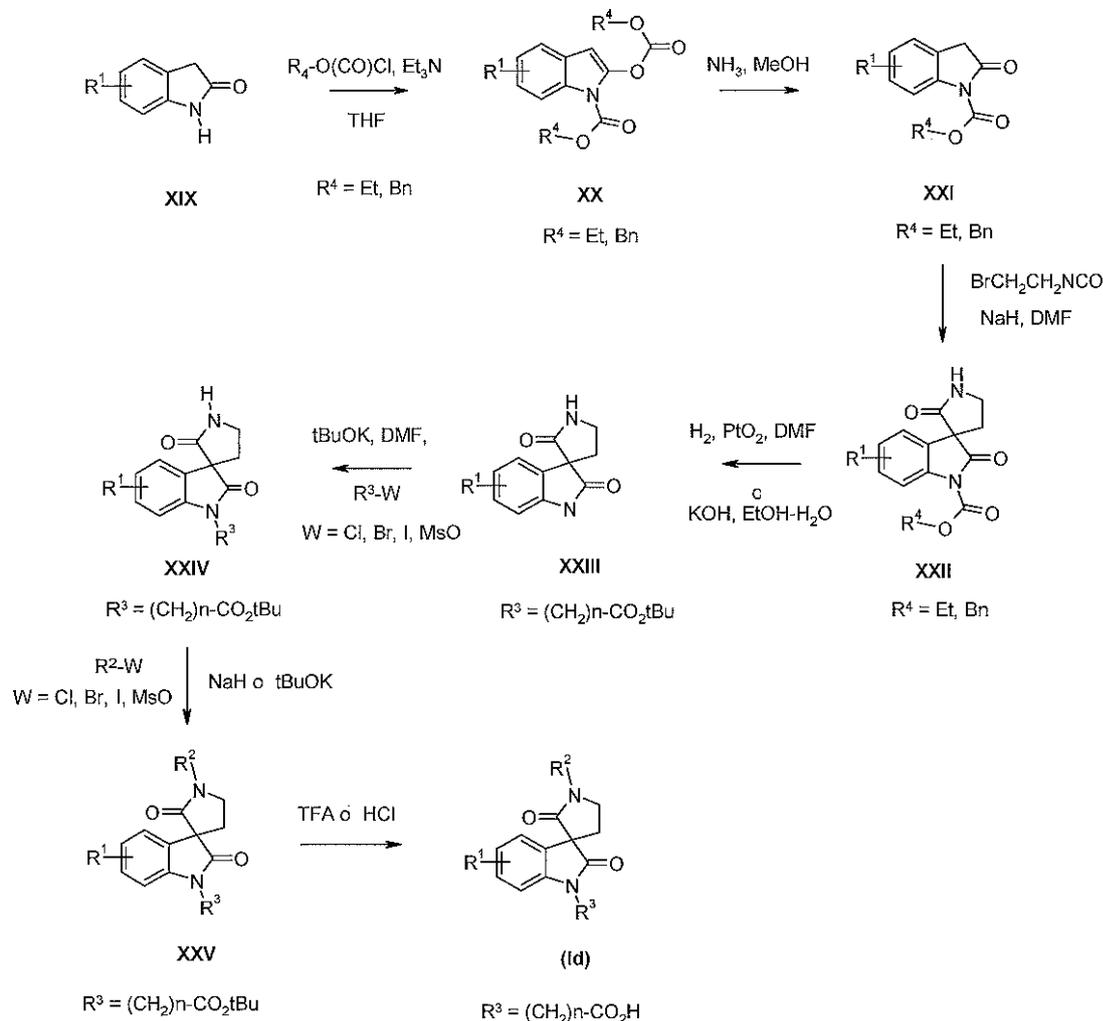
5 Otro enfoque sintético general para obtener compuestos de la Fórmula (Id) se ilustra en el Esquema 9. Allí, los derivados espiro-indolinona de acuerdo con Fórmula Id, donde los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 son tal como se definen anteriormente, pueden prepararse en 7 pasos químicos, a partir de derivados comerciales 2-oxindol XIX siguiendo los protocolos sintéticos descritos en los Esquemas 9 a continuación.

10 En un método más específico, los derivados XIX donde R^1 es tal como se define anteriormente se hace reaccionar con formato de cloro etilo o bencilo, en presencia de trietilamina as base, para dar los correspondientes derivados XX. El posterior tratamiento con amoniaco en metanol permitió la desprotección de carbonato para dar los correspondientes derivados XXI. La formación del anillo de pirrolidinona se logró mediante reacción de los derivados XXI con isocianato de 2-bromoetilo, en presencia de hidruro de sodio, en dimetilformamida para dar los derivados tricíclicos XXII. El clivaje del grupo protector carbamato se logró con óxido platino en dimetilformamida bajo presión de hidrógeno o con hidróxido de potasio en etanol-agua, en el caso de carbamato bencilo o carbamato etilo, respectivamente. Siguiendo estos procedimientos, los derivados XIII fueron aislados. Los compuestos espiroindolinona XXV se aislaron siguiendo las alquilaciones secuenciales. La alquilación se produce en el nitrógeno del anillo indolinona primero utilizando una base adecuada, por ejemplo, tert-butóxido de potasio en DMF en presencia de un agente alquilante adecuado, tal como cloruros de alquilo, bromuros, ioduros o mesilatos, donde R^3 es tal como se define anteriormente, permitiendo obtener los compuestos espiroindolinona intermedios XXIV. En un paso posterior, los intermedios espiroindolinona XXIV se trataron con un agente alquilante tal como cloruros de alquilo, bromuros, ioduros o mesilatos, donde R^2 es tal como se define anteriormente, en presencia de una base adecuada, por ejemplo hidruro de sodio o tert-butóxido de potasio como una base en un solvente adecuado, por ejemplo N,N-dimetilformamida o tetrahidrofuran, preferentemente a temperatura ambiente. Siguiendo este proceso de 2 pasos, los derivados de espiroindolinona XXV fueron aislados, utilizando condiciones estándar conocidas por un experto en el arte tal como se muestra en el Esquema 9, a continuación.

30 En un paso final, tal como se muestra en el Esquema 9, los derivados de espiroindolinona de la Fórmula Id, puede tratarse con varios ácidos, por ejemplo ácido trifluoro acético o cloruro de hidrógeno, para desproteger los derivados de éster tert-butilo XXV, y para dar los derivados esperados de espiroindolinona Id. Esta reacción puede realizarse a

varias temperaturas y en varios solventes, por ejemplo dicloro metano, dioxano o tetrahydrofurano, utilizando condiciones estándar bien conocidas para un experto en el arte..

Esquema 9



5

Las siguientes abreviaturas se refieren a las abreviaturas utilizadas a continuación:

- min (minuto), hr (hora), g (gramo), MHz (Megahertz), ml (mililitro), mmol (milimol), mM (milimolar), TA (temperatura ambiente), AcNH₂ (Acetamida), AcOH (ácido acético), ATP (Adenosido Trifosfato), BSA (Albúmina de suero bobino), Bu₄NOH (Hidróxido de tetrabutylammonio), CDI (1,1'-Carbonildiimidazol), DBU (1,8-Dizabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DCM (Dicloro metano), DIPEA (di-isopropil etilamina), DMAP (4-Dimetilaminopiridina), DMSO (Sulfóxido Dimetilo), DMF (N,N-Dimetilformamida), CH₃NO₂ (Nitrometano), CsCO₃ (Carbonato de cesio), cHex (Ciclohexanos), Et₃N (Trietilamina), EtOAc (Acetato de etilo), EtOH (Etanol), HCl (cloruro de hidrógeno), K₂CO₃ (carbonato de potasio), NaI (yodo sodio), KCN, (cianuro de potasio), MeOH (Metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), NH₃ (amoníaco), NaH (hidruro de sodio), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NH₄Cl (cloruro de amonio), NH₄(CO₃)₂ (carbonato de amonio), TEA (Trietil amina), TFA (Ácido Trifluoroacético), THF (Tetrahydrofuran), tBuOK (Tert-butóxido de potasio), PdCl₂ (dicloruro de paladio), PetEther (Éter de petróleo), PtO₂ (óxido de platino), TBME (Éter tert-Butil Metilo), TMSI (Ioduro de trimetilsililo), Zn (Polvo de zinc), rt (temperatura ambiente). HPLC (Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento), FC (Cromatografía Flash en gel de sílice), MS (Espectrometría de masa), NMR (Resonancia magnética nuclear), PBS (Salina amortiguada con fosfato), SPA (Ensayo de proximidad de centelleo), TLC (Cromatografía de capa delgada), UV (Ultravioleta).

Si el conjunto anterior de métodos sintéticos generales no es aplicable para obtener compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y/o los intermedios necesarios para la síntesis de compuestos de la Fórmula (I), los métodos adecuados para la preparación conocidos por los expertos en el arte deberían ser utilizados. En general, los pasajes de síntesis para cualquier compuesto individual de Fórmula (I) dependerá de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la rápida disponibilidad de intermedios necesarios, nuevamente dichos factores son apreciados por los expertos en el arte. Para todos los métodos de protección y desprotección, ver Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups",

25

Georg Tieme Verlag Stuttgart, Nueva York, 1994 y, Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3ª. Edición 1999.

Los compuestos de esta invención pueden aislarse en asociación con moléculas de solventes por cristalización a partir de evaporación de un solvente adecuado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), que contienen un centro básico, pueden prepararse en una forma convencional. Por ejemplo, una solución de base libre puede tratarse con un ácido adecuado, ya sea puro o en solución adecuada, y la sal resultante se aísla ya sea por filtración o por evaporación al vacío del solvente de reacción. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden ser

Obtenidas en una forma análoga mediante tratamiento de una solución del compuesto de la Fórmula (I) con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden formarse o interconvertirse utilizando técnicas de resina de intercambio iónico

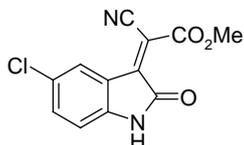
A continuación, la presente invención será ilustrada por medio de algunos ejemplos, que no son interpretados como limitativos del alcance de la invención.

PARTE EXPERIMENTAL

Los datos de HPLC, NMR y MS suministrados en los ejemplos que se describen a continuación se obtienen de la forma siguiente: HPLC: columna Waters Symmetry C8 50 x 4,6 mm, Condiciones: MeCN/H₂O, 5 a 100% (8 min), gráfico max 230-400 nm; Espectros de masa: PE-SCIEX API 150 EX (APCI y ESI), espectros LC/MS: Waters ZMD (ES); ¹H-NMR: Bruker DPX-300MHz. HPLC analíticas quirales se realizan utilizando un Chiralpak AD-H 250 x 4.6 mm columna, etanol/ácido fórmico en fase móvil 100:1.

Las purificaciones de HPLC preparativas se realizan con Sistema HPLC Waters Prep LC 4000 equipado con columnas Prep Nova-Pak[®]HR C18 60Å, 40x30mm hasta 100mg) o con XTerra[®] Prep MS C8, 100mm, 50x300mm (hasta 1g). Todas las purificaciones se realizan con un gradiente de MeCN/H₂O 0,09% TFA. La HPL de fase inversa semi-preparativa se realiza con el Sistema Biotage Parallax Flex System equipado con columnas Supelcosil[™] ABZ+Plus (25 cm x 21,2 mm, 120µm); detección de UV a 254 nm y 220 nm; flujo 20 mL/min (hasta 50 mg). El análisis de TLC se realiza en placas Merck Precoated 60 F₂₅₄. Las purificaciones por cromatografía flash se realizan en soporte de SiO₂, utilizando mezclas de ciclohexano/EtOAc o DCM/MeOH como eluentes.

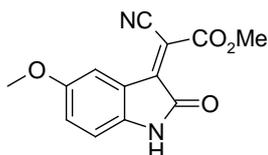
Intermedio 1: Metilo (2Z)-(5-cloro -2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)(ciano)acetato (cf. Esquemas 1, 2, Compuesto VII)



Una mezcla agitada de 5-cloro-1H-indol-2,3-diona, material de partida VIII, (90,8 g, 0,5 mol) y cianoacetato de metilo (44.1 ml, 0.5 mol) en metanol (1000 ml) se trató con piperidina (2 ml) y se calentó bajo reflujo durante 5 horas antes de permanecer durante toda la noche a temperatura ambiente. El éster de metilo de ácido (5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-cianoacético crudo se retiró por filtración, se lavó con metanol frío (2x150 ml) y se secó *in vacuo* para dar 117,6 g (90%) de un sólido color púrpura oscuro. Esto fue una mezcla a 6,5:1 de isómeros geométricos que fue suficientemente pura por ¹H NMR para posterior reacción.

¹H NMR (400MHz, DMSO); 4,12 y 4,18 (2s, 3H), 7,14 y 7,17 (2d, 1H), 7,65 y 7,75 (2m, 1H), 8,00 y 8,48 (2s, 1H), 11,35 y 11,45 (2br s, 1H), MS(ESI⁺): 261.

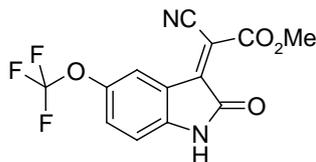
Intermedio 2: metilo (2Z)-ciano(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)acetato: (cf. Esquemas 1, 2, compuesto VII)



Siguiendo el método general descrito para el Intermedio 1, a partir de 5-metoxi-1H-indol-2,3-diona y cianoacetato de metilo, el compuesto del título fue aislado, después de la evaporación, como un sólido color púrpura oscuro, en rendimiento del 88%- Esta fue una mezcla 4,5:1 de isómeros geométricos (99 % pureza por HPLC).

¹H NMR (400MHz, DMSO); 3,76 y 3,80 (2s, 3H), 3,92 y 4,00 (2s, 3H), 6,82 y 6,88 (2d, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,40 y 7,78 (2s, 1H), 10,90 (br s, 1H), MS(ESI⁺): 259; MS(ESI⁻): 257.

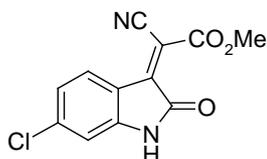
Intermedio 3: metilo (2Z)-ciano[2-oxo-5-(trifluorometoxi)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilidene]acetato. (cf. Esquemas 1, 2, compuesto VII)



5 Siguiendo el método general descrito para el Intermedio 1, a partir de 5-(trifluorometoxi)-isatina y cianoacetato de metilo, el compuesto del título fue aislado, después de la evaporación, como un sólido púrpura oscuro en rendimiento de 77%. Esto fue una mezcla de 7,5:1 de isómeros geométricos.

¹H NMR (400MHz, DMSO); 3,75 y 3,80 (2s, 3H), 6,82 y 6,88 (2d, 1H), 7,28 y 7,38 (2d, 1H), 7,58 y 8,12 (2s, 1H), 11,04 y 11,15 (2br s, 1H).

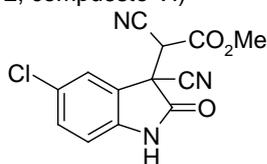
10 Intermedio 4: metilo (2Z)-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilidene)(ciano)-acetato. (cf. Esquemas 1, 2, compuesto VII)



15 Siguiendo el método general descrito para el Intermedio 1, a partir de 6-cloro isatina y cianoacetato de metilo, el compuesto del título fue aislado, después de la evaporación, como un sólido marrón oscuro en rendimiento del 84%. Esto fue una mezcla de 5,5:1 de isómeros geométricos (98 % pureza por HPLC).

¹H NMR (400MHz, DMSO); 3,76 y 3,82 (2s, 3H), 6,78 y 6,85 (2s, 1H), 7,00 y 7,10 (2d, 1H), 7,72 y 8,08 (2d, 1H), 11,00 y 11,14 (2br s, 1H), MS(ESI⁺): 263; MS(ESI⁻): 261.

20 Intermedio 5: Éster metilo de ácido (5-cloro-3-ciano-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-yl)-cianoacético. (cf. Esquemas 1, 2, compuesto VI)

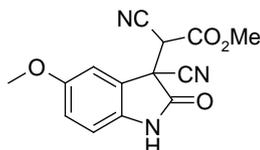


25 Se trató una suspensión agitada de éster metilo de ácido (5-cloro -2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilideno)-cianoacético crudo, Intermedio 1 (56,0 g, 0,21 mol) en metanol (750 ml), en porciones, con cianuro de potasio (13,8 g, 0,21 mol) seguido por agua (45 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas y la solución negra resultante se dejó reposar durante toda la noche. El solvente fue retirado al vacío, se agregó agua (500 ml) y la mezcla se acidificó por la adición de 2M ácido clorhídrico [PRECAUCIÓN: LOS RESTOS DE CIANURO PUEDEN ESTAR TODAVÍA PRESENTES!]. La mezcla se extrajo con dicloro metano (3x300 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2x300 ml) y se secaron (MgSO₄). El solvente fue retirado al vacío para dar el éster metilo de ácido

30 (5-cloro -3-ciano-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-cianoacético crudo como un sólido marrón pálido (53,3 g, 86%). Esto fue una mezcla de diastereómeros, que fue suficientemente pura por ¹H NMR para posterior reacción.

¹H NMR (400MHz, DMSO); 3,62 (s, 3H), 5,72 y 5,82 (2s, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,56 y 7,62 (2s, 1H), 11,60 y 11,64 (2s, 1H).

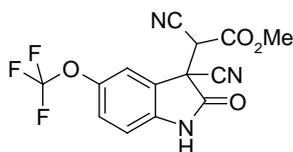
35 Intermedio 6: metilo ciano(3-ciano-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato (cf. Esquemas 1, 2, compuesto VI)



40 Siguiendo el método general descrito para el Intermedio 5, a partir de metilo (2Z)-ciano(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)acetato (Intermedio 2) y cianuro de potasio, el compuesto del título fue aislado, después de la evaporación, como un sólido marrón pálido en rendimiento del 90%. Esto fue una mezcla de diastereómeros.

¹H NMR (400MHz, DMSO); 3,75, 3,77, 3,80 y 3,82 (4s, 6H), 5,80 y 5,88 (2s, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,20 y 7,28 (2s, 1H), 11,42 (s, 1H).

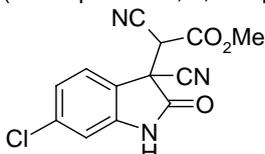
Intermedio 7: metil ciano[3-ciano-2-oxo-5-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato. (cf. Esquemas 1, 2, compuesto VI)



5 Siguiendo el método general descrito para el Intermedio 5, a partir de metilo (2Z)-ciano[2-oxo-5-(trifluorometoxi)-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno]acetato (Intermedio 3) y cianuro de potasio, el compuesto del título fue aislado, después de la evaporación, como un sólido marrón pálido en rendimiento de 90%. Esta fue una mezcla de diastereómeros.

¹H NMR (400MHz, DMSO); 3, 76 (s, 3H), 5, 88 y 5, 98 (2s, 1H), 7, 16 (m, 1H), 7, 48-7, 58 (m, 1H), 7, 68 y 7, 76 (2s, 1H), 11, 78 y 11, 82 (2s, 1H).

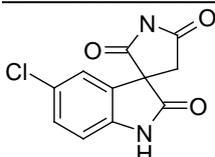
10 Intermedio 8: metil (6-cloro -3-ciano-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)(ciano)acetato
(cf. Esquemas 1, 2, compuesto VI)



15 Siguiendo el método general descrito para el Intermedio 5, a partir de metilo (2Z)-(6-cloro -2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)(ciano)acetato (Intermedio 4) y cianuro de potasio, el compuesto del título fue aislado, después de la evaporación, como un sólido marrón claro en rendimiento de 61%. Esto fue una mezcla de diastereómeros.

¹H NMR (400MHz, DMSO); 3,90 y 3,95 (2s, 3H), 6,00 y 6,05 (2s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,38-7,48 (m, 1H), 7,70 y 7,80 (2d, 1H), 11,90 (s, 1H).

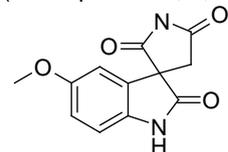
Intermedio 9: 5-Cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona, (cf. Esquemas 1, 2, 3, 4, compuesto V)



20 Una solución agitada de éster metilo de ácido (5-cloro -3-ciano-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-y)-cianoacético crudo, Intermedio 5 (53,3 g, 0,18 mol) en metanol (450 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua y se saturó con gas de cloruro de hidrógeno, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante toda la noche y después se calentó en forma cuidadosa bajo reflujo durante 5 horas para dar una suspensión amarilla. El solvente fue retirado al vacío para dar un residuo semi-sólido, que se mezcló con ácido acético glacial (373 ml) y se calentó bajo reflujo, con agitación, durante 16 horas. Después de enfriar en un baño de hielo-agua, el crudo 5-cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona se retiró por filtración, se lavó con ácido acético glacial frío (100 ml) seguido por agua (100 ml) y luego dietilo éter (100 ml) y se secó al vacío para dar un sólido blancuzco. Se obtuvo un segundo cultivo retirando el solvente al vacío a partir de los filtrados de ácido acético combinados y repitiendo el procedimiento de purificación para dar un total de 30,5 g (66%). Suficientemente puro mediante ¹H NMR para posterior reacción.

¹H NMR (400MHz, DMSO); 3,00 (d, 1H), 3,20 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,35 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 11,00 (br s, 1H), 11,84 (br s, 1H), MS (ESI): 249

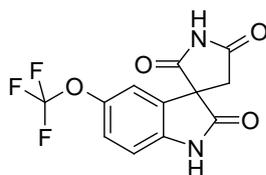
30 Intermedio 10: 5-metoxi-2'H,5'H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'(1H)-triona
(cf. Esquemas 1, 2, 3, 4, compuesto V)



35 Siguiendo el método general descrito para el Intermedio 9, a partir de metilo ciano(3-ciano-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato (Intermedio 6) y en presencia de cloruro de hidrógeno en metanol, el compuesto del título fue aislado, después de la evaporación, como un sólido marrón pálido en rendimiento de 46% (100 % pureza por HPLC).

40 ¹H NMR (400MHz, DMSO); 2,86 (d, 1H), 3,05 (d, 1H), 3,62 (s, 3H), 6,74 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,67 (br s, 1H). MS (ESI): 245.

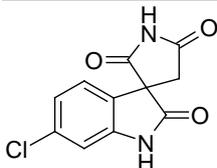
Intermedio 11: 5-(trifluorometoxi)-2'H,5'H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'(1H)-triona, (cf. Esquemas 1, 2, 3, 4, compuesto V)



5 Siguiendo el método general descrito para el Intermedio 9, a partir de metilo ciano[3-ciano-2-oxo-5-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetato (Intermedio 7) y en presencia de cloruro de hidrógeno en metanol, el compuesto del título fue aislado, después de la evaporación, como un sólido blancuzco en rendimiento de 30% (99 % pureza por HPLC).

¹H NMR (400MHz, DMSO); 3,00 (d, 1H), 3,20 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 11,05 (br s, 1H), 11,60 (br s, 1H). MS (ESI⁻): 299.

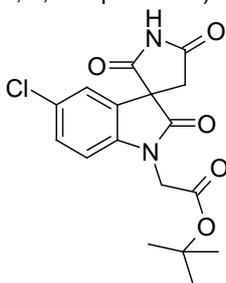
Intermedio 12: 2-cloro -N-(3-cloro pirazin-2-il)benzenesulfonamida. (cf. Esquemas 1, 2, 3, 4, compuesto V)



10 Siguiendo el método general descrito para el Intermedio 9, a partir de metilo (6-cloro -3-ciano-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)(ciano)acetato (Intermedio 8) y en presencia de cloruro de hidrógeno en metanol, el compuesto del título fue aislado, después de la evaporación, como un sólido blancuzco en rendimiento del 22% (80 % pureza por HPLC).

15 ¹H NMR (400MHz, DMSO); 3,18 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 11,16 (br s, 1H), 12,00 (br s, 1H), MS (ESI⁻): 249.

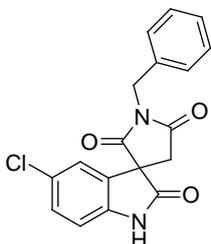
Intermedio 13: Ester ter-butilo de ácido (5-Cloro -2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1-il)acético. (cf. Esquemas 1, 3, compuesto IV)



20 Una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 1,68 g, 42 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (140 ml) se trató con 5-cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona crudo , Intermedio 9 (5,0 g, 19,96 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 minutos, la solución color anaranjado oscuro se enfrió en baño de hielo y se trató, más de 30 min, con una solución de t-butil bromoacetato (3,24 g, 2,26 ml, 18,96 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (46 ml). La mezcla amarilla oscura resultante permitió llevar a la temperatura ambiente y agitar durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). Los extractos combinados fueron secados (MgSO₄) y el solvente se retiró para dar el éster tert-butil de ácido (5-Cloro -2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1-il) crudo, que fue purificado por cromatografía flash (sílice) en elución con éter de petróleo (40-60) que contenía una cantidad creciente (0 a 80%) de acetato de etilo. Esto dio 4,76 g (95%) de un sólido amarillo.

30 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, TMS); 1,50 (s, 9H), 3,03 (d, 1H), 3,38 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,35 (m, 1H), 8,32 (br s, 1H), MS (ESI⁻): 363.

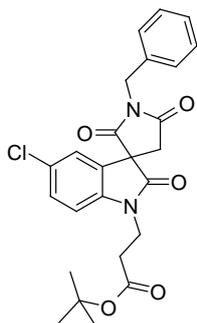
Intermedio 14: 1'-Bencil-5-cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (cf. Esquemas 1, 4, 5, compuesto III)



Una solución agitada de 5-cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona crudo, Intermedio 9 (800 mg, 3,19 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhídrida (6 ml) se trató con *tert*-butóxido de potasio (377 mg, 3,19 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 min, se agregó bromuro de bencilo (0,38 ml, 3,19 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y se dejó descansar durante toda la noche. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se retiró al vacío para dar 1'-bencil-5-cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona crudo que se purificó por cromatografía flash (sílice) en elución con éter de petróleo (40-60) que contenía una creciente cantidad (0 a 75%) de acetato de etilo. Esto dio 789 mg (73%) de un sólido amarillo.

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$, TMS); 2,97 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 4,78 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,25-7,48 (m, 6H), 8,06 (br s, 1H), MS (ESI): 339.

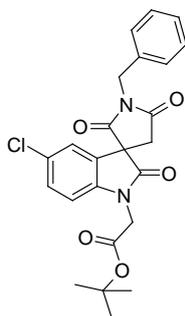
Intermedio 15: Éster *tert*-butilo de ácido 3-(1'-Bencil-5-cloro -2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1-il)-propiónico (cf. Esquema 5, compuesto II)



Una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite, 7 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofuran anhídrido (2 ml) se trató con 1'-bencil-5-cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona, Intermedio 14 (50 mg, 0,15 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregó acrilato *tert*-butilo (0,03 ml, 0,19 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x15 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se retiró al vacío para dar éster *tert*-butilo de ácido 3-(1'-Bencil-5-cloro -2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1-il)-propiónico crudo. Esto fue purificado por cromatografía flash (sílice) en elución con éter de petróleo (40-60) que contenía una creciente cantidad (0 a 50%) de acetato de etilo para dar un sólido blanco (37 mg, 54%). Esto fue suficientemente puro por 1H NMR para llevar a cabo el paso final de hidrólisis..

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$, TMS); 1,41 (s, 9H), 2,63 (t, 2H), 2,93 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,98 (t, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,96 (m, 2H), 7,29-7,37 (m, 6H).

Intermedio 16: Éster *tert*-butil de ácido (1'-Bencil-5-cloro -2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1-il)-acético (cf. Esquemas 1, 3, 4, compuesto II)



Ruta A:

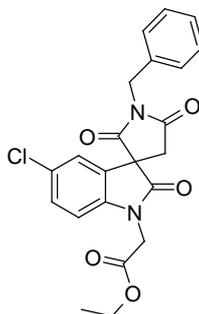
Una solución agitada de éster *tert*-butilo de ácido (5-Cloro -2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1-il)acético, Intermedio 13 (100 mg, 0,27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhídrida (2,5 ml) se trató con carbonato de potasio (114 mg, 0,82 mmol) seguido por bromuro de bencilo (56 mg, 0,04 ml, 0,33 mmol) y se calentó durante 18 horas a 50°C. Se agregó agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se retiró al vacío para dar el crudo éster *tert*-butilo de ácido (1'-Bencil-5-cloro -2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1-il)-acético. Esto fue purificado por cromatografía flash (sílice) en elución con éter de petróleo (40-60) que contenía una creciente cantidad (0 a 50%) de acetato de etilo para dar un sólido blanco (104 mg, 83%). Esto fue suficientemente puro por 1H NMR para realizar el paso de hidrólisis final.

Ruta B:

Una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite [116 mg, 2,9 mmol]) en tetrahidrofuran anhidro (30 ml) se trató con 1'-bencil-5-cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona, Intermedio 14 (900 mg, 2,64 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la solución limpia se trató con *tert*-butil bromoacetato (0,51 ml, 3,44 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 3 horas y se dejó reposar durante toda la noche. Se agregó agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x100). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y el solvente se retiró al vacío para dar el éster *tert*-butil de ácido (1'-bencil-5-cloro -2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1-il)-acético crudo. Esto se purificó por cromatografía flash (sílice) en elución con éter de petróleo (40-60) que contenía una creciente cantidad (0 a 50%) de acetato de etilo para dar un sólido blanco (1,088 g, 91%).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃, TMS); 1,44 (s, 9H), 2,97 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,76 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,30-7,37 (m, 6H). MS (ESI⁺):399 (pérdida de ^tBu).

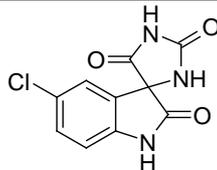
Intermedio 17: Éster etilo de ácido (1'-Bencil-5-cloro -2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1-il)-acético. (cf. Esquemas 1, 3, 4, compuesto II)



Una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% dispersión en aceite [39 mg, 0,969 mmol]) en tetrahidrofuran anhidro (10 ml) se trató con 1'-bencil-5-cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona, Intermedio 14 (300 mg, 0,88 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la solución clara se trató con bromoacetato de etilo (0,13 ml, 1,16 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 3 horas y después se dejó reposar durante toda la noche. Se agregó agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y el solvente se retiró al vacío para dar el éster de etilo de ácido (1'-bencil-5-cloro -2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1-il)-acético crudo. La purificación por cromatografía flash (sílice) con éter de petróleo (40-60) que contenía una mayor cantidad (0 a 50%) de acetato de etilo, seguido por trituración con éter di-isopropilo produjo un sólido blanco (264 mg, 70%), m.p. 143-144°C.

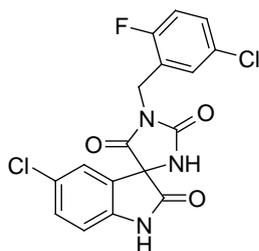
¹H NMR (400MHz; CDCl₃; Me₄Si): 1,27 (t, 3H), 2,99 (d, 1H), 3,36 (d, 1H), 4,22 (q, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,76 (s, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,32 (m, 6H).

Intermedio 18: 5'-cloro -2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona. (cf. Esquema 7a, compuesto IX)



Una mezcla de 5-cloro isatina (5,00 g; 27,54 mmol), carbonato de amonio (21,14 g; 0,22 mol), y cianuro de potasio (2,37 g; 36,35 mmol) en EtOH (130 ml) y agua (70 ml) se calentó bajo reflujo suave durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua (400ml) y se acidificó con AcOH hasta un pH de 5. Después de retirar los solventes orgánicos al vacío, un sólido fue precipitado y filtrado y se secó para dar el compuesto del título con 58% de rendimiento (94% pureza HPLC 94%). MS(ESI⁻): 250,0

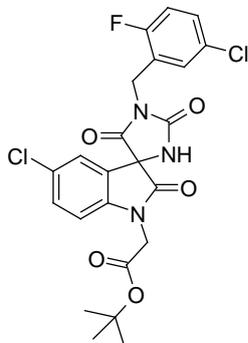
Intermedio 19: 5'-cloro -1-(5-cloro -2-fluorobencil)-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona. (cf. Esquema 7a, compuesto X)



Una solución enfriada en hielo de 5'-cloro -2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona, Intermedio 18 (500,00 mg; 1,99 mmol) en DMF (10 ml) se trató con carbonato de potasio (274,62 mg; 1,99 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se trató con bromuro de 5-cloro -2-fluorobencilo (444,05 mg; 1,99 mmol). Después

de 1,5 h., se agregó acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y el solvente se retiró al vacío para dar el producto crudo como un sólido rojo, que se purificó por cromatografía (sílice) en elución con ciclohexano, que contenía mayores cantidades de acetato de etilo (20 a 50%) para dar el compuesto del título en rendimiento de 26% (94% pureza HPLC). MS(ESI^+): 394,1; MS(ESI^-): 392,0

5 Intermedio 20: tert-butil [5'-cloro -1-(5-cloro -2-fluorobencil)-2,2',5-trioxoespiro-[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acetato, (cf. Esquemas 7a y 7b, compuesto XI)



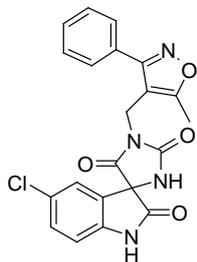
Método A:

10 Una solución helada de 5'-cloro-1-(5-cloro-2-fluorobencil)-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona, intermediario 19 (1,100 g; 2,79 mmol) en DMF (10 mL) se trató con hidruro de sodio (123,89 mg; 3,10 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se agregó tert-butil bromoacetato (2,11 mL; 2,79 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se quitó el solvente in vacuo para suministrar el producto crudo como un sólido rojo, el cual fue purificado mediante cromatografía (sílice) eluyendo con ciclohexano conteniendo cantidades aumentadas del acetato de etilo (20 al 50 por ciento) para suministrar el compuesto del título con un 12 por ciento de rendimiento (HPLC pureza 98,8 por ciento). MS(ESI^+): 510,2

20 Método B:

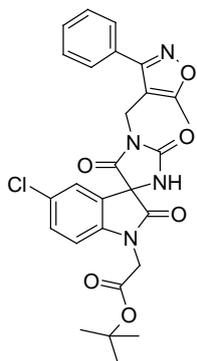
A una solución de tert-butil (5'-cloro-2,2',5-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato, se le agregó intermediario 54, (7,90 g, 21,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 mL) carbonato de potasio (3,58 g, 25,91 mmol) en porciones a 0-5 °C. El agitado se continuó a 0-5 °C durante 45 minutos y 90 minutos adicionales a temperatura ambiente. La suspensión se trató con 5-cloro-2-fluorobromuro de bencilo y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. El sólido se filtró, el filtrado fue particionado entre agua (400 mL) y tert-butil metil éter (200 mL) y el producto se extrajo con tert-butil metil éter (3 x 150 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (400 mL) y se secó (MgSO_4) para suministrar un residuo rosado. La recrystalización desde tolueno suministró el compuesto del título (6,47 g, 59 por ciento) como un sólido ligeramente rosado (HPLC pureza: 96 por ciento).

30 Intermediario 21: 5'-cloro-1-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona, (cf. Esquema 7a, compuesto X)



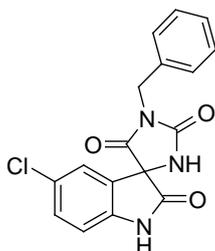
35 Siguiendo el método general tal como fue delineado para el Intermediario 19, comenzando desde 5'-cloro-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona (intermediario 18) y 4-(bromometil)-5-metil-3-fenilisoxazola, el compuesto del título se aisló después de la purificación mediante cromatografía (sílice) eluyendo con ciclohexano conteniendo cantidades aumentadas de acetato de etilo (20 al 50 por ciento), como un sólido blanco con un 27 por ciento de rendimiento. MS(ESI^+): 423,2; MS(ESI^-): 423,1

40 Intermediario 22: tert-butil [5'-cloro-1-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acetato, (cf. Esquemas 7a y 7b, compuesto XI)



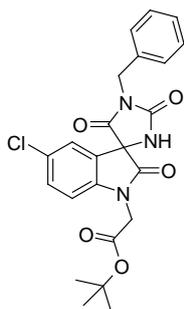
- 5 Siguiendo el método general tal como fue delineado para el Intermediario 20 (método A), comenzando desde 5'-cloro-1-[(5-metil-3-fenilisoazol-4-il)metil]-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-inindol]-2,2',5(1'H)-triona (intermediario 21) y tert-butil bromoacetato, el compuesto del título se aisló después de la purificación mediante cromatografía (sílice) eluyendo con ciclohexano conteniendo cantidades aumentadas de acetato de etilo (10 al 30 por ciento), como un sólido blanco con un 37 por ciento de rendimiento (HPLC pureza 91 por ciento). MS(ESI⁺): 537,3; MS(ESI⁻): 535,6

- 10 Intermediario 23: (1-bencil-5'-cloro)-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-inindol]-2,2',5(1'H)-triona, (cf. Esquema 7a, compuesto X)



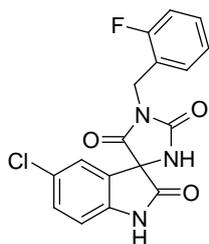
- 15 Siguiendo el método general tal como fue delineado para el Intermediario 19, comenzando desde 5'-cloro-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-inindol]-2,2',5(1'H)-triona (Intermediario 18) y bromuro de bencilo, el compuesto del título fue aislado después de la trituración con dietil éter, como un sólido beige con un 45 por ciento de rendimiento. MS(ESI⁺): 340

- Intermediario 24: tert-butil [1-bencil-5'-cloro)-2,2',5-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acetato, (cf. Esquemas 7a y 7b, compuesto XI)



- 20 Siguiendo el método general tal como fue delineado para el Intermediario 20 (método A), comenzando desde (1-bencil-5'-cloro)-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-inindol]-2,2',5(1'H)-triona (Intermediario 23) y tert-Butil bromoacetato, el compuesto del título se aisló después de la purificación mediante cromatografía (sílice) eluyendo con a 1:1 mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo, como un aceite incoloro con un 38 por ciento de rendimiento. MS(ESI⁺): 454

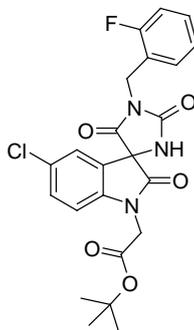
- 25 Intermediario 25: 5'-cloro-1-(2-fluorobencil)-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-inindol]-2,2',5(1'H)-triona, (cf. Esquema 7a, compuesto X)



5 Siguiendo el método general tal como fue delineado para el Intermediario 19, comenzando desde 5'-cloro-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona (Intermediario 18) y 2-fluorobromuro de bencilo, el compuesto del título se aisló después de la purificación mediante cromatografía (sílice) eluyendo con éter de petróleo conteniendo cantidades aumentadas de acetato de etilo (50 al 65 por ciento), como un sólido blanco en 41 por ciento de rendimiento.

MS(ESI⁺): 358

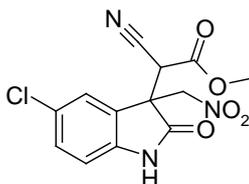
10 Intermediario 26: tert-butil [5'-cloro-1-(2-fluorobencil)-2,2',5-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acetato, (cf. Esquemas 7a y 7b, compuesto XI)



15 Siguiendo el método general tal como fue delineado para el Intermediario 20 (método A), comenzando desde (1-bencil-5'-cloro)-2H,5H-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-2,2',5(1'H)-triona (Intermediario 25) y tert-butil bromoacetato, el compuesto del título se aisló después de la purificación mediante cromatografía (sílice) eluyendo con éter de petróleo conteniendo cantidades aumentadas de acetato de etilo (20 al 50 por ciento), como un sólido blanco con un 52 por ciento de rendimiento.

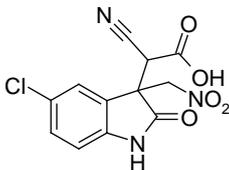
MS(ESI⁺): 454

20 Intermediario 27: metil [5-cloro-3-(nitrometil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il](ciano)acetato, (cf. Esquema 8, compuesto XII)



25 Una suspensión de metil (2Z)-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno)(ciano)acetato, Intermediario 1 (10,000 g; 38,1 mmol) en nitrometano seco (61 ml; 1,14 mol) se trató con piperidina (189 μ l; 1,90 mmol). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y filtrado a través de sílice. La evaporación del solvente suministró metil [5-cloro-3-(nitrometil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il](ciano)acetato como un aceite (9,1 g, 73,8 por ciento). Esta fue una mezcla de diastereómeros que suficientemente pura para la reacción subsiguiente (HPLC pureza 97 por ciento). MS(ESI⁺): 324,2; MS(ESI⁻): 322,2

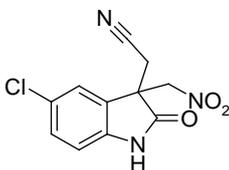
30 Intermediario 28: ácido [5-cloro-3-(nitrometil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il](ciano)acético, (cf. Esquema 8, compuesto XIII)



A una solución de metil [5-cloro-3-(nitrometil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il](ciano)acetato, Intermediario 27 (5,00 g; 15,45 mmol) en MeOH (150 ml) se agregó una solución de hidróxido de potasio en agua (9,27 ml; 5,00 M; 46,34 mmol). Después de agitar durante 2,5 h el solvente fue evaporado. El residuo se colocó con acetato de etilo y la

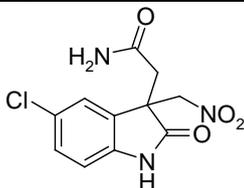
fase orgánica se extrajo con 1N HCl, se secó (MgSO_4) y se quitó el solvente in vacuo para suministrar el crudo ácido [5-cloro-3-(nitrometil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il](ciano)acético (4,89 g, cant.). Esta fue una mezcla de diastereómeros, la cual fue lo suficientemente pura para la subsiguiente reacción (HPLC pureza 93 por ciento).

- 5 Intermediario 29: [5-cloro-3-(nitrometil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetónitrilo
(cf. Esquema 8, compuesto XIV)



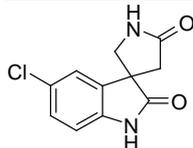
- 10 Una solución de ácido [5-cloro-3-(nitrometil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il](ciano)acético, Intermediario 28 (2,00 g; 6,46 mmol) en anhídrido DMF (15 ml) se calentó a 160 °C durante 1 hora. Después de la evaporación del solvente, el residuo se colocó en acetato de etilo, extraído con salmuera, se secó (MgSO_4) y se quitó el solvente in vacuo para suministrar el crudo [5-cloro-3-(nitrometil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetónitrilo (1,74 g, cant. HPLC pureza 93 por ciento).
MS(ESI^+): 264,1

- 15 Intermediario 30: 2-[5-cloro-3-(nitrometil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, (cf. Esquema 8, compuesto XV)



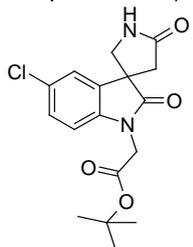
- 20 Una solución de [5-cloro-3-(nitrometil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetónitrilo, Intermediario 29 (775 mg; 2,92 mmol) en THF (6 ml) y agua (2 ml) se trató con acetamida (775 mg; 13,13 mmol) y cloruro de paladio(II) (51,7 mg; 0,29 mmol) y se agitó durante toda la noche. Se agregó acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró in vacuo para suministrar el compuesto del título (740 mg) el cual fue utilizado como tal para el siguiente paso (HPLC pureza 93 por ciento). MS(ESI^+): 284,1;
MS(ESI^-): 282,1

Intermediario 31: 5-cloro-5'H-espiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-2,5'(1H)-diona, (cf. Esquema 8, compuesto XVI)



- 25 Se agregó a una suspensión helada de 2-[5-cloro-3-(nitrometil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetamida, en porciones durante 5 minutos, el Intermediario 30 (1,10 g; 3,88 mmol) en AcOH (25 ml) zinc (2,5 g; 39 mmol) [CUIDADO: REACCIÓN EXOTÉRMICA]. Después de 5 minutos de agitación se eliminó el baño helado y la mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 2 h. El solvente se eliminó in vacuo, el residuo fue purificado mediante cromatografía por destello usando DCM conteniendo cantidades aumentadas de MeOH (3 por ciento al 20 por ciento) para suministrar el compuesto del título (420 mg, 45,8 por ciento) el cual fue utilizado como tal para el siguiente paso (HPLC pureza 77 por ciento).
MS(ESI^+): 237,1; MS(ESI^-): 235,1

- 35 Intermediario 32: tert-butil (5-cloro-2,5'-dioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)acetato, (cf. Esquema 8, compuesto XVII)

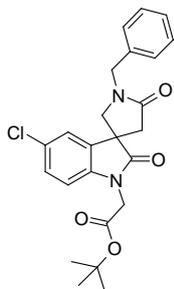


- 40 A una solución de 5-cloro-5'H-espiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-2,5'(1H)-diona, Intermediario 31 (230 mg; 0,97 mmol) en DMF seco (10 ml) se le agregó tert-butoxido de potasio (109 mg; 0,97 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a TA durante 30 min, luego se enfrió a 0°C y se agregó tert-butil bromoacetato (190 mg; 0,97 mmol) disuelta en 3 mL de DMF seco. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado

in vacuo y el residuo se re-disolvió en acetato de etilo (20mL), se lavó con agua, se secó sobre ($MgSO_4$) y se quitó el solvente in vacuo. El residuo fue purificado mediante cromatografía por destello (sílice) usando ciclohexano conteniendo cantidades aumentadas de acetato de etilo (50 por ciento al 100 por ciento) para suministrar el compuesto del título (341 mg, 52,4 por ciento, HPLC pureza 100 por ciento).

5 MS(ESI^+): 351,1; MS(ESI^-): 349,2

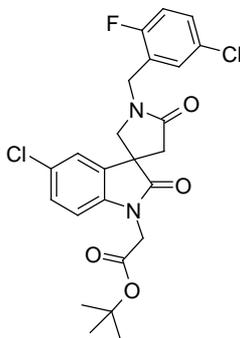
Intermediario 33: tert-butil [1'-bencil-5-cloro-2,5'-dioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acetato, (cf. Esquema 8, compuesto XVIII)



10 A una solución de tert-butil (5-cloro-2,5'-dioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)acetato, se agregó el Intermediario 32 (175,00 mg; 0,50 mmol) en THF seco (5 mL), hidruro de sodio (24 mg; 0,60 mmol) . La mezcla de la reacción se agitó 15 minutos luego se agregó el bromuro de bencilo (71,10 μ l; 0,60 mmol). Después de agitar durante 10 min., el solvente fue evaporado y el residuo redisoluto en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre ($MgSO_4$), y se eliminó in vacuo para suministrar un residuo el cual fue purificado mediante cromatografía (sílice)

15 eluyendo con ciclohexano conteniendo cantidades aumentadas de acetato de etilo (20 al 50 por ciento) para suministrar el compuesto del título (220 g, 52,1 por ciento, HPLC pureza 96,7 por ciento). MS(ESI^+): 441,4; MS(ESI^-): 439,2

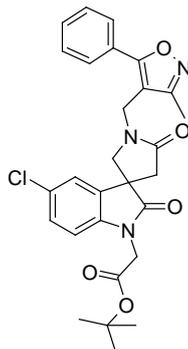
20 Intermediario 34: tert-butil [5-cloro-1'-(5-cloro-2-fluorobencil)-2,5'-dioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acetato, (cf. Esquema 8, compuesto XVIII)



25 Siguiendo el método general tal como fue delineado para el Intermediario 33, comenzando desde tert-butil [5-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,5'-dioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acetato (Intermediario 32) y 5-cloro-2-fluorobromuro de bencilo, el compuesto del título se aisló después de la purificación mediante cromatografía (sílice) eluyendo con ciclohexano conteniendo cantidades aumentadas de acetato de etilo (5 al 40 por ciento), como un sólido blanco con un 72,7 por ciento de rendimiento (HPLC pureza 94 por ciento).

MS(ESI^+): 493,4; MS(ESI^-): 491,0

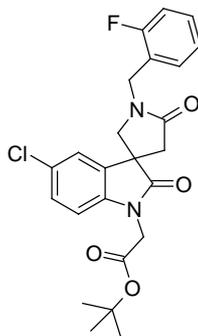
30 Intermediario 35: tert-butil [5-cloro-1'-[(3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,5'-dioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acetato, (cf. Esquema 8, compuesto XVIII)



Siguiendo el método general tal como fue delineado para el Intermediario 33, comenzando desde tert-butil (5-cloro-2,5'-dioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)acetato (Intermediario 32) y 4-(bromometil)-3-metil-5-fenilisoxazola, el compuesto del título se aisló después de la purificación mediante cromatografía (sílice) eluyendo con ciclohexano conteniendo cantidades aumentadas de acetato de etilo (10 al 50 por ciento), como un sólido blanco con un 53 por ciento de rendimiento (HPLC pureza 89 por ciento).

MS(ESI⁺): 522,4; MS(ESI⁻):520,1

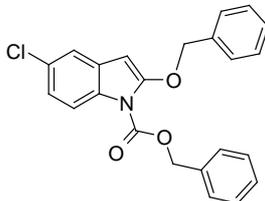
Intermediario 36: tert-butil [5-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,5'-dioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acetato, (cf. Esquema 8, compuesto XVIII)



Siguiendo el método general tal como fue delineado para el Intermediario 33, comenzando desde tert-butil [5-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,5'-dioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acetato (Intermediario 32) y 2-fluorobromuro de bencilo, el compuesto del título se aisló después de la purificación mediante cromatografía (sílice) eluyendo con ciclohexano conteniendo cantidades aumentadas de acetato de etilo (20 al 50 por ciento), como un sólido blanco en 54 por ciento de rendimiento (HPLC pureza 90 por ciento).

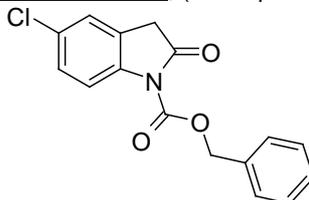
MS(ESI⁺): 459,3; MS(ESI⁻): 457,2

Intermediario 37: bencil 2-[[benciloxi]carbonil]oxi-5-cloro-1H-inindol-1-carboxilato (cf. Esquema 9, compuesto XX)



A una solución helada de 5-clorooxinindol (16,75 g; 100 mmol) y trietilamina (30,50 ml; 220 mmol) en THF (360 ml) se le agregó mediante goteo bencil cloroformato (37,9 ml; 240 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, se agregó agua y la fase orgánica fue separada, se lavó otra vez con salmuera, se secó sobre (MgSO₄) y fue eliminada in vacuo para suministrar un residuo sólido el que fue purificado por recristalización (acetato de etilo), para suministrar el compuesto del título con un 61 por ciento de rendimiento (HPLC pureza 89 por ciento).

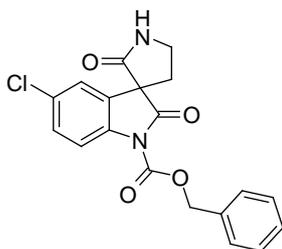
Intermediario 38: bencil 5-cloro-2-oxoindolina-1-carboxilato, (cf. Esquema 9, compuesto XXI)



Se trató bencil 2-[[benciloxi]carbonil]oxi-5-cloro-1H-inindol-1-carboxilato, Intermediario 37 (5,00 g; 11,47 mmol) con una solución de amonio en dioxano (25,2 ml; 0,50 M; 12,6 mmol) y se agitó durante toda la noche. Se agregó salmuera y la mezcla fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y fue eliminada in vacuo, para suministrar un residuo sólido el que fue purificado por recristalización (acetato de etilo), para suministrar el compuesto del título con un 59 por ciento de rendimiento (HPLC pureza 88 por ciento).

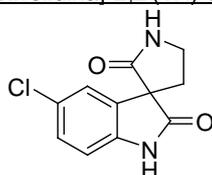
MS(ESI⁺): 302,1; MS(ESI⁻): 300,1

Intermediario 39: bencil 5-cloro-2,2'-dioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-1(2H)-carboxilato, (cf. Esquema 9, compuesto XXII)



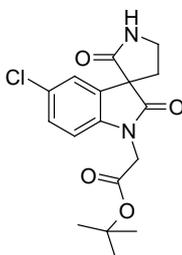
- Una solución de bencil 5-cloro-2-oxoindolina-1-carboxilato, Intermediario 38 (2,00 g; 6,63 mmol) en DMF seco (30,00 ml) se trató con hidruro de sodio pract. (265,12 mg; 6,63 mmol). Después de 10 min se agregó, 2-bromoetil isocianato (599 μ l; 6,63 mmol). Después de 10 minutos adicionales, se agregó acetato de etilo y se lavó con agua.
- 5 La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se quitó el solvente in vacuo, para suministrar un residuo sólido el que fue purificado por recristalización (acetato de etilo), para suministrar el compuesto del título con un 57 por ciento de rendimiento (HPLC pureza 92 por ciento). MS(ESI^+): 371,1; MS(ESI^-): 369,1

Intermediario 40: 5-cloro-2'H-espiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-2,2'(1H)-diona, (cf. Esquema 9, compuesto XXIII)



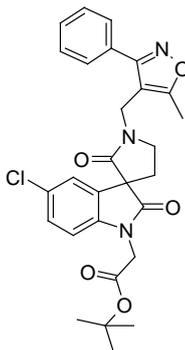
- 10 Una solución de bencil 5-cloro-2,2'-dioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-1(2H)-carboxilato, Intermediario 39 (1,000 g; 2,70 mmol) en DMF (50 ml) se trató con óxido de platino (200 mg; 0,88 mmol). La mezcla fue colocada en un recipiente de hidrogenación bajo 20 atm. de hidrógeno. Después de agitar durante toda la noche, una cantidad adicional de dióxido de platino (2,50 g) se agregó y la hidrogenación continuó a 20 atm. de H_2 durante toda la noche. La mezcla de la reacción se filtró en un filtro de papel, luego el solvente se eliminó in vacuo para suministrar el compuesto del título con un 96 por ciento de rendimiento (HPLC pureza 85 por ciento).
- 15 MS(ESI^+): 237,0; MS(ESI^-): 235,0

Intermediario 41: tert-butil (5-cloro-2,2'-dioxoespiro [inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)acetato, (cf. Esquema 9, compuesto XXIV)



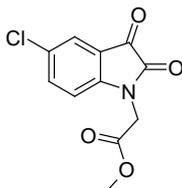
- 20 Una solución de 5-cloro-5'H-espiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-2,5'(1H)-diona, Intermediario 40 (600,00 mg; 2,16 mmol) en 30 mL de DMF seco se trató con tert-butoxido de potasio (241,82 mg; 2,16 mmol; 1,00 eq.). Después de 10 min. la mezcla de la reacción se trató con una solución de tert-butil bromoacetato (420,35 mg; 2,16 mmol) en 6 mL de DMF seco. Después de 4 horas, el solvente fue evaporado y el residuo disuelto en acetato de etilo. Después de
- 25 adicionar agua, se precipitó un sólido y se filtró para suministrar el compuesto del título como un sólido gris con un 30 por ciento de rendimiento (HPLC pureza 89 por ciento) MS(ESI^+): 351,2; MS(ESI^-): 348,9

- 30 Intermediario 42: tert-butil [5-cloro-1'-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2'-dioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acetato, (cf. Esquema 9, compuesto XXV)



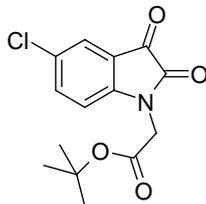
Una suspensión de tert-butil (5-cloro-2,5'-dioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)acetato, Intermediario 41 (100 mg; 0,29 mmol), en DMF seco, (5 ml) se trató con hidruro de sodio pract. (14,8 mg; 0,37 mmol). Después de agitar durante 20 minutos, se agregó 4-(bromometil)-5-metil-3-fenilisoxazola (86,24 mg; 0,34 mmol). Luego de agitar durante 1 hora, el solvente fue evaporado para suministrar un residuo, el cual fue disuelto en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y fue eliminada in vacuo, para suministrar un residuo sólido el que fue purificado mediante cromatografía (sílice), eluyendo con ciclohexano conteniendo cantidades aumentadas de acetato de etilo (30 al 50 por ciento), para suministrar el compuesto del título en 58 por ciento de rendimiento (HPLC pureza 99 por ciento). MS(ESI⁺): 522,4; MS(ESI⁻): 520,2

10 Intermediario 43: Metil (5-cloro-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato
(cf. Esquema 1b, compuesto VIIIb)



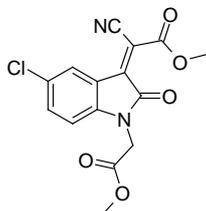
15 A una solución de 5-cloroisatin, compuesto VIII, (10,0 g, 55,07 mmol) en anhidro N,N-dimetilformamida (100 ml), se agregó carbonato de potasio (9,87 g, 71,59 mmol) en forma de porción a 0-5° C. Después de agitar a 0-5° C por 10 minutos adicionales y a temperatura ambiente durante una adicional hora metil bromoacetato (8,25 ml, 60,58 mmol) se agregó mediante goteo a tal tasa que la temperatura interna no excediera de 35° C. La suspensión resultante naranja se permitió que se agitara a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua (350 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó bajo presión reducida para suministrar el compuesto del título (10,83 g, 76 por ciento) como un sólido naranja (HPLC pureza 98 por ciento). MS(ESI⁺): 254,1; MS(ESI⁻): 252,1

20 Intermediario 44: tert-butil (5-cloro-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato
(cf. Esquema 7b, compuesto VIIIb)



25 De acuerdo con el procedimiento general tal como fue delineado precedentemente mediante la síntesis del Intermediario 43, se hizo reaccionar f 5-cloroisatin, compuesto VIII, (10,0 g, 55,07 mmol) con carbonato de potasio (9,89 g, 5,03 mmol) y tert-butil bromoacetato (8,95 ml, 60,58 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) para suministrar el compuesto del título (12,14 g, 75 por ciento) como un sólido naranja (HPLC pureza: 99 por ciento) después de la precipitación desde el agua. MS(ESI⁺): 294,2

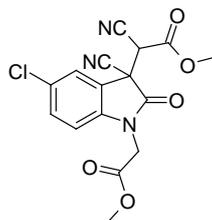
30 Intermediario 45: Metil (2Z)-[5-cloro-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilidenol(ciano)acetato, (cf. Esquema 1b, compuesto VIIb)



35 A una suspensión de metil (5-cloro-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato, Intermediario 43, se agregó (10,17 g, 40,10 mmol) en metanol (200 ml) metil cianoacetato (3,55 ml, 40,10 mmol) y piperidina (0,40 ml, 4,01 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión final resultante continuamente a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado se filtró, se lavó con metanol (3 x 20 ml) y se secó in vacuo para rendir el compuesto del título (11,62 g, 80 por ciento) como un sólido púrpura (HPLC pureza: 92 por ciento). MS(ESI⁺): 335,2; MS(ESI⁻): 333,2

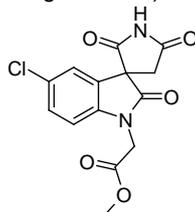
40

Intermediario 46: Metil [5-cloro-3-ciano-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il](ciano)acetato, (cf. Esquema 1b, compuesto VIb)



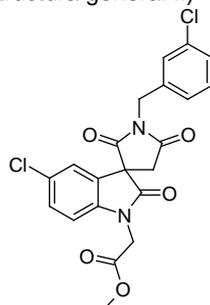
- 5 Una solución de carbonato de potasio (1,39 g, 10,03 mmol) en agua (8,2 ml) se trató con cianohidrina acetona (4,0 ml, 43,5 mmol) a temperatura ambiente y se agitó continuamente durante 15 min. Una suspensión fina de metil (2Z)-[5-cloro-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-oxo-1,2-dihidro-3H-indol-3-ilideno] (ciano)acetato, Intermediario 45, (11,19 g, 33,43 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se agregó mediante goteo y el la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. El sólido se filtró, el residuo se lavó con tetrahidrofurano (3 x 40 ml) y el recolectado filtrado se evaporó hasta secar. El sólido fue disuelto en diclorometano (250 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 100 ml), agua (100 ml) y se secó (MgSO₄) para obtener el compuesto del título (10,82 g, 89 por ciento) como un rojo amarillado sólido (HPLC pureza: 91 por ciento). MS(ESI⁺): 362,2; MS(ESI⁻): 360,2

15 Intermediario 47: Metil (5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)acetato (cf. Esquemas 1a,1b, 3, compuesto de la estructura general IV)



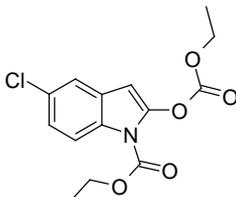
- 20 Una suspensión de metil [5-cloro-3-ciano-1-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il](ciano)acetato, Intermediario 46, (10,56 g, 29,19 mmol) en metanol seco (190 ml) fue purgada con cloruro de hidrógeno a -78 °C durante 45 minutos. La suspensión se permitió que se calentara a temperatura ambiente y se calentó posteriormente hasta reflujo durante 4 horas. El solvente se eliminó in vacuo, el sólido restante se suspendió en ácido acético glacial (300 ml) y se calentó a reflujo durante 5 horas. La evaporación bajo presión reducida suministró un aceite rojo amarillado, el cual fue redisolto en acetato de etilo (300 ml). La solución se lavó con agua (2 x 200 ml), los lavados acuosos se extrajeron nuevamente con acetato de etilo (200 ml) y los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) para suministrar el compuesto del título (10,87 g, quant.) como una espuma solidificada (HPLC pureza: 91 por ciento). MS(ESI⁺): 323,2; MS(ESI⁻): 321,1

Intermediario 48: Metil [5-cloro-1'-(3-clorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)acetato, (cf. Esquemas 1a, 1b, 1c, 3, 4, compuesto de la estructura general II)



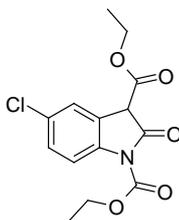
- 30 Siguiendo el procedimiento general (Ruta A) tal como fue delineado precedentemente mediante la síntesis del Intermediario 16, se hizo reaccionar el metil (5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il) acetato, Intermediario 47, (2,94 g, 9,11 mmol) con tert-butoxido de potasio (1,07 g, 9,57 mmol) y 3-clorobromuro de bencilo (1,25 ml, 9,57 mmol) en anhídrido N,N-dimetilformamida (90 ml) a temperatura ambiente durante dos horas para suministrar el compuesto del título (2,10 g, 52 por ciento) como un polvo ligeramente rosado después de la trituración desde el dietil éter/tetrahidrofurano. El compuesto fue aislado en varias fracciones (HPLC pureza: 96-99 por ciento). MS(ESI⁺): 447,3; MS(ESI⁻): 445,3

Intermediario 49: Etil-5-cloro-2-[(etoxicarbonil)oxi]-1H-indol-1-carboxilato
(cf. Esquemas 1c, 9, compuesto XX)



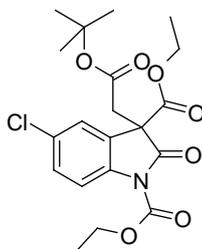
5 Siguiendo el procedimiento general tal como fue delineado precedentemente mediante la síntesis del Intermediario 37, el 5-clorooxinindol, compuesto VIII, (20,0 g, 119,34) se trató con trietilamina (36,4 ml, 262,54 mmol) y etil cloroformato (25,2 ml, 262, 54 mmol) durante 90 min. para suministrar el compuesto del título (36,87 g, 99 por ciento) como un sólido ligeramente rosado cristalino después del desarrollo acuoso (HPLC pureza: 97 por ciento). MS(ESI⁺): 310,1

Intermediario 50: Dietil-5-cloro-2-oxoindolina-1,3-dicarboxilato, (cf. Esquema 1c, compuesto XXVI)



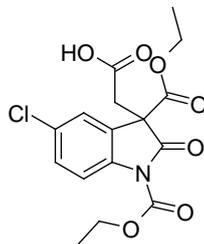
10 A una solución de etil-5-cloro-2-[(etoxicarbonil)oxi]-1H-indol-1-carboxilato, Intermediario 49, (36,87 g, 118,28 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) 4-dimetilaminopiridina (14,45 g, 118,28 mmol) se agregó en forma de porción a 0-5 °C de manera que la temperatura interna no excediera los 5 °C. Se obtuvo una suspensión espesa, la cual fue repetidamente diluida con N,N-dimetilformamida (volumen total: 350 ml) aligerándola agitando. Después de dos
15 horas a 0-5 °C se agregó una solución de cloruro de hidrógeno (ahumando, 37 por ciento; 9,8 ml) en agua (480 ml) a tal tasa que la temperatura interna pudo ser mantenida por debajo de los 15 °C. El precipitado se filtró, se lavó con agua a 0-5 °C (2 x 100 ml) y se secó para rendir el compuesto del título (27,45 g, 70 por ciento) como un polvo blancuzco (HPLC pureza: 94 por ciento). MS(ESI⁺): 312,2; MS(ESI⁻): 310,2

20 Intermediario 51: Dietil-3-(2-tert-butoxi-2-oxoetil)5-cloro-2-oxoindolina-1,3-dicarboxilato, (cf. Esquema 1c, compuesto XXVII)



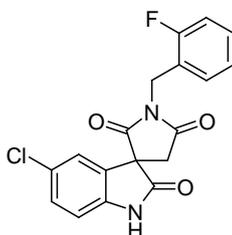
25 A una solución de dietil-5-cloro-2-oxoindolina-1,3-dicarboxilato, Intermediario 50, (5,0 g, 16,04 mmol) en anhídrido N,N-dimetilformamida (80 ml) 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (2,63 ml, 17,64 mmol) se agregó mediante goteo a temperatura ambiente a tal tasa que la temperatura interna permaneció por debajo de los 30° C. Después de agitar en forma continua a temperatura ambiente durante una hora, la solución se trató con tert-butil bromoacetato (2,73 ml, 18,45 mmol) y se permitió que agitara en forma continua durante 72 h. Se agregó agua (100 ml), el producto se extrajo con tert-butil metil éter (2 x 50 ml), los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secó
30 (MgSO₄) para suministrar un sólido rojo (7,11 g). La purificación mediante cromatografía por destello (n-heptano/acetato de etilo = 15 por ciento; aumentado hasta el 20 por ciento) suministró el compuesto del título (4,00 g, 59 por ciento) como un sólido incoloro (HPLC pureza: 99 por ciento).MS(ESI⁺): 426,3

Intermediario 52: ácido [5-Cloro-1,3-bis(etoxicarbonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético, (cf. Esquema 1c, compuesto XXVIII)



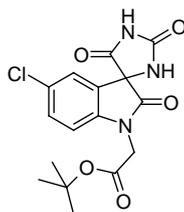
5 A una solución de dietil-3-(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)5-cloro-2-oxoindolina-1,3-dicarboxilato, Intermediario 51, (1,83 g, 4,30 mmol) en diclorometano (30 ml) ácido trifluoroacético (3,18 ml, 42,97 mmol) se agregó at 0-5 °C. El agitado se continuó at 0-5 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante toda la noche. La evaporación y secado bajo alto vacío suministró el compuesto del título (1,57 g, 99 por ciento) as incoloro aceite (HPLC pureza: 85 por ciento). MS(ESI⁺): 370,2

10 Intermediario 53: 5-Cloro-1'-(2-fluorobencil)-2',5'-H-espiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'(1H)-triona, (cf. Esquemas 1a, 1c, 4, 5, compuesto III)



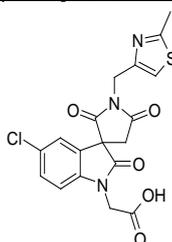
15 A una solución de ácido [5-cloro-1,3-bis(etoxicarbonil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acético, Intermediario 52, se agregó (1,55 g, 4,1,9 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) 1,1'-carbonil-diimidazola (820 mg, 5,03 mmol) a 0-5° C. El agitado se continuó a 0-5° C durante 10 minutos y a temperatura ambiente 3 horas. La solución se trató con 2-fluoro-bencilamina (0,57 ml, 5,03 mmol) y continuamente se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se calentó hasta reflujo durante un adicional de 24 horas antes del agregado del agua (25 ml). El producto se extrajo con *tert*-butil metil éter (3 x 15 ml) y los extractos recolectados extractos se secaron (MgSO₄) para suministrar el sólido rojo amarronado (1,92 g). La recrystalización desde tolueno (25 ml) suministró el compuesto del título (810 mg, 54 por ciento) como un sólido blancuzco (HPLC pureza 96 por ciento). MS(ESI⁺): 359,0; MS(ESI⁻): 357,0

25 Intermediario 54: *tert*-butil (5'-cloro-2,2'5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il)acetato, (cf. Esquema 7b, compuesto IXb)



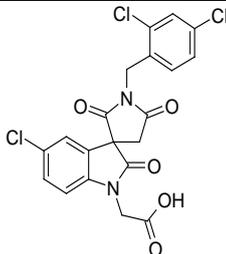
30 De acuerdo con el método general delineado precedentemente mediante la síntesis del Intermediario 18 *tert*-butil (5-cloro-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)acetato, Intermediario 44, (8,17 g, 27,64 mmol) se hizo reaccionar con cianuro de potasio (2,39 g, 36,76 mmol) y carbonato de amonio (21,24 g, 221,0 mmol) en etanol/agua = 2:1 (300 ml) durante 90 minutos para suministrar el compuesto del título (7,38 g, 73 por ciento) como un sólido púrpura oscuro (HPLC pureza: 63 por ciento). MS(ESI⁻): 364,3

Ejemplo 1: Ácido [5-cloro-1'-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético



Siguiendo el método general tal como fue delineado en el Ejemplo 12 (Método D), comenzando desde 5-Cloro-1H-espiro[*inindol-3,3'*-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermediario 9), el compuesto del título fue aislado como un sólido blanco en 60 por ciento de rendimiento (96 por ciento pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 420,8; MS(ESI⁻): 418,7,

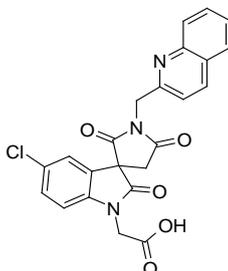
5 Ejemplo 2: ácido [5-cloro-1'-(2,4-diclorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[*inindol-3,3'*-pirrolidina]-1(2H)-il]acético



Siguiendo el método general tal como fue delineado en el Ejemplo 12 (Método D), comenzando desde 5-Cloro-1H-espiro[*inindol-3,3'*-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermediario 9), el compuesto del título fue aislado como un sólido blanco en 65 por ciento de rendimiento (90 por ciento pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 468,8; MS(ESI⁻): 466,7,

10

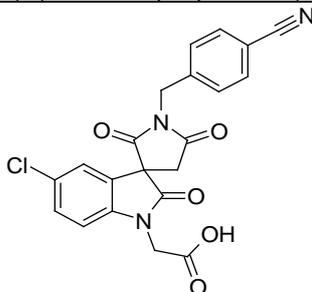
Ejemplo 3: Ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(quinolin-2-ilmetil)espiro[*inindol-3,3'*-pirrolidina]-1(2H)-il]acético



Siguiendo el método general tal como fue delineado en el Ejemplo 12 (Método D), comenzando desde 5-Cloro-1H-espiro[*inindol-3,3'*-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermediario 9), el compuesto del título fue aislado como un sólido blanco amarillado en 55 por ciento de rendimiento (79,5 por ciento pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 450,9; MS(ESI⁻): 448,8,

15

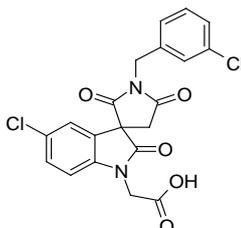
Ejemplo 4: ácido [5-cloro-1'-(4-cianobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[*inindol-3,3'*-pirrolidina]-1(2H)-il]acético



Siguiendo el método general tal como fue delineado en el Ejemplo 12 (Método D), comenzando desde 5-Cloro-1H-espiro[*inindol-3,3'*-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermediario 9), el compuesto del título fue aislado como un sólido beige en 66 por ciento de rendimiento (82 por ciento pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 424,9; MS(ESI⁻): 422,8,

20

Ejemplo 5: ácido [5-cloro-1'-(3-clorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[*inindol-3,3'*-pirrolidina]-1(2H)-il]acético

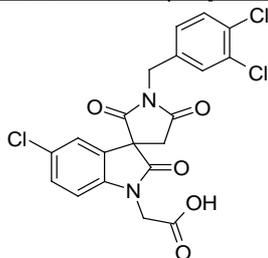


25

Siguiendo el método general tal como fue delineado en el Ejemplo 12 (Método D), comenzando desde 5-Cloro-1H-espiro[*inindol-3,3'*-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermediario 9), el compuesto del título fue aislado como un sólido beige en 61 por ciento de rendimiento (91 por ciento pureza por HPLC).

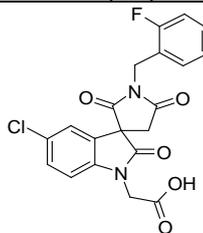
Alternativamente, una solución de metil[5-cloro-1'-(3-clorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acetato, Intermediario 48, (250 mg, 0,56 mmol) en cloroformo o acetonitrilo (10 ml) se trató con iodotrimetilsilano (0,31 ml, 2,24 mmol) y se calentó para refluir hasta terminar. Agregado de 1,0 N HCl (10 ml), extracción del producto con acetato de etilo o cloroformo (3 x 5 ml), lavando los extractos combinados con tiosulfato de sodio saturado (10 ml) y secando (MgSO₄) suministró el compuesto del título como un rendimiento en cantidad como un sólido ligeramente amarillo (75 por ciento pureza por HPLC utilizando cloroformo; 68 por ciento pureza por HPLC utilizando acetonitrilo). MS(ESI⁺): 434,3; MS(ESI⁻): 431,4,

Ejemplo 6: ácido [5-cloro-1'-(3,4-diclorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético



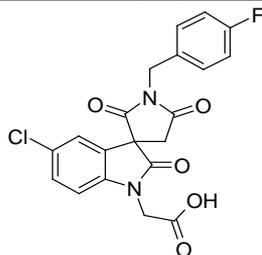
10 Siguiendo el método general tal como fue delineado en el Ejemplo 12 (Método D), comenzando desde 5-Cloro-1H-espiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermediario 9), el compuesto del título fue aislado como un sólido beige en 70 por ciento de rendimiento (94 por ciento pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 468,7; MS(ESI⁻): 465,6,

15 Ejemplo 7: ácido [5-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético



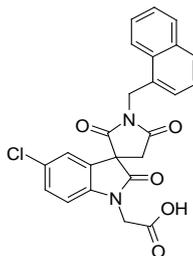
20 Siguiendo el método general tal como fue delineado en el Ejemplo 12 (Método D), comenzando desde 5-Cloro-1H-espiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermediario 9), el compuesto del título fue aislado como un sólido beige en 72 por ciento de rendimiento (85 por ciento pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 417,7; MS(ESI⁻): 415,6,

Ejemplo 8: ácido [5-cloro-1'-(4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

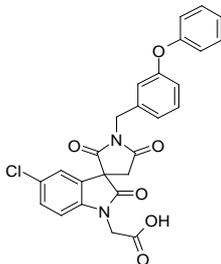


25 Siguiendo el método general tal como fue delineado en el Ejemplo 12 (Método D), comenzando desde 5-Cloro-1H-espiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermediario 9), el compuesto del título fue aislado como un sólido beige en 73 por ciento de rendimiento (92 por ciento pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 417,8; MS(ESI⁻): 415,6,

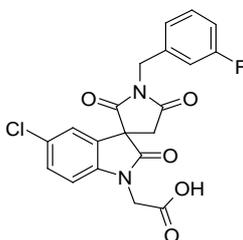
Ejemplo 9: ácido [5-cloro-1'-(1-naftilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético



30 Siguiendo el método general tal como fue delineado en el Ejemplo 12 (Método D), comenzando desde 5-Cloro-1H-espiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermediario 9), el compuesto del título fue aislado como una espuma marrón en 76 por ciento de rendimiento (93,4 por ciento pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 449,8; MS(ESI⁻): 447,6,

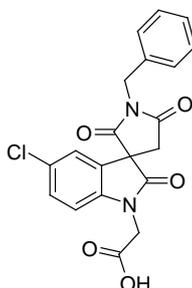
Ejemplo 10: ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(3-fenoxibencil)espiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

- 5 Siguiendo el método general tal como fue delineado en el Ejemplo 12 (Método D), comenzando desde 5-Cloro-1H-espiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermediario 9), el compuesto del título fue aislado como un sólido negro en 72 por ciento de rendimiento (92 por ciento pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 491,9; MS(ESI⁻): 489,8,

Ejemplo 11: ácido [5-cloro-1'-(3-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

- 10 Siguiendo el método general tal como fue delineado en el Ejemplo 12 (Método D), comenzando desde 5-Cloro-1H-espiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermediario 9), el compuesto del título fue aislado como un sólido beige en 69 por ciento de rendimiento (91 por ciento pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 417,8; MS(ESI⁻): 415,6,

- 15 Ejemplo 12: Procedimiento general mediante la síntesis de derivados de espiroindolinona de la general formula Ia, con R¹, R² y R³ como se definieron precedentemente (Esquemas 1, 6): ácido (1'-Bencil-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1-il)acético

Método A:

- 20 Se agitó una solución de *tert*-butil éster ácido (1'-bencil-5-cloro-2,2',5'-trioxo-espiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1-il)-acético, Intermediario 16 (800 mg, 1,76 mmol) diclorometano anhidro (20 ml) se enfrió en un baño de agua helada y se trató con ácido trifluoroacético (1,0 ml). Después de agitar en frío durante 30 min. la mezcla se permitió que llegara a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la cromatografía de capa fina (sílice; acetato de etilo/éter de petróleo (40-60) [1:1]) mostró poca reacción, por lo que se agregó más ácido trifluoroacético (1,0 ml) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente se eliminó in vacuo y se agregó tolueno (50 ml). El ácido crudo (1'-bencil-5-cloro-2,2',5'-trioxo-espiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1-il)acético se eliminó mediante filtración y se lavó con más tolueno (25 ml) seguido por éter de petróleo (40-60) (25 ml). La purificación mediante cromatografía por destello (sílice) eluyendo con acetato de etilo suministró un sólido blanco (401 mg, 57 por ciento), m.pt. 205-207°C.

- 30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃ + DMSO(d₆); Me₄Si): 3,06 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,43 (s, 1H). MS (ESI⁺) 399,9, (ESI⁻) 397,8

Método B: (Ruta A, método paralelo 1)

- 35 Etapa 1: Cada tubo fue cargado con *tert*-butil éster del ácido (5-Cloro-2,2',5'-trioxo-espiro[inindol-3,3'-pirrolidin]-1-il)acético, intermediario 13 (73 mg, 0,2 mmol), carbonato de potasio (83 mg, 0,6 mmol) y *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml). Se agregó el agente alquilante apropiado (0,24 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 50°C durante toda la noche (excepto en los casos en que se consideró que el agente alquilante podría ser menos estable cuando la reacción se llevara a cabo a temperatura ambiente). Cuando el agente alquilante fue el *alfa*-metil bromuro de bencilo o análogos, la reacción se llevó a cabo en reactor de un horno a Micro-ondas CEM Discover a 150°C durante 30 minutos. En los casos en que el agente alquilante cuando estaba en forma de sal de hidrocloreuro, se

utilizó dos veces la cantidad normal de carbonato de potasio. Cada mezcla de la reacción fue desarrollada mediante la adición de agua (aproximadamente 5 ml) y fue extraída con acetato de etilo (3x5 ml (aprox.)). Los extractos fueron evaporados en tubos usando un Genevac HT4 durante 2 horas a 60° C. Se sacaron en la etapa siguiente.

Etapa 2: Cada producto crudo desde la Etapa 1 fue tratado con un 10 por ciento (v/v) de solución de ácido trifluoroacético en diclorometano anhidro (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se agregó tolueno (1 ml) a cada mezcla de la reacción, el agitador magnético removió los gránulos y el solvente se removió usando un Genevac HT4, primeramente bajo condiciones "vac ramp" a 45° C durante 1 hora 50 minutos y en segundo lugar a vacío total a 50° C durante 45 minutos. Se agregó *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a cada tubo para disolver el residuo que fue transferido a un plato de microtitrado para efectuar la cromatografía de fase preparativa automatizada reversa.

Método C: (Ruta B, método Paralelo 2)

Etapa 1: Los recipientes de reacción fueron cargados con 6-cloro-1H-espiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona, intermediario 12 (300 mg, 1,198 mmol), *N,N*-dimetilformamida anhidra (2,5 ml) y *tert*-butóxido de potasio (141 mg, 1,198 mmol) o 5-trifluorometoxi-1H-espiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona, intermediario 11 (400 mg, 1,6 mmol), *N,N*-dimetilformamida anhidro (2,5 ml) y *tert*-butóxido de potasio (188mg, 1,6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 minutos, el agente alquilante apropiado (1 eq.) se agregó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Si el agente alquilante estaba en forma de sal de hidrocloreuro, se mezclaba con un equivalente extra de *tert*-butóxido de potasio en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1ml) antes de ser agregado a la mezcla de la reacción. Se agregó agua (25 ml) y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (3x25 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se quitó el solvente in vacuo para suministrar el producto crudo, el que fue purificado mediante cromatografía por destello (sílice) eluyendo con éter de petróleo (40-60) conteniendo una cantidad aumentada de acetato de etilo. El producto fue controlado mediante ¹H NMR y cuando estuvo suficientemente puro se colocó en la siguiente etapa.

Etapa 2: Cada tubo fue cargado con el producto apropiado de la Etapa 2 (0,2 mmol) y disuelto en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml). Se agregó *tert*-butóxido de Potasio (25 mg, 0,22 mmol) seguido por *tert*-butil bromoacetato (0,04 ml, 0,22 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla fue dejada reposar durante 18 horas. Cada mezcla de la reacción fue desarrollada mediante la adición de agua (aproximadamente 5 ml) y extrayendo con acetato de etilo (3x5 ml (aprox.)). Los extractos fueron evaporados en tubos usando un Genevac HT4 durante 2 horas a 60° C. Ellos fueron colocados en la siguiente etapa.

Etapa 3: La etapa final se llevó a cabo como en la etapa anterior (Etapa 2) del método B.

Método D: (Ruta B, método Paralelo 3)

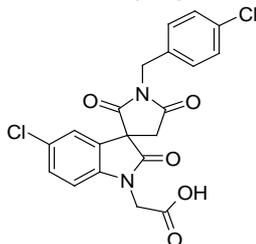
Etapa 1: Los vasos de reacción fueron cargadas con 5-cloro-1H-espiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona, intermediario 9 (500 mg, 1,9 mmol), *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml) y *tert*-butóxido potasio (235 mg, 1,9 mmol) o 6-cloro-1H-espiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona, intermediario 12 (300 mg, 1,2 mmol), *N,N*-dimetilformamida anhidra (2,5ml) y *tert*-butóxido potasio (141 mg, 1,2 mmol) o 5-trifluorometoxi-1H-espiro[inindol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona, Intermediario 11 (400 mg, 1,6 mmol), *N,N*-dimetilformamida anhidra (2,5ml) y *tert*-butóxido de potasio (188 mg, 1,6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 minutos, se agregó el apropiado agente alquilante (1 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Si el agente alquilante estaba en forma de sal de hidrocloreuro, se mezclaba con un equivalente extra de potasio *tert*-butóxido en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 ml) antes de ser agregada a la mezcla de la reacción. Se agregó agua (25 ml) y la mezcla fue extraída con acetato de etilo (3x25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre (MgSO₄) y se quitó el solvente in vacuo para suministrar el producto crudo el cual fue purificado mediante cromatografía por destello (sílice) eluyendo con éter de petróleo (40-60) conteniendo una cantidad aumentada de acetato de etilo. El producto fue controlado mediante ¹H NMR y cuando estuvo suficientemente puro se colocó en la etapa siguiente.

Etapa 2: Dos diferentes procedimientos fueron realizados y cada uno es descripto más abajo:

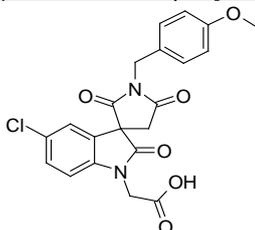
Cada tubo fue cargado con el producto apropiado desde la Etapa 1 (0,2 mmol) y fue disuelto en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml). Se agregó *tert*-butóxido de potasio (25 mg, 0,22 mmol) seguido por *tert*-butil 4-bromobutrato (0,04 ml, 0,22 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a 50° C durante 18 horas. La reacción se desarrolló mediante la adición de agua (aproximadamente 5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml (aprox.)). Los extractos fueron evaporados en tubos usando un Genevac HT4 durante 2 horas a 60° C. Los mismos fueron colocados en la etapa siguiente.

Cada tubo fue cargado con el producto apropiado desde la Etapa 1 (0,2 mmol) y disuelto en tetrahidrofurano anhidro (2 ml). Se agregó hidruro de sodio (60 por ciento disperso en aceite, 9 mg, 0,22 mmol) y después de agitar a temperatura ambiente durante 40 minutos, se agregó *tert*-butil acrilato (0,04 ml, 0,26 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a 30° C durante 18 horas. La reacción fue desarrollada agregando agua (aproximadamente 5 ml) y extrayendo con acetato de etilo (3x5ml (aprox.)). Los extractos fueron evaporados en tubos usando un Genevac HT4 durante 2 horas a 60° C. Los mismos fueron colocados en la etapa siguiente.

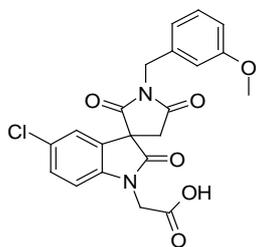
Etapa 3: La etapa final se llevó a cabo como la etapa anterior (Etapa 2) del método B.

Ejemplo 13: ácido [5-cloro-1'-(4-clorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

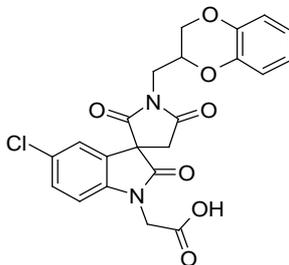
- 5 Siguiendo los métodos generales tal como fueron delineados en el Ejemplo 12 (Método D), comenzando desde 5-Cloro-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (intermediario 9). El compuesto del título fue aislado como un sólido blanco con un 58 por ciento de rendimiento (97 por ciento pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 434,3; MS(ESI⁻): 432,4,

Ejemplo 14: Ácido [5-cloro-1'-(4-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

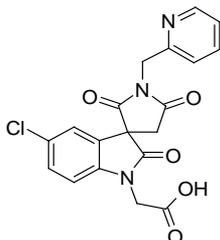
- 10 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-Cloro-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido blanco en rendimiento del 80% (97% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 429,8; MS(ESI⁻): 42,8.

Ejemplo 15: Ácido [5-cloro-1'-(3-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

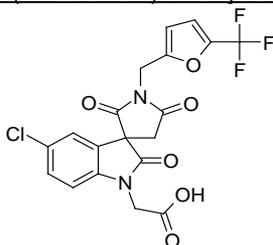
- 15 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-Cloro-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido beige en rendimiento del 75% (91% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 429,8; MS(ESI⁻): 427,8.

Ejemplo 16: Ácido [5-cloro-1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

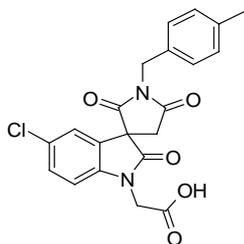
- 25 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-Cloro-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido blanco en rendimiento del 70% (86% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 434,3; MS(ESI⁻): 432,4.

Ejemplo 17: Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

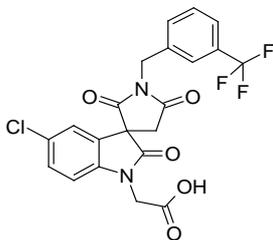
5 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-Cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido blanco en rendimiento del 69% (91,2% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 400,8; MS(ESI⁻): 398,9.

Ejemplo 18: Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

10 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-Cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido marrón en rendimiento del 72% (96,7% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 457,8; MS(ESI⁻): 455,8.

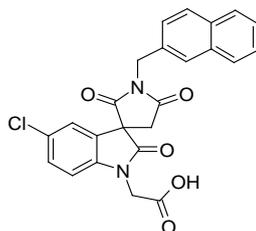
Ejemplo 19: Ácido [5-cloro -1'-(4-metilbencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

15 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-Cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido marrón en rendimiento del 65% (88% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 413,8; MS(ESI⁻): 411,8.

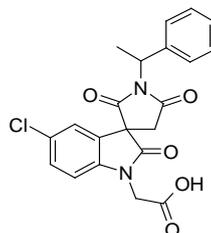
Ejemplo 20: Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-[3-(trifluorometil)bencil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

20 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-Cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un aceite beige en rendimiento del 58% (92% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 467,8; MS(ESI⁻): 465,6.

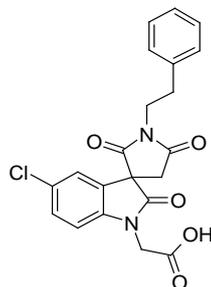
25

Ejemplo 21: Ácido [5-cloro-1'-(2-naftilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

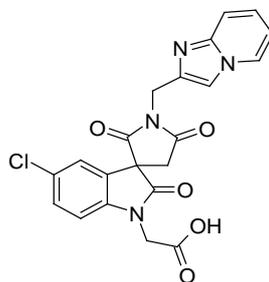
5 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-Cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido beige en rendimiento del 74% (93% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 449,9; MS(ESI⁻): 447,9

Ejemplo 22: Ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(1-feniletil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

10 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-Cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido anaranjado en rendimiento del 26% (94.5% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 413,8; MS(ESI⁻): 411,7

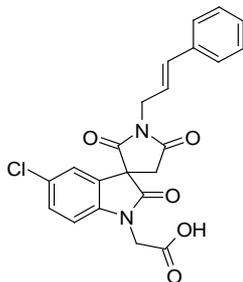
Ejemplo 23: Ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(2-feniletil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

15 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-Cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido marrón en rendimiento del 67% (96% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 413,8; MS(ESI⁻): 411,6

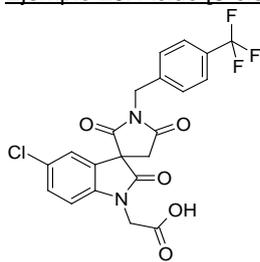
Ejemplo 24: Ácido [5-cloro-1'-(imidazol[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

20 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-Cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido marrón en rendimiento del 65% (95,9% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 439,8; MS(ESI⁻): 437,8

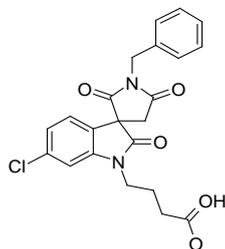
25

Ejemplo 25: Ácido[5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-[(2E)-3-fenilprop-2-en-1-il]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

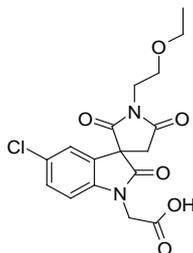
5 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido beige en rendimiento del 60% (98% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 425,8; MS(ESI⁻): 423,6

Ejemplo 26: Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-[4-(trifluorometil)encil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

10 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-Cloro-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido beige en rendimiento del 63% (92% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 467,7; MS(ESI⁻): 465,6

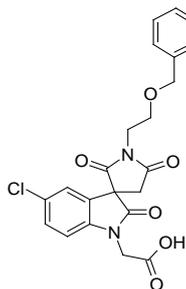
Ejemplo 27: Ácido 4-(1'-encil-6-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)butanoico

15 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método C), a partir de 6-cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 12), el compuesto del título se aisló como un sólido beige en rendimiento del 17% (90,4% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 427,9; MS(ESI⁻): 425,8

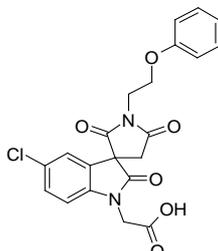
Ejemplo 28: Ácido [5-cloro -1'-(2-etoxietil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

20 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-Cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido beige en rendimiento del 69% (89% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 381,8; MS(ESI⁻): 379,8

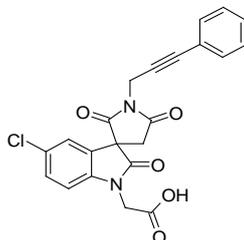
25

Ejemplo 29: Ácido [1'-[2-(benciloxi)etil]-5-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

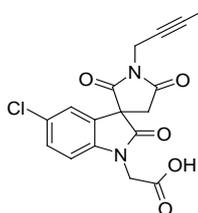
5 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido beige en rendimiento del 65% (93% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 443,9; MS(ESI⁻): 441,8

Ejemplo 30: Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(2-fenoxietil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

10 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-cloro-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido beige en rendimiento del 71% (91% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 429,8; MS(ESI⁻): 427,8

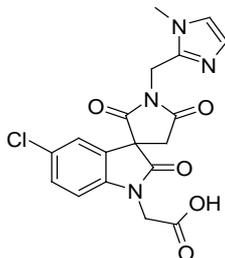
Ejemplo 31: Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(3-fenilprop-2-in-1-il)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

15 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-cloro-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido negro en rendimiento del 56% (84,5% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 423,8; MS(ESI⁻): 421,7

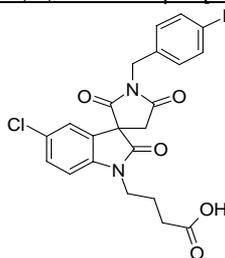
Ejemplo 32: Ácido (1'-but-2-in-1-il-5-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)acético

20 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-cloro-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido blanco en rendimiento del 69% (94% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 361,7; MS(ESI⁻): 359,8

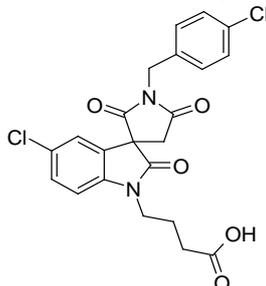
25

Ejemplo 33: Ácido [5-cloro -1'-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

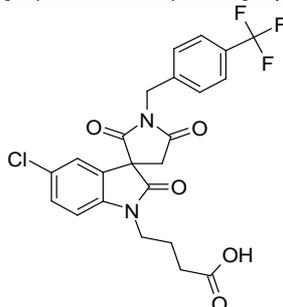
5 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-cloro-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido blanco en rendimiento del 51% (87% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 403,7; MS(ESI⁻): 401,8

Ejemplo 34: Ácido 4-[5-cloro -1'-(4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico

10 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-cloro-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido amarillo en rendimiento del 64% (82,2% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 445,7; MS(ESI⁻): 443,8

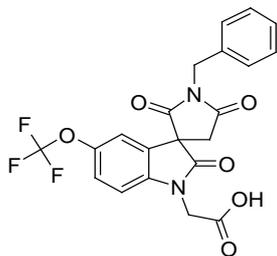
Ejemplo 35: Ácido 4-[5-cloro -1'-(4-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico

15 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-cloro-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido blanco en rendimiento del 62% (90% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 462,3; MS(ESI⁻): 460,2

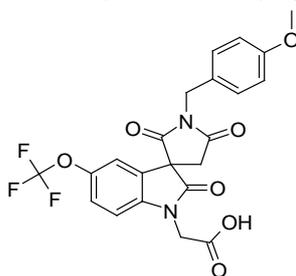
Ejemplo 36: Ácido 4-[5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-[4-(trifluorometil)bencil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico

20 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método D), a partir de 5-cloro-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido amarillento en rendimiento del 60% (74.3% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 495,9; MS(ESI⁻): 493,8

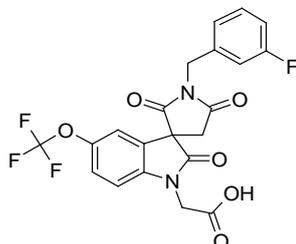
25

Ejemplo 37: Ácido [1'-(bencil-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

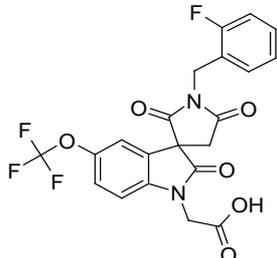
5 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método C), a partir de 5-trifluorometoxi-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 11), el compuesto del título se aisló como un sólido blanco en rendimiento del 67% (96% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 449,5; MS(ESI⁻): 447,3

Ejemplo 38: Ácido [1'-(4-metoxibencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

10 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método C), a partir de 5-trifluorometoxi-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 11), el compuesto del título se aisló como un sólido amarronado en rendimiento del 74% (79% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 479,4; MS(ESI⁻): 477,3

Ejemplo 39: Ácido [1'-(3-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

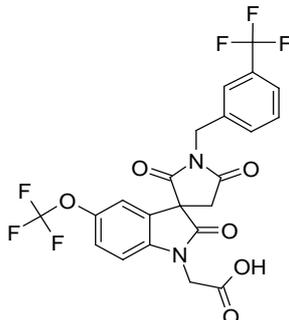
15 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método C), a partir de 5-trifluorometoxi-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 11), el compuesto del título se aisló como un sólido blanco en rendimiento del 73% (96,9% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 467,4; MS(ESI⁻): 465,3

Ejemplo 40: Ácido [1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

20 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método C), a partir de 5-trifluorometoxi-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 11), el compuesto del título se aisló como un sólido blanco en rendimiento del 58% (97,3% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 467,4; MS(ESI⁻): 465,3

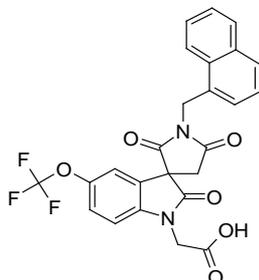
25

Ejemplo 41: Ácido [2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)-1'-[3-(trifluorometil)bencil]-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético



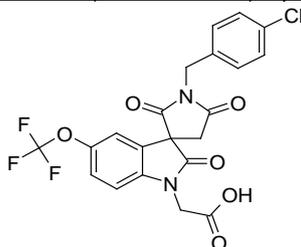
- 5 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método C), a partir de 5-trifluorometoxi-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 11), el compuesto del título se aisló como un sólido amarillento en rendimiento del 68% (98,9% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 517,3; MS(ESI⁻): 515,3

Ejemplo 42: Ácido [1'-(1-naftilmetil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético



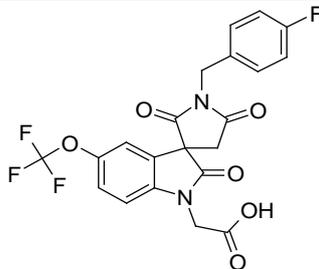
- 10 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método C), a partir de 5-trifluorometoxi-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 11), el compuesto del título se aisló como un sólido blanco en rendimiento del 65% (98,9% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 499,5; MS(ESI⁻): 497,3

Ejemplo 43: Ácido [1'-(4-cloro bencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

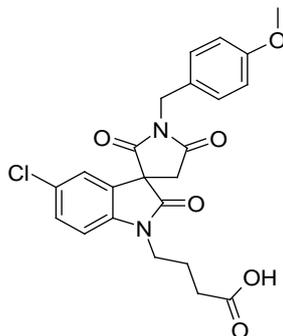


- 15 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método C), a partir de 5-trifluorometoxi-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 11), el compuesto del título se aisló como un sólido amarronado en rendimiento del 56% (71,8% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 483,8; MS(ESI⁻): 481,7

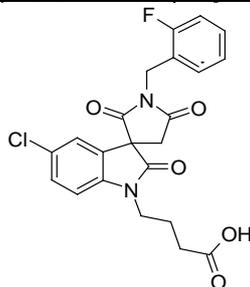
20 Ejemplo 44: Ácido [1'-(4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético



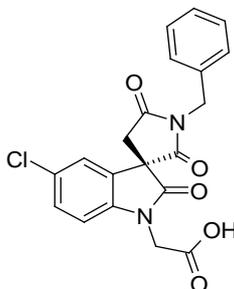
- 25 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método C), a partir de 5-trifluorometoxi-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 11), el compuesto del título se aisló como un sólido blanco en rendimiento del 66% (82,7% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 467,5; MS(ESI⁻): 465,2

Ejemplo 45: Ácido 4-[5-cloro -1'-(4-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico

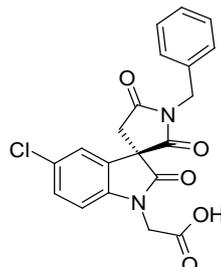
5 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método C), a partir de 5-Cloro -1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido amarillento en rendimiento del 61% (100% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 457,9; MS(ESI⁻): 455,8

Ejemplo 46: Ácido 4-[5-cloro -1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico

10 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método C), a partir de 5-cloro-1H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'-triona (Intermedio 9), el compuesto del título se aisló como un sólido amarillento en rendimiento del 54% (96.5% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 445,9; MS(ESI⁻): 443,6

Ejemplo 47: Ácido [(3S)-1'-bencil-5-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

15 Después de la purificación en la columna quiral ChiralPak-AD-H, en elución con Etanol:0,5% ácido fórmico del Ejemplo 12, el compuesto del título se aisló como un sólido blanco (100% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 399,8; MS(ESI⁻): 397,7; Tiempo de retención (HPLC quiral): 8.30 min

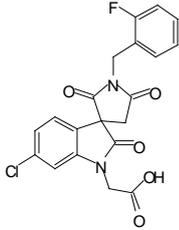
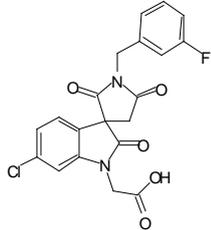
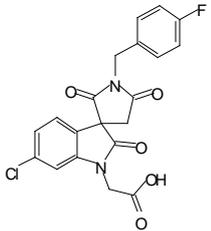
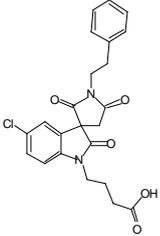
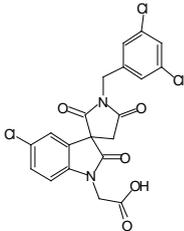
Ejemplo 48: Ácido [(3R)-1'-bencil-5-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

20 Luego de la purificación en columna quiral ChiralPak-AD-H, en elución con Etanol:0,5% ácido fórmico del Ejemplo 12, el compuesto del título se aisló como un sólido blanco (100% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 399,8; MS(ESI⁻): 397,7; Tiempo de retención (HPLC quiral): 5.62 min

25

Ejemplos 49-108:

5 Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 12 (Método C), los siguientes compuestos fueron también preparados. Algunos compuestos son enantiómeros simples, obtenidos después de la purificación en la columna quiral ChiralPak-AD-H, en elución con Etanol más 0,5% ácido fórmico.

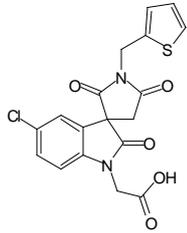
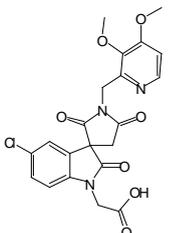
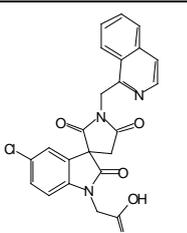
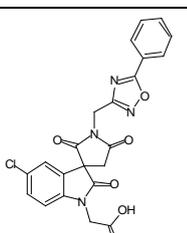
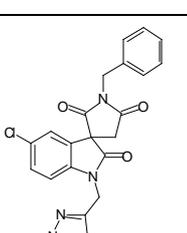
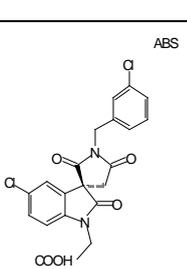
<i>Ejemplo.</i>	<i>Nombre</i>	<i>Estructura</i>	<i>Pureza HPLC (%)</i>	<i>MS</i>
49	Ácido [6-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	-1'-(2- 	91,5	417,2 (ESI+) 415,1 (ESI-)
50	Ácido [6-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	-1'-(3- 	93,1	417,1 (ESI+) 415,1 (ESI-)
51	Ácido [6-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	-1'-(4- 	77,6	417,1 (ESI+) 415,1 (ESI-)
52	Ácido 4-[5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico		74,5	441,2 (ESI+) 439,2 (ESI-)
53	Ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	-1'-(3,5-diclorobencil) 	95,7	466 (ESI+) 464 (ESI-)

Ejemplo.	Nombre	Estructura	Pureza HPLC (%)	MS
54	Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(4-fenoxibencil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		97,8	491 (ESI+) 489 (ESI-)
55	Ácido [5-cloro -1'-(2-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		98,8	429 (ESI+) 427 (ESI-)
56	Ácido [5-cloro -1'-[4-(metilsulfonil)bencil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		96,2	477 (ESI+) 475 (ESI-)
57	Ácido [1'-[4-(aminocarbonil)bencil]-5-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		87,1	442 (ESI+) 440 (ESI-)
58	Ácido [5-cloro -1'-(3-cianobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		84	442 (ESI+) 440 (ESI-)
59	Ácido [5-cloro -1'-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		83,6	404 (ESI+) 402 (ESI-)

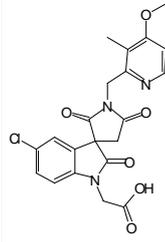
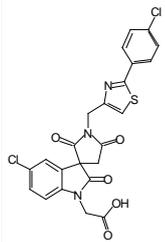
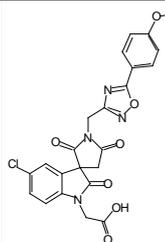
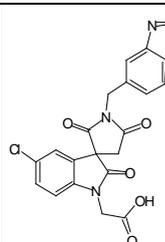
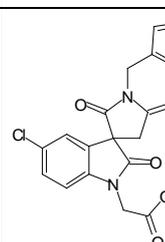
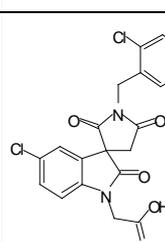
Ejemplo.	Nombre	Estructura	Pureza HPLC (%)	MS
60	Ácido [1'-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		83,5	456 (ESI+) 454 (ESI-)
61	Ácido [5-cloro-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		82,1	439 (ESI+) 437 (ESI-)
62	Ácido [5-cloro-1'-[(5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		84,3	441 (ESI+) 439 (ESI-)
63	Ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		87,6	482 (ESI+) 480 (ESI-)
64	Ácido [5-cloro-1'-(2-cloro-4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		85,1	451 (ESI+) 449 (ESI-)
65	Ácido [5-cloro-1'-(2,5-diclorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		89,1	467 (ESI+) 465 (ESI-)

Ejemplo.	Nombre	Estructura	Pureza HPLC (%)	MS
66	Ácido [1'-[4-(acetilamino)encil]-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		85,6	456 (ESI+) 454 (ESI-)
67	Ácido [5-cloro-1'-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		88,5	434 (ESI+) 432 (ESI-)
68	Ácido [5-cloro-1'-(1H-indol-3-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		95,3	438 (ESI+) 436 (ESI-)
69	Ácido [5-cloro-1'-(5-cloro-2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		98,9	451,3 (ESI+) 449,3 (ESI-)
70	Ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(1,3-tiazol-4-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		93,9	406 (ESI+) 404 (ESI-)
71	Ácido [5-cloro-1'-[(4-cloropiridin-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		87,3	434 (ESI+) 432 (ESI-)

Ejemplo.	Nombre	Estructura	Pureza HPLC (%)	MS
72	Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		90,4	400 (ESI+) 398 (ESI-)
73	Ácido [5-cloro -1'-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		98,9	418 (ESI+) 416 (ESI-)
74	Ácido [1'-[(5-tert-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		98,5	447 (ESI+)
75	Ácido [5-cloro -1'-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		98,2	447 (ESI+) 445 (ESI-)
76	Ácido [5-cloro -1'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		96,2	458 (ESI+) 456 (ESI-)
77	Ácido [5-cloro -1'-[(4,6-dicloro-piridin-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		97,5	468 (ESI+) 466 (ESI-)

Ejemplo.	Nombre	Estructura	Pureza HPLC (%)	MS
78	Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(2-tienilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		85,3	405 (ESI+) 403 (ESI-)
79	Ácido [5-cloro -1'-[(3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		87,5	460 (ESI+) 458 (ESI-)
80	Ácido [5-cloro -1'-(isoquinolin-1-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		87,5	450 (ESI+) 448 (ESI-)
81	Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-[(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		96,3	467 (ESI+) 465 (ESI-)
82	1'-bencil-5-cloro -1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-2,2',5'-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'(1H)-triona		79,3	423 (ESI+) 421 (ESI-)
83	Ácido (3R)-[5-cloro -1'-(3-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		99,1 (Tiempo retención quiral 7,21 min)	de 433,3 (ESI+) HPLC 431,1 (ESI-)

Ejemplo.	Nombre	Estructura	Pureza HPLC (%)	MS
84	Ácido (3S)-[5-cloro -1'-(3-clorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		99,7 (Tiempo de retención quiral 10,98 min)	433,5 (ESI+) 431,3 (ESI-)
85	Ácido (3R)-[5-cloro -1'-(3-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		99,8 (Tiempo de retención quiral 5,88 min)	429,4 (ESI+) 427,3 (ESI-)
86	Ácido (3S)-[5-cloro -1'-(3-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		99 (Tiempo de retención quiral 9,66 min)	429,4 (ESI+) 427,2 (ESI-)
87	Ácido [5-cloro -1'-(2,4-difluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		93,6	435 (ESI+) 433 (ESI-)
88	Ácido [5-cloro -1'-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		97	390 (ESI+) 388 (ESI-)

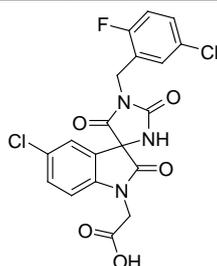
Ejemplo.	Nombre	Estructura	Pureza HPLC (%)	MS
89	Ácido [5-cloro -1'-[(4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		97,4	444 (ESI+) 442 (ESI-)
90	Ácido [5-cloro -1'-[[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		99,1	516 (ESI+) 514 (ESI-)
91	Ácido [5-cloro -1'-[[5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		98,9	497 (ESI+) 495 (ESI-)
92	Ácido [5-cloro -1'-[(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		98,2	454 (ESI+) 452 (ESI-)
93	Ácido [5-cloro -1'-(3-furilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		94,7	389 (ESI+) 387 (ESI-)
94	Ácido [5-cloro -1'-(2-cloro -5-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		97,8	451 (ESI+) 449 (ESI-)

Ejemplo.	Nombre	Estructura	Pureza HPLC (%)	MS
95	Ácido [5-cloro -1'-(2,5-difluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		98,8	435 (ESI+) 433 (ESI-)
96	Ácido [5-cloro -1'-(2,3-difluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		98,3	435 (ESI+) 433 (ESI-)
97	Ácido [5-cloro -1'-(3,5-difluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		98,5	435 (ESI+) 433 (ESI-)
98	Ácido [5-cloro -1'-(3,4-difluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		99,5	435 (ESI+) 433 (ESI-)
99	Ácido [5-cloro -1'-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		97,9	453 (ESI+) 451 (ESI-)
100	Ácido [5-cloro -1'-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		99,7	447 (ESI+) 445 (ESI-)

Ejemplo.	Nombre	Estructura	Pureza HPLC (%)	MS
101	Ácido [5-cloro -1'-(3-cloro -5-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		99,2	451 (ESI+) 449 (ESI-)
102	Ácido [5-cloro -1'-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		99,5	480 (ESI+) 478 (ESI-)
103	Ácido [5-cloro -1'-[(3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		99,6	480 (ESI+) 478 (ESI-)
104	Ácido [5-cloro -1'-[[2-(3-cloro fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		99	516(ESI+) 514 (ESI-)
105	Ácido (3R)-[5-cloro -1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		99,5 (Tiempo de retención quiral 5,10 min)	417,2 (ESI+) 414,9 (ESI-)
106	Ácido (3S)-[5-cloro -1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		98,8 (Tiempo de retención quiral 6,60 min)	417,3 (ESI+) 415,3 (ESI-)

Ejemplo.	Nombre	Estructura	Pureza HPLC (%)	MS
107	Ácido (3S)-[5-cloro -1'-(2-fluoro-5-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		95,8 (Tiempo de retención quiral 6,27 min)	de 451,3 (ESI+) 449,3 (ESI-)
108	Ácido (3R)-[5-cloro -1'-(2-fluoro-5-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		98,2 (Tiempo de retención quiral 6,68)	de 451,3 (ESI+) 449,3 (ESI-)

Ejemplo 109: Ácido [5'-cloro -1-(5-cloro -2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético

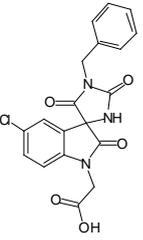
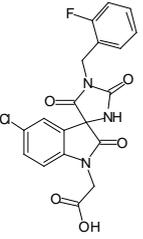


- 5 Una solución enfriada en hielo de tert-butil [5'-cloro -1-(5-cloro -2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acetato (168,00 mg; 0,33 mmol) en DCM (4,00 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,00 ml). Después de revolver durante 4 horas la reacción, los solventes se evaporaron. Se agregó tolueno dos veces y se evaporó para dar el compuesto de título como un sólido beige en rendimiento del 67,5 % (96,1% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 452,1; MS(ESI⁻): 454,4

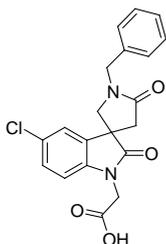
10 Ejemplos 110-112:

Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 109, se prepararon también los siguientes compuestos a partir de los Intermedios adecuados:

Ejemplo	Nombre	Estructura	Pureza HPLC (%)	MS
110	Ácido[5'-cloro -1-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético		96,3	481,2 (ESI+) 479,9 (ESI-)

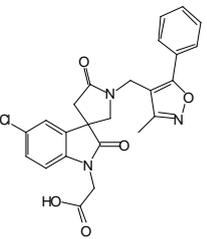
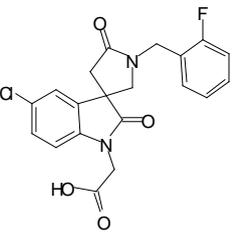
Ejemplo	Nombre	Estructura	Pureza HPLC (%)	MS
111	Ácido (1-bencil-5'-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético		97,3	400 (ESI+) 398 (ESI-)
112	Ácido [5'-cloro -1-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético		93,6	417,9 (ESI+) 416,1 (ESI-)

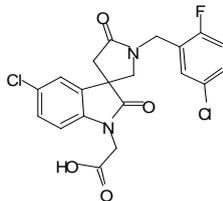
Ejemplo 113: Ácido [5-cloro -1'-fluorobencil-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético



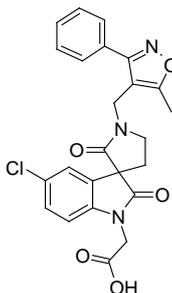
- 5 Una solución enfriada en hielo de tert-butil [5-cloro -1'-(5-cloro -2-fluorobencil)-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acetato, Intermedio 33 (110 mg; 0,25 mmol) en DCM (8,00 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2,00 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, Los solventes se retiraron al vacío. Se agregó tolueno dos veces y se retiró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco en rendimiento del 95% (99,8% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 358,3; MS(ESI⁻): 356,3

- 10 Ejemplos 114-116:
Siguiendo los métodos generales que se describen en el Ejemplo 113, se prepararon también los siguientes compuestos a partir del Intermedio adecuado:

Ejemplo	Nombre	Estructura	Pureza HPLC (%)	MS
114	Ácido[5-cloro -1'-[(3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		94,8	466,3 (ESI+) 464,5 (ESI-)
115	Ácido [5-cloro -1-(2-fluorobencil)-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		91,5	403,2 (ESI+) 401,0 (ESI-)

Ejemplo	Nombre	Estructura	Pureza HPLC (%)	MS
116	Ácido [5-cloro -1'-(5-cloro -2'-fluorobencil)-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético		96,3	437,1 (ESI+) 435,1 (ESI-)

Ejemplo 117: Ácido [5-cloro -1'-[(5-metil-3-fenilisoazol-4-il)metil]-2,2'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético



Una solución fría en hielo de tert-butil [5-cloro -1'-[(5-metil-3-fenilisoazol-4-il)metil]-2,2'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acetato, Intermedio 42 (80,00 mg; 0,15 mmol) en DCM (8,00 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2,00 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, los solventes fueron retirados al vacío. Se agregó tolueno dos veces y se retiró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco en rendimiento del 91% (96,3% pureza por HPLC). MS(ESI⁺): 466,3; MS(ESI⁻): 464,4

10 Ejemplo 118: Preparación de una formulación farmacéutica

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran las composiciones farmacéuticas representativas de acuerdo con la presente invención y que no se limitan a la misma.

15 Formulación 1 – Tabletas

Se mezcla una espiro-indolinona de Fórmula (I) como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco en una relación aproximada de 1:2 en peso. Una cantidad menor de estearato de magnesio se agrega como un lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto espiro-indolinona activo por tableta) en una prensa de tabletas.

20

Formulación 2 – Cápsulas

Una espiro-indolinona de Fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un diluyente de almidón en una relación aproximada en peso de 1:1. La mezcla se utiliza para rellenar cápsulas de 250 mg (125 mg de compuesto espiro-indolinona activo por cápsula).

25

Formulación 3 – Líquido

Una espiro-indolinona de Fórmula (I) (1250 mg), sucrosa (1,75 g) y goma xantánica (4 mg) se mezclaron se pasaron a través de una criba US malla No. 10, y se mezclaron luego con una solución previamente preparada de celulosa microcristalina y celulosa de carboximetilo de sodio (11:89, 50 mg) en agua. Benzoato de sodio (10 mg), sabor y color se diluyeron con agua y se agregaron con agitación. Se agregó luego suficiente agua para producir un volumen total de 5 ml.

30

Formulación 4 – Tabletas

Una espiro-indolinona de Fórmula (I) se mezcla como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Una cantidad menor de estearato de magnesio se agrega como un lubricante. La mezcla se forma en tabletas de 450-900 mg (150-300 mg de compuesto espiro-indolinona activo) en una prensa de tabletas.

35

Formulación 5 – Inyección

Una espiro-indolinona de Fórmula (I) se disuelve en un medio acuoso inyectable de salina estéril amortiguada hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/ml.

40

ENSAYOS BIOLÓGICOSEjemplo 119: Construcción de vector de expresión de mamíferos pCEP4-hCRTH2

Se ejemplificó CRTH2 ADNc humano por PCR utilizando una biblioteca o colección de ADNc de vejiga urinaria de humanos como un patrón e iniciadores específicos que contenían sitios de restricción HindIII y BamHI para clonación en el vector pCEP4 (Invitrogen). La construcción de vector se describe en detalle por Sawyer y otros., *Br. J. Pharmacol* 2002, 137, 1163-72. La secuencia de nucleótidos del ADNc clonado fue idéntica a la secuencia hCRTH2 informada anteriormente (Nagata y otros, 1999, *J. Immunol.* 162, 1278-1286).

Ejemplo 120: Establecimiento de una línea de célula pCEP4-hCRTH2-HEK293 (EBNA)

Las células HEK293 (EBNA) fueron transfectadas con el constructo pCEP4-hCRTH2 utilizando la técnica de fosfato de calcio. Las células se mantuvieron en cultivo a 37°C en una atmósfera de 5% CO₂ en medio Eagle's F2 modificado de Dulbecco (Invitrogen), que contenía 10% suero fetal bovino inactivado por calor (TerraCell International, Canada), 2mM Glutamina, 100 unidades/ml de penicilina y 100µg/ml estreptomina (Invitrogen). 48 horas después de la transfección, las células se desarrollaron en presencia de 300µg/ml de Hygromicina B (Invitrogen) durante 4 semanas y las células resistentes al antibiótico se amplificaron para preparación de membrana de células.

Ejemplo 121: Preparación de membranas que expresan hCRTH2

Se cultivaron células HEK293 (EBNA) que expresan hCRTH2 en frascos de cultivo de células de 225 cm² (Corning, USA) en 30ml de medio. Después de dos enjuagues de salina amortiguada con fosfato (PBS), se recolectaron las células en 10ml de PBS que contenía 1mM EDTA, centrifugado a 500 x g durante 5 min a 4°C y se congeló a -80°C. El pellet fue re-suspendido en 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 2mM EDTA, 250mM Sucrosa, que contenía tabletas de cocktail de inhibidor de proteasa, (*Complete EDTA-free*, Roche, Alemania) y se incubó 30 min a 4°C. Las células se rompieron por cavitación de nitrógeno (Parr Instruments, USA) a 4°C (800 p.s.i. durante 30 min), y se centrifugó a 500 x g durante 10min a 4°C. Se descartaron pellets que contenían núcleos y residuos celulares y el sobrenadante se centrifugó 60 min a 4°C a 45000 x g. El pellet de membrana se re-suspendió en amortiguante de almacenamiento (10mM HEPES/KOH pH 7,4, 1mM EDTA, 250mM sucrosa, tabletas de cocktail de inhibidor de proteasa) utilizando homogenización Dounce y se congeló en nitrógeno líquido, y se almacenó a -80°C.

Ejemplo 122: Ensayo de unión de radioligante

Los compuestos de la presente invención inhiben la unión de PGD₂ a su receptor CRTH2. La actividad inhibitoria puede investigarse por un ensayo de unión radioligante (Sawyer y otros., *Br. J. Pharmacol* 2002, 137, 1163-72). El ensayo de unión de radioligante se realizó a temperatura ambiente en amortiguante de unión (10mM HEPES/KOH pH 7,4, 10mM MnCl₂, con tabletas de cocktail de inhibidor proteasa), que contenían 1,5nM [³H]PGD₂ (Amersham, 156 Ci/mmol), y 10µg de proteína de membrana de célula de hCRTH2 HEK293 (EBNA) en un volumen final de 100µl en placas de 96 receptáculos (Corning, USA). La unión no específica se determinó en la presencia de 1µM PGD₂ (Cayman, USA). Se diluyeron espiro-indolinonas que compiten, en dimetilsulfóxido de modo que el volumen total de dimetilsulfóxido se mantuvo constante a 1% dimetilsulfóxido (Me₂SO) Se prepararon las diluciones seriales de 100µM y 100 pm. Se agregaron cada 10 µl de estas soluciones de espiro-indolinona. La incubación (60min a temperatura ambiente) se terminó por filtración rápida a través de placas GF/C Unifilter hidrofóbicas de 96 receptáculos (Whatman, USA). Los filtros se lavaron dos veces con 250µl de Tris-HCl pH 7.4, 10mM MnCl₂, y radioligante residual unido a los filtros se mezcló a 100µl de cocktail de centelleo líquido (Optiphase Supermix, Perkin Elmer, USA) y la actividad aglutinante se determinó por conteo de radioligante residual utilizando un contador de centelleo 1450 Micro-beta (Wallac, UK). Los siguientes compuestos representativos fueron sometidas a ensayo. Todo inhibió la unión de PGD₂ a CRTH2 en más del 70%.

ácido (1'-bencil-5-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)acético

ácido (1'-bencil-5-fluoro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)acético

ácido 4-(1'-alil-5-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)butanoico

ácido [5-cloro -1'-(2-metoxietil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

ácido 4-(1'-bencil-5-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)butanoico

ácido (1'-bencil-5-metoxi-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)acético

ácido [5-fluoro-1'-[(2-metoxietoxi)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético

ácido 4-(1'-alil-5-fluoro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)butanoico

ácido 4-(1'-bencil-5-fluoro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)butanoico

Ejemplo 123: Determinación de K_i (Ensayo de unión de radioligante)

Los valores K_i se determinaron por experimentos de unión de competencia de equilibrio sobre [³H]PGD₂. Los valores K_i se calcularon a partir de la Fórmula a continuación y representan el promedio de por lo menos tres experimentos de respuesta de dosis independiente. Los valores K_i dan las concentraciones de ligante necesarias para inhibir 50% de la unión de [³H]PGD₂ a CRTH2.

$K_i = IC_{50} / (1 + [Concentración\ de\ Ligante] / K_d)$

Todos los experimentos fueron realizados en placas de 96 receptáculos, en un volumen final de 100µl de acuerdo con el ensayo de filtración anteriormente descrito. La concentración de membranas y $3[H]PGD_2$, así como los controles positivos y negativos fueron idénticos a las condiciones que se describen anteriormente.

- 5 En una realización, los derivados espiro de la presente invención inhiben CRTH2 a una concentración de $<10\mu M$. En otra realización, los derivados espiro de la presente invención inhiben CRTH2 a una concentración de $<1\mu M$. En una realización preferida, la espiro-indolinona de la presente invención inhiben CRTH2 a una concentración de $<0,1\mu M$.
- 10 Los valores K_i de los compuestos representativos se muestran en la Tabla 1. Puede derivarse que dichos compuestos de acuerdo con Fórmula (I) mostraron una inhibición significativa de la unión de PGD2 a CRTH2.

Tabla 1

Compuesto No.	Nombre	K _i (nM)
1	Ácido [5-cloro -1'-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	39
3	Ácido[5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(quinolin-2-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	93
4	Ácido [5-cloro -1'-(4-cianobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	89
5	Ácido [5-cloro -1'-(3-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	73
6	Ácido [5-cloro -1'-(3,4-dicloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	100
10	Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(3-fenoxibencil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	148
16	Ácido [5-cloro -1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	213
17	Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	170
18	Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	270
23	Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(2-feniletil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	267
24	Ácido [5-cloro -1'-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	705
25	Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-[(2E)-3-fenilprop-2-en-1-il]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	768
28	Ácido [5-cloro -1'-(2-etoxietil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	1031
29	Ácido [1'-[2-(benciloxi)etil]-5-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	1129
32	Ácido [5-cloro -1'-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	1817
35	Ácido 4-[5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-[4-(trifluorometil)bencil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico	681
54	[5-cloro -1'-(2-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	153
75	Ácido [5-cloro -1'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	510
76	Ácido [5-cloro -1'-[(4,6-dicloro piridin-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	12
77	Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(2-tienilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	75
78	Ácido [5-cloro -1'-[(3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	101
103	Ácido [5-cloro -1'-[[2-(3-cloro fenil)-1,3-tiazol-4-il]metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	6

Compuesto No.	Nombre	K _i (nM)
104	Ácido [5-cloro -1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	24
105	Ácido [5'-cloro -1-(5-cloro -2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético	16
106	Ácido [5'-cloro -1-[(5-metil-3-fenilisoazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético	1120
107	Ácido (1-bencil-5'-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético	300
108	Ácido [5'-cloro -1-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético	4.8
109	Ácido (3R)-[5-cloro -1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	28
110	Ácido (3S)-[5-cloro -1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	8.4
111	Ácido (3S)-[5-cloro -1'-(2-fluoro-5-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	470
112	Ácido (3R)-[5-cloro -1'-(2-fluoro-5-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	150
113	Ácido (1'-bencil-5-cloro -2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)acético	630
114	Ácido [5-cloro -1'-[(3-metil-5-fenilisoazol-4-il)metil]-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	3.4
115	Ácido [5-cloro -1'-(2-fluorobencil)-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	140
116	Ácido [5-cloro -1'-(5-cloro -2-fluorobencil)-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	22

Ejemplo 124: Ensayo de unión [³⁵S]GTP_γS

5 El ensayo [³⁵S]GTP_γS mide el aumento en intercambio de nucleótidos guanina en G-proteínas en membranas de células, que resultan de unión de agonista (PGD₂) con CRTH2. Este procedimiento puede ser monitoreado in vitro mediante la incubación de membranas de células que contienen G-proteínas y CRTH2 con GDP y [³⁵S]GTP_γS, un análogo resistente a hidrólisis y radiorotulado de GTP (ver, Harrison y otros., *Life Sciences* 74, 489-508, 2003). La adición de un espiro-indolinona produce la unión con CRTH2 y de este modo en una inhibición de unión de agonista, que puede monitorearse como inhibición de la estimulación de intercambio de GTP/GDP.

10 Las condiciones de ensayo fueron idénticas a las condiciones de ensayo de unión de radioligante como se describe en el Ejemplo 21. El ensayo de unión de [³⁵S]GTP_γS se realizó a 30°C con agitación suave en placas de poliestireno blanco de centelleo de 96 receptáculos (Perkin Elmer, USA), en un volumen final de 200μl, que contenía 2% de dimetilsulfóxido (Me₂SO). Los derivados espiro fueron incubados en 20mM HEPES/KOH pH 7,4, 10mM MgCl₂, 10μg/ml Saponin, 3μM GDP, 150mM NaCl que contenían 10μg de membranas que expresan el receptor hCRTH2 (Euroscreen, Bélgica) durante 10 min. SE determinó la unión no específica en presencia de 10μM de GTP_γS. Las muestras se incubaron durante 30 minutos en presencia de concentraciones mayores de PGD₂ para la determinación de actividad de agonista, o con 80nM de PGD₂ para determinación de actividad de antagonista, respectivamente 0,15nM de [³⁵S]GTP_γS se agregaron subsiguientemente a cada muestra y después de incubación de reacciones de 30min se detuvieron por centrifugación a 1000 x g, a 4°C durante 10 min. El sobrenadante fue retirado y la unión de [³⁵S]GTP_γS se determinó utilizando un contador de centelleo 1450 Micro-beta. Los datos fueron analizados utilizando "Prism" (GraphPad Software, Inc. San Diego, USA). La determinación de los valores IC50 (es decir, la cantidad necesaria para obtener 50% de inhibición de unión (en μM)) se realizaron en placas de 96 receptáculos, en un volumen final de 100μl de acuerdo con el ensayo de filtración descripto anteriormente. La concentración de membranas ligante radiactivo, así como los controles positivos y negativos fueron idénticos a las condiciones utilizadas y que se describen en los anteriores Ejemplos 122 y 123.

Los valores IC₅₀ de compuestos representativos se muestran en la Tabla 2. Puede derivarse que dichos compuestos de acuerdo con Fórmula (I) mostraron una inhibición significativa de la unión de PGD2 con CRTH2.

Tabla 2

Compuesto No.	Nombre	K _i (nM)
1	Ácido [5-cloro -1'-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	198
2	Ácido [5-cloro -1'-(2,4-dicloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	80
3	Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(quinolin-2-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	200
4	[5-cloro -1'-(4-cianobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	305
5	Ácido [5-cloro -1'-(3-cloro bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	90
10	Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(3-fenoxibencil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	95
16	Ácido [5-cloro -1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	370
17	Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	980
18	Ácido [5-cloro -2,2',5'-trioxo-1'-[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	420
76	Ácido [5-cloro -1'-[(4,6-dicloro piridin-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	1300
103	Ácido [5-cloro -1'-[(2-(3-cloro fenil)-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	46
104	Ácido [5-cloro -1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético	190
107	Ácido (1-bencil-5'-cloro -2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il)acético	72

5 Ejemplo 125: Modelo CHS

El modelo de hipersensibilidad de contacto puede utilizarse para evaluar la eficacia terapéutica de derivados espiro sobre inflamación de piel mediada por células T. El modelo es bien establecido para caracterización del compuesto para indicaciones dermatológicas como soriasis y dermatitis de contacto alérgica (Xu y otros. *J Exp Med.* 183, 1001-12, 1996). Esto implica una fase de sensibilización y posterior prueba con un antígeno (DNFB, 2,4-dinitrofluorobenceno). Esto produce inflamación de la piel con formación de edema e infiltrados celulares en la piel. El edema puede medirse por caliper en el sitio sometido a prueba (oreja de ratones). La administración intravenosa u oral con 10% Labrasol como vehículo de los compuestos de la invención 30 minutos antes de la prueba con DNFB produce una reducción de hinchazón y por lo tanto reduce la inflamación en la piel comparado con los controles positivos tratados con vehículo solamente antes de la prueba con el antígeno. Los ratones de control negativos no son sensibilizados, pero se sometieron a prueba con DNFB, por lo tanto no se produce inflamación dependiente de células T y no se forma edema. Se obtuvieron ratones Balb/c de CharlesRiver (Calcco, Italia). Los animales fueron alojados en una instalación de animales convencionales. El tratamiento se inició a una edad promedio de 8 - 12 semanas. Se compró DNFB (2,4-dinitrofluorobenceno) de Sigma-Aldrich (St.Louis, MO USA).

20 Sensibilización y prueba de CHS por DNFB

Los ratones fueron sensibilizados y sometidos a prueba para producir CHS a DNFB. La fase de sensibilización fue seguida por una fase de prueba. DNFB se diluyó en acetona/aceite de oliva (4/1) inmediatamente antes del uso. Los ratones fueron sensibilizados hasta DNFB aplicando 25 µl de 0,5% solución DNFB en la piel dorsal rasurada. Cinco días después, 10 µl de 0,2% DNFB se aplicaron sobre ambos lados de la oreja derecha (prueba). El espesor de la oreja se controló en el día 6 (1 día después de la prueba) utilizando un caliper (Mitutoyo, Milán, Italia). La hinchazón de oreja se calculó como ((Tn-T5)oreja derecha - (Tn-T5)oreja izquierda), donde Tn y T5 representan valores de espesor de oreja en el día n de investigación y día 5 con anterioridad a la prueba, respectivamente.

Los resultados para dos compuestos representativos se indican a continuación.

Compuesto 83 (administración de 60 mg/kg; po) causó una reducción en hinchazón de oreja del 40%.

Compuesto 105 (administración de 60 mg/kg; po) causó una reducción en hinchazón de oreja de 55%.

5

Ejemplo 126: Modelo de filtración vascular inducida por DK-PGD₂- en ratones

Este ensayo se describe en Takeshita y otros. (2004). Los ratones Balb/c (Elevage Janvier) (8 semanas de edad) recibieron una inyección intradérmica de DK-PGD₂ (10 µg en 30 µl) sobre sus dorsos rasurados y una inyección intravenosa de solución azul Evans (25 mg/kg) 30 min después de la administración de las moléculas de ensayo (derivado espiro). Noventa minutos después de la prueba, los animales fueron sacrificados. La piel del dorso fue retirada y se tomaron muestras de sangre. Se extrajo tinte extravasado (diámetro de perforación: 5 mm) se extrajo mediante 0,2 ml de formamida y se cuantificó por fluorescencia (E1: 585 nm, E2: 660 nm). La relación de extravasación Azul Evans se expresó de la siguiente forma: piel/suero X 1000.

10

Los porcentajes de inhibición de filtración o derrame vascular para compuestos representativos (a una dosis de 30 mg/kg) se muestran en la Tabla 3.

15

Tabla 3

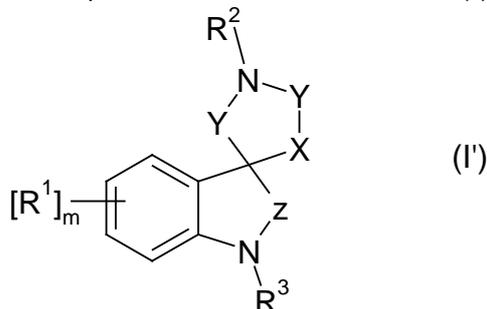
Compuesto No.	Inhibición (%)
83	77
105	60
109	38
111	65
112	61
113	55
114	44
115	45
116	51

LISTA DE REFERENCIA

- Cosmi y otros. (2000) *Eur. J. Immunol.* 30, 2972-2979
 Bush, R.K., Georgitis J.W., *Handbook of asthma y rhinitis*. 1st ed. (1997), Abingdon: Blackwell Science. 270
 Harrison y otros.(2003) *Life Sciences* 74, 489-508
 5 Hirai y otros. (2001) *J Exp. Med.* 193, 255-261
 Lewis y otros. (1982) *J. Immunol.* 129, 1627
 Matsuoka y otros. (2000) *Science* 287, 2013-2017
 Nagata y otros. (1999) *J. Immunol.* 162, 1278-1286
 Sawyer y otros. (2002) *Br. J. Pharmacol.* 137, 1163-1172
 10 Takeshita y otros (2004) *International Immunol*, 16, 947-959.
 Woodward y otros. (1990) *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* 31, 138-146
 Woodward y otros. (1993) *Eur. J. Pharmacol.* 230, 327-333
 Xu y otros. (1996) *J Exp Med.* 183, 1001-12
 WO 04/106302
 15 WO 04/096777
 WO 04/035543
 WO 04/032848
 WO 05/007094
 WO 04/108692
 20 WO 04/108717
 WO 05/102338

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I')



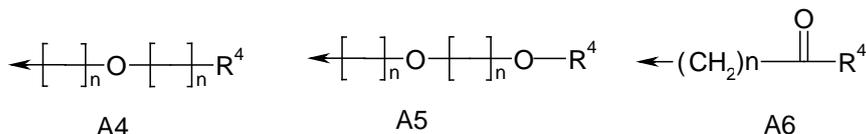
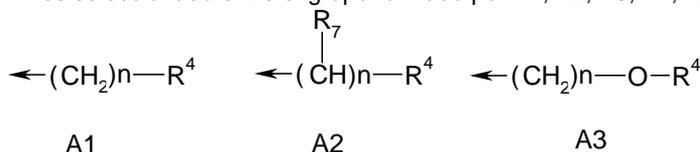
donde

5 R^1 es seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, halo-alquilo-C₁-C₆, halo-alcoxi-C₁-C₆, halógeno, arilo y heteroarilo;

m es un entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^2 es alquilo-C₃-C₆ o A; donde

A es seleccionado entre el grupo formado por A1, A2, A3, A4, A5 y A6:



10 en donde cada n es un entero independientemente seleccionado entre 1, 2, 3 ó 4; donde R^4 es seleccionado entre el grupo formado por alquilo-C₂-C₆, alqueno-C₂-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo-C₃-C₈, arilo y heteroarilo;

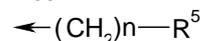
15 cada R^4 puede opcionalmente ser sustituido con uno o más grupos R^6 ;

15 cada R^6 es independientemente seleccionado entre el grupo formado por alquilo-C₁-C₆, alcoxi, alcocarbonilo, arilo, aril-alquilo-C₁-C₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo-C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo-C₃-C₈ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo-C₃-C₈ sustituido o no sustituido, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, acilamino, nitro, sulfoxilo, sulfonilo, sulfonilamina, aminosulfonilo y trihalo-alquilo-C₁-C₆;

20 R^7 es hidrógeno o alquilo-C₁-C₆;

R^3 es B, donde

B es:



25 donde n es un entero independientemente seleccionado entre 1, 2, 3 ó 4; donde

R^5 es carboxi;

X es CH₂ o NH;

cada Y es independientemente C(O) o CH₂; y

Z es C(O) o CHR⁷;

30 arilo es un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados;

heteroarilo es un grupo heteroaromático monocíclico o un grupo heteroaromático bicíclico de anillos condensados o un grupo heteroaromático tricíclico de anillos condensados;

cicloalquilo-C₃-C₈ es un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados;

35 heterocicloalquilo-C₃-C₈ es un grupo cicloalquilo-C₃-C₈, en el que hasta 3 átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos elegidos del grupo que consiste en O, S, NH o NCH₃;

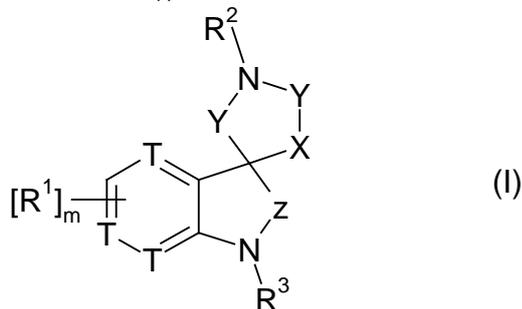
así como sus isómeros geométricos, formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros, sus formas racemato o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 es halógeno o halo-alcoxi-C₁-C₆.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R¹ es halógeno y m es 1 ó 2.
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R² es A1, y n es 1.
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde X es CH₂.
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde X es NH.
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde Z es C(O).
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo formado por:
 ácido [5-cloro-1'-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(2,4-diclorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(quinolin-2-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(4-cianobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(3-clorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(3,4-diclorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(1-naftilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(3-fenoxibencil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(3-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(4-clorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(4-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-acético,
 ácido [5-cloro-1'-(3-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(piridin-2-ilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-[[5-(trifluorometil)-2-furil]metil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(4-metilbencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-[3-(trifluorometil)bencil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(2-naftilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(1-feniletal)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(2-feniletal)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-[(2E)-3-fenilprop-2-en-1-il]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-[4-(trifluorometil)bencil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido 4-(1'-bencil-6-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il)butanoico,
 ácido [5-cloro-1'-(2-etoxietil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [1'-[2-(benciloxi)etil]-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(2-fenoxietil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(3-fenilprop-2-in-1-il)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido (1'-but-2-in-1-il-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido 4-[5-cloro-1'-(4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico,
 ácido 4-[5-cloro-1'-(4-clorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico,
 ácido 4-[5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-[4-(trifluorometil)-bencil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico,
 ácido [1'-bencil-2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [1'-(4-metoxibencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluoro-metoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [1'-(3-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluoro-metoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluoro-metoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [2,2',5'-trioxo-5-(trifluorometoxi)-1'-[3-(trifluoro-metil)bencil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [1'-(1-naftilmetil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluoro-metoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [1'-(4-clorobencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluoro-metoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [1'-(4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-5-(trifluoro-metoxi)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido 4-[5-cloro-1'-(4-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico,
 ácido 4-[5-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico,
 ácido [(3S)-1'-bencil-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [(3R)-1'-bencil-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [6-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [6-cloro-1'-(3-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [6-cloro-1'-(4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido 4-[5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(2-feniletal)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]butanoico,
 ácido [5-cloro-1'-(3,5-diclorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(4-fenoxibencil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(2-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(4-(metilsulfonil)bencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,

- ácido [1'-[4-(aminocarbonil)bencil]-5-cloro-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(3-cianobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 5 ácido [1'-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(5-cloro-2-tienil)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(2-cloro-4-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 10 ácido [5-cloro-1'-(2,5-diclorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro-[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [1'-[4-(acetilamino)bencil]-5-cloro-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(1H-indol-3-ilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro-[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(5-cloro-2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 15 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(4-cloropiridin-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(piridin-3-ilmetil)espiro-[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [1'-[(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-5-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-
 20 il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-
 il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(4,6-dicloropiridin-3-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 25 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-(2-tienilmetil)espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(3,4-dimetoxipiridin-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(isoquinolin-1-ilmetil)-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-2,2',5'-trioxo-1'-[(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 30 1'-bencil-5-cloro-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-2'H,5'H-espiro-[indol-3,3'-pirrolidina]-2,2',5'(1H)-triona,
 ácido (3R)-[5-cloro-1'-(3-clorobencil)-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido (3S)-[5-cloro-1'-(3-clorobencil)-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido (3R)-[5-cloro-1'-(3-metoxibencil)-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido (3S)-[5-cloro-1'-(3-metoxibencil)-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 35 ácido [5-cloro-1'-(2,4-difluorobencil)-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(5-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-
 40 il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(1-metil-1H-1,2,3-benzotiazol-5-il)-metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-
 il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(3-furilmetil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(2-cloro-5-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 45 ácido [5-cloro-1'-(2,5-difluorobencil)-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(2,3-difluorobencil)-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(3,5-difluorobencil)-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(3,4-difluorobencil)-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 50 ácido [5-cloro-1'-(3-fluoro-4-metoxibencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(3-cloro-5-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-[(2-(3-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 55 ácido [5-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro-[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5'-cloro-1-(5-cloro-2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-espiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético,
 ácido [5'-cloro-1-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético,
 ácido (1-bencil-5'-cloro-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético,
 ácido [5'-cloro-1-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[imidazolidina-4,3'-indol]-1'(2'H)-il]acético,
 60 ácido (3R)-[5-cloro-1-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido (3S)-[5-cloro-1-(2-fluorobencil)-2,2',5'-trioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido (3S)-[5-cloro-1-(2-fluoro-5-clorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido (3R)-[5-cloro-1-(2-fluoro-5-clorobencil)-2,2',5'-trioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido (1'-bencil-5-cloro-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 65 ácido [5-cloro-1'-[(3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(2-fluorobencil)-2,5'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético,
 ácido [5-cloro-1'-(5-cloro-2-fluorobencil)-2,5'-dioxo-espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)-il]acético y
 [5-cloro-1'-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil]-2,2'-dioxoespiro[indol-3,3'-pirrolidin]-1(2H)].

9. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I),



así como sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereómeros, sus formas racemato y tautóemrs, o sales farmacéuticamente aceptables y derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

R¹ es seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, halo-alquilo-C₁-C₆, halo-alcoxi-C₁-C₆, halógeno, arilo y heteroarilo;

m es un entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 ó 4;

R² es alquilo-C₁-C₆ o A;

R³ es B;

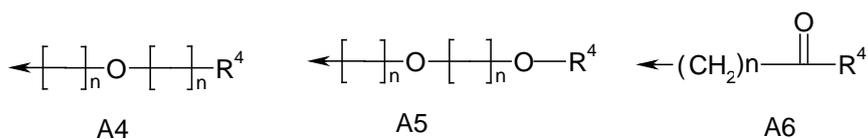
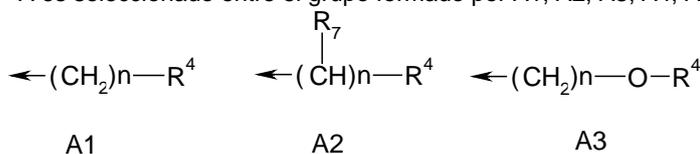
R⁴ es seleccionado entre el grupo formado por alquilo-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆, alquino-C₂-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo-C₃-C₈, arilo, heteroarilo, sulfonamino, amina, halo-alquilo-C₁-C₆, hidroxilamina e hidroxilo; donde cada R⁴ puede ser sustituido independientemente con uno o más grupos R⁶;

R⁵ es carboxi;

R⁶ es seleccionado entre el grupo formado por alquilo-C₁-C₆, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, aril-alquilo-C₁-C₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo-C₃-C₈, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, nitro, sulfoxi, sulfonilo, sulfonamida y trihalo-alquilo-C₁-C₆;

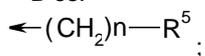
R⁷ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₆;

A es seleccionado entre el grupo formado por A1, A2, A3, A4, A5 y A6:



donde cada n es un entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4;

B es:



donde n es un entero seleccionado entre 1, 2, 3 ó 4

T es CH o N;

cada Y es independientemente C(O), o CH₂;

X es CH₂ o NH; y

Z es C(O) o CHR⁷;

arilo es un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados;

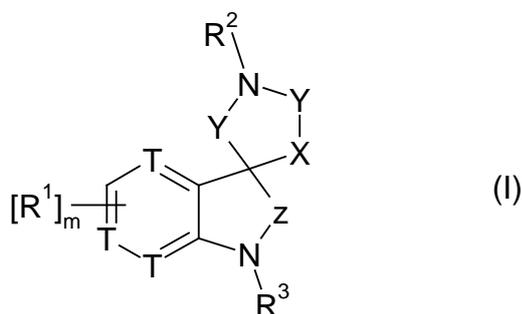
heteroarilo es un grupo heteroaromático monocíclico o un grupo heteroaromático bicíclico de anillos condensados o un grupo heteroaromático tricíclico de anillos condensados;

cicloalquilo-C₃-C₈ es un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados;

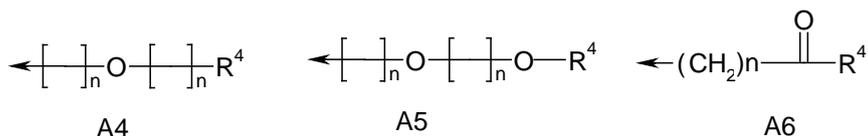
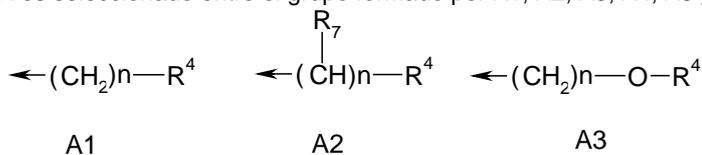
heterocicloalquilo-C₃-C₈ es un grupo cicloalquilo-C₃-C₈, en el que hasta 3 átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos elegidos del grupo que consiste en O, S, NH o NCH₃; para uso como un medicamento.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde R¹ es halógeno o halo-alcoxi-C₁-C₆.

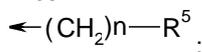
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, donde R¹ es halógeno.
- 5 es 1. 12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde R² es A1, y n es 2.
13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde R² es A5, y n es 2.
- 10 14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, donde R⁴ es arilo o heteroarilo.
15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, donde n es 1 ó 3.
- 15 16. Uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



- donde
- 20 R¹ es seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, halo-alquilo-C₁-C₆, halo-alcoxi-C₁-C₆, halógeno, arilo y heteroarilo;
- m es un entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3 ó 4;
- R² es alquilo-C₁-C₆ o A;
- R³ es B;
- 25 R⁴ es seleccionado entre el grupo formado por alquilo-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆, alquino-C₂-C₆, cicloalquilo-C₃-C₈, heterocicloalquilo-C₃-C₈, arilo, heteroarilo, sulfonilamina, amina, halo-alquilo-C₁-C₆, hidroxilamina e hidroxilo; donde cada R⁴ puede ser sustituido independientemente con uno o más grupos R⁶;
- R⁵ es carboxi;
- R⁶ es seleccionado entre el grupo formado por alquilo-C₁-C₆, alcoxi, alcoxycarbonilo, arilo, aril-alquilo-C₁-C₆, heteroarilo, heteroaril-alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo C₃-C₈, carboxilo, ciano, halógeno, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, nitro, sulfoxi, sulfonilo, sulfonamida y trihalo-alquilo-C₁-C₆;
- 30 R⁷ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₆;
- A es seleccionado entre el grupo formado por A1, A2, A3, A4, A5 y A6:



- 35 donde cada n es un entero independientemente seleccionado entre 0, 1, 2, 3 ó 4;
- B es:



- donde n es un entero seleccionado entre 1, 2, 3 ó 4,
- T es CH o N;
- 40 cada Y es independientemente C(O) o CH₂;
- X es CH₂ o NH; y
- Z es C(O) o CHR⁷;

arilo es un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados;

heteroarilo es un grupo heteroaromático monocíclico o un grupo heteroaromático bicíclico de anillos condensados o un grupo heteroaromático tricíclico de anillos condensados;

5 cicloalquilo-C₃-C₈ es un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados;

heterocicloalquilo-C₃-C₈ es un grupo cicloalquilo-C₃-C₈, en el que hasta 3 átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos elegidos del grupo que consiste en O, S, NH o NCH₃;

10 así como isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, formas racemato y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedad alérgica, dermatosis inflamatoria, enfermedades inflamatorias y desórdenes neurodegenerativos.

15 17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, donde dicha enfermedad alérgica es seleccionada entre el grupo formado por asma alérgica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad.

20 18. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, donde dicha dermatosis inflamatoria es seleccionada entre el grupo formado por dermatosis atópica, hipersensibilidad de contacto, dermatitis de contacto alérgica, urticaria crónica /urticaria autoinmune/idiopática, crónica, exantemas inducidas por drogas, fotodermatitis o erupción de luz poliforma y miositis

25 19. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, donde dicha enfermedad es seleccionada entre el grupo formado por artritis reumatoidea, osteoartritis, esclerosis múltiple y síndrome de intestino irritable.

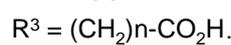
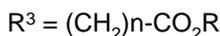
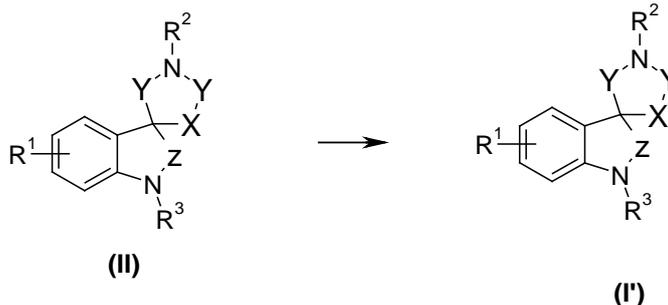
20. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, donde dicha enfermedad es dolor neuropático.

30 21. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, donde dicho compuesto es un modulador de la actividad de CRTH2.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para el tratamiento y/o prevención de enfermedad alérgica, dermatosis inflamatoria, enfermedades inflamatorias y desórdenes neurodegenerativos.

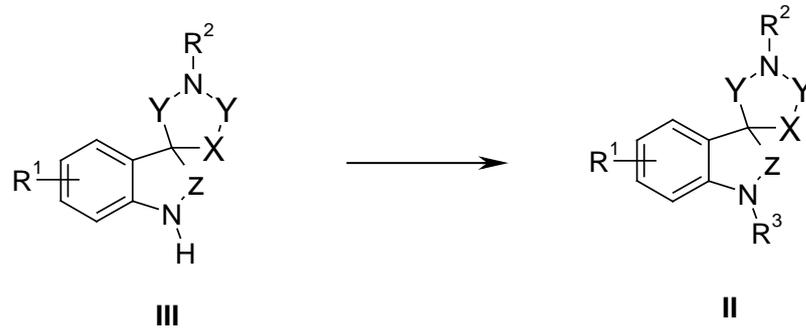
35 23. Una composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente de los mismos.

24. Procedimiento para la fabricación de compuestos de la Fórmula (I'), comprendiendo dicho procedimiento el paso de someter al intermedio II a hidrólisis:



donde R es alquilo-C₁-C₆ o bencilo y X, Y, Z, R¹ y R³ son tal como se definen en la reivindicación 1.

25. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicho procedimiento comprende el paso de someter al intermedio III a una alquilación:



26. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en el que dicho procedimiento comprende el paso de someter al intermedio IV a un paso de alquilación: