

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 245**

51 Int. Cl.:
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08750071 .6**
96 Fecha de presentación: **06.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2158205**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2010**

54 Título: **Derivados de 3,3-espiroindolinona como agentes anticáncerosos**

30 Prioridad:
17.05.2007 US 938494 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.03.2012

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**LIU, Jin-Jun;
TILLEY, Jefferson Wright y
ZHANG, Zhuming**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

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

ES 2 377 245 T3

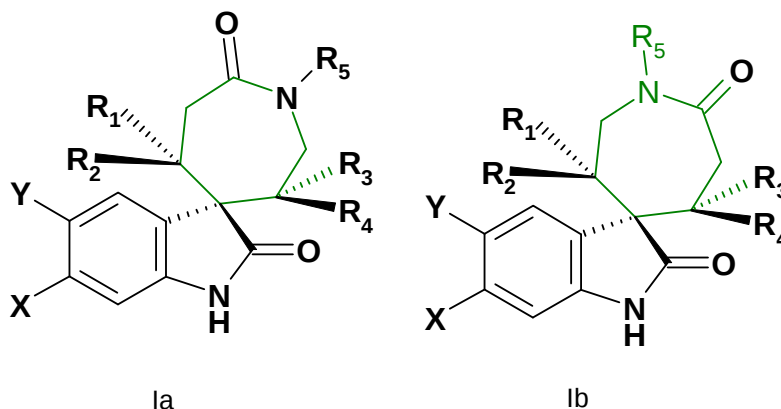
DESCRIPCIÓN

Derivados de 3,3-espiroindolinona como agentes anticáncerosos

La presente invención se refiere a derivados de oxindol, que actúan como antagonistas de las interacciones del mdm2 y por ello son útiles en su condición de agentes anticáncerosos potentes y selectivos.

- 5 La EP 0347511 describe derivados de ácido fenoxi y de fenoximetil tetrazol que tienen actividad antitumoral.

Los compuestos presentes son de las fórmulas generales



en las que

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

- 10 Y es hidrógeno,

R₁, R₂, R₃ y R₄ se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, con la condición de que uno de R₁/R₂ o R₃/R₄ sea hidrógeno y el otro no sea hidrógeno y

R₅ es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido,

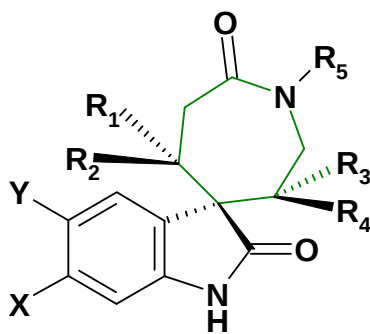
- 15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La p53 es una proteína supresora tumoral que desempeña un papel fundamental en la protección contra el desarrollo del cáncer. Guarda la integridad celular e impide la propagación de clones permanentemente dañados de las células por inducción del paro de su crecimiento o apoptosis. A nivel molecular, la p53 es un factor de transcripción que puede activar un abanico de genes implicados en la regulación del ciclo celular y en la apoptosis.

- 20 La p53 es un potente inhibidor de ciclo celular, que está estrechamente regulado por la MDM2 a nivel celular. La MDM2 y la p53 forman un bucle de control de realimentación. La MDM2 interviene en la degradación de la p53, dependiente de la ubiquitina. La p53 puede activar la expresión del gen de la MDM2, aumentando de este modo el nivel celular de la proteína MDM2. Este bucle de control de realimentación asegura que tanto la MDM2 como la p53 se man-
- 25 tienen a un nivel bajo en las células que proliferan normalmente. La MDM2 es además un cofactor de la E2F, que desempeña un papel central en la regulación del ciclo celular.

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

Están comprendidos dentro de los compuestos de la invención los compuestos de la fórmula I



en la que

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

Y es hidrógeno o flúor,

- 5 R₁, R₂, R₃ y R₄ se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, con la condición de que uno de R₁/R₂ o R₃/R₄ sea hidrógeno y el otro no sea hidrógeno,

R₅ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

Son preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que

X es halógeno,

Y es hidrógeno,

R₂ es hidrógeno,

- 15 R₄ es hidrógeno,

R₁ y R₃ se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, con la condición de que uno de R₁/R₃ es un fenilo metasustituido por halógeno con o sin sustituyentes adicionales y

R₅ es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido.

- 20 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que

X es F, Cl o Br,

Y es hidrógeno,

R₂ es hidrógeno,

R₄ es hidrógeno,

- 25 uno de R₁/R₃ es un fenilo metasustituido por halógeno con o sin sustituyentes adicionales y el otro de R₁/R₃ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo y arilo sustituido y

R₅ es hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido.

- 30 En todas las formas de ejecución anteriores, cuando uno o más de R₁ a R₄ son arilo sustituido, entonces los sustituyentes podrán elegirse entre el grupo formado por halógeno (con preferencia Cl o F) y alquilo inferior.

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

- 35 rac-(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona

- rac-(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona

(3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metilenilespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona

- 40 (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metilenilespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona

rac-(3S,4R,5R)-6'-cloro-3,5-bis-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona

(3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3(E)-(1-metil-1-propenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona

- 45 (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5(E)-(1-metil-1-propenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona

rac-(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(4-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona

rac-(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(4-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona

- 50 (3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona

(3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro 5-(3-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona

(3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(3-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona

- (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(2-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
(3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(2-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
- 5 (3R,4S,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(2-metilpropil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(2-metilpropil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
- 10 (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
(3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-ciclopropil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
(3R,4S,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
- 15 (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
(3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-(5-fluor-2-metilfenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
(3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-(5-fluor-2-metilfenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
- 20 (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-fenil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
(3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-fenil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
rac-(3S,4R,5S)-6'-bromo-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
- 25 rac-(3R,4R,5S)-6'-bromo-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
(3R,4S,5S)-6'-bromo-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
(3S,4R,5R)-6'-bromo-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
- 30 rac-(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-1-metil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
rac-(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-1-metil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
- 35 rac-(3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1-etil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
rac-(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1-etil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
- 40 (3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-etoxil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-etoxi-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletoxi)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletoxi)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
- 45 3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona
(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona.
- 50 El término "alquilo" indica grupos hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, incluidos los grupos que tienen de 1 a 7 átomos de carbono. En ciertas formas de ejecución, los sustituyentes alquilo pueden ser sustituyentes alquilo inferior. El término "alquilo inferior" indica grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y en ciertas formas de ejecución de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.
- 55 Tal como se emplea aquí, "cicloalquilo" indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, que tenga solamente átomos de carbono, cualquiera de los anillos que lo componen puede ser saturado y el término "cicloalqueno" indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable que tenga solamente átomos de carbono, pero por lo menos uno de los anillos que lo componen es parcialmente insaturado. Los ejemplos de cicloalquilos incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, bicicloalquilos, incluidos los biciclooctanos, por ejemplo el [2.2.2]biciclooctano o [3.3.0]biciclooctano, biciclononanos, por ejemplo el [4.3.0]biciclononano y biciclododecanos por ejemplo el [4.4.0]biciclododecano (decalina) o los compuestos espiro. Los ejemplos de cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a: ciclopentenilo y ciclohexenilo.
- 60
- 65 El término "alqueno", tal como se emplea aquí, significa un grupo hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene un doble enlace y tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4. Los ejem-

plos de tales "grupos alqueno" son el vinilo, etenilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.

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

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

"Arilo" significa un resto hidrocarburo carbocíclico aromático monovalente, monocíclico o bicíclico, que es con preferencia un sistema de anillo aromático de 6-10 eslabones. Los grupos arilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, tolilo y xililo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 Las formulaciones de la presente invención incluyen a las que son idóneas para la administración oral, nasal, tópica (incluida la bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en formas de dosificación unitarias y pueden fabricarse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente, que puede combinarse con un material vehículo para producir una forma individual de dosificación, dependerá del sujeto a tratar así como del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material vehículo para producir una forma unitaria de dosificación será en general una cantidad de un compuesto de la fórmula I que produzca un efecto terapéutico. En general, exceptuado un porcentaje muy bajo, esta cantidad se situará entre el 1 por ciento y el noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, con preferencia entre el 5 por ciento y el 70 por ciento, con preferencia especial entre el 10 por ciento y el 30 por ciento.

40 Los métodos para la fabricación de estas formulaciones o composiciones incluyen el paso de mezclar un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales. En general, estas formulaciones se fabrican mezclando de forma homogénea e íntima un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos o con vehículos sólidos finamente divididos o con ambos y después, si fuera necesario, moldeando el producto.

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

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

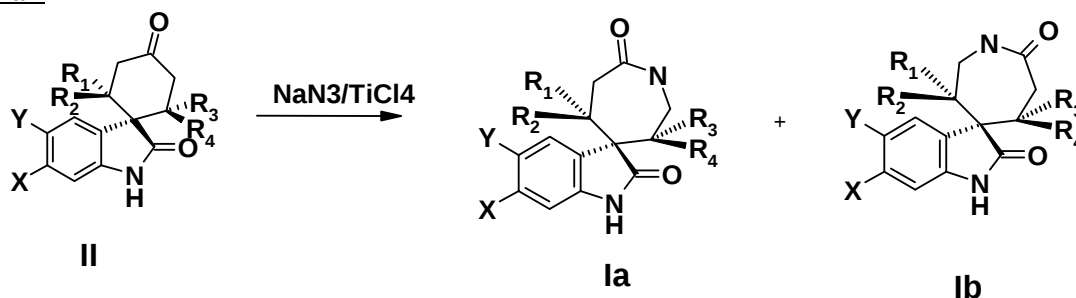
La "IC₅₀" indica la concentración de un compuesto particular, que se requiere para inhibir en un 50 % una actividad específica medida. La IC₅₀ puede medirse, entre otros, del modo descrito a continuación.

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

65 En los siguientes esquemas de síntesis se presentan tres métodos generales de obtención de los compuestos de la invención, a saber los compuestos de la fórmula I. En el método A, ilustrado en el esquema 1, se convierte un

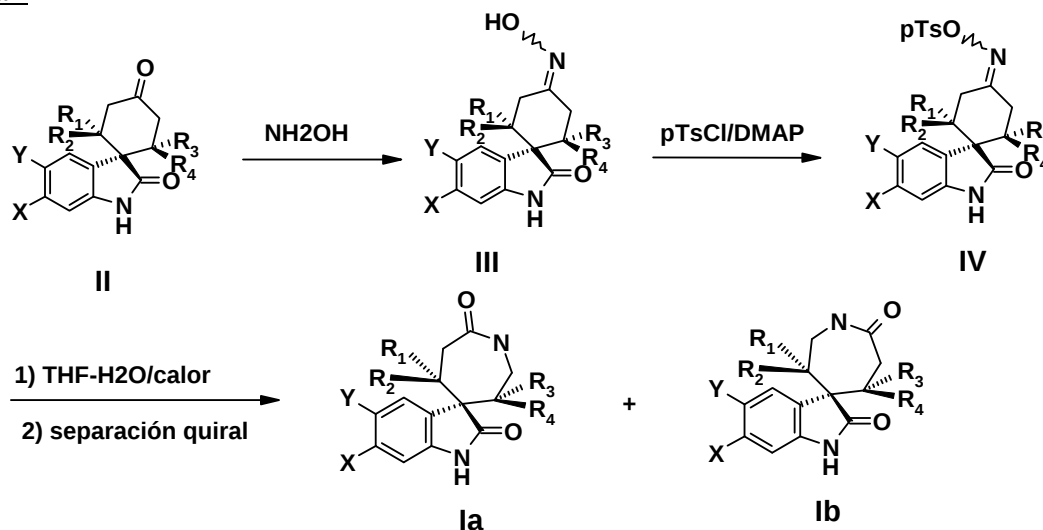
compuesto de la fórmula II en un compuesto de la fórmula I por calentamiento con NaN_3 en presencia de un catalizador ácido.

Esquema 1



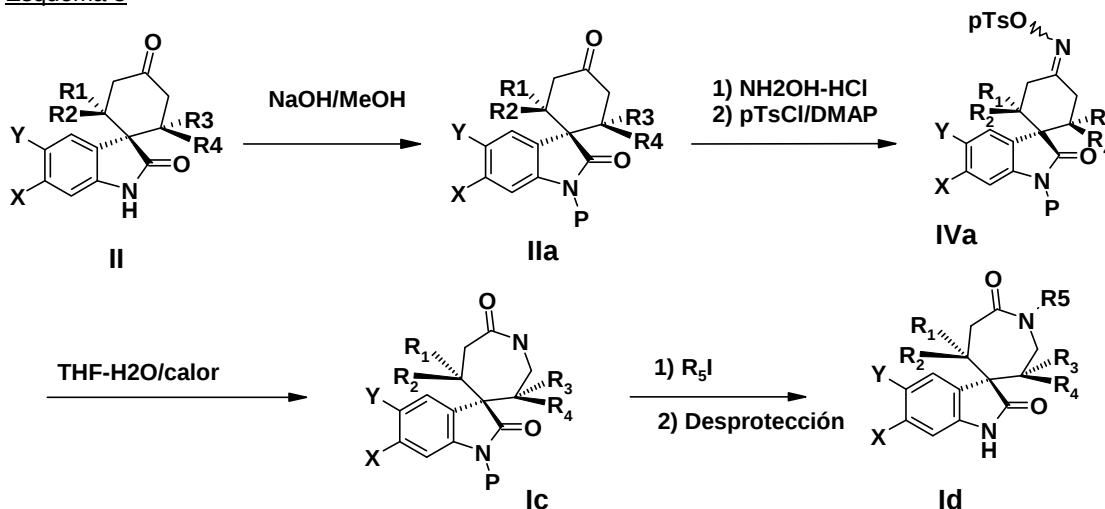
5 En el método B, representado en el esquema 2, se convierte un compuesto de la fórmula II en un compuesto de la fórmula I por reacción con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ y p-TsCl para formar los compuestos intermedios oxima III y IV y posterior calentamiento por irradiación de microondas en presencia de un catalizador ácido.

Esquema 2



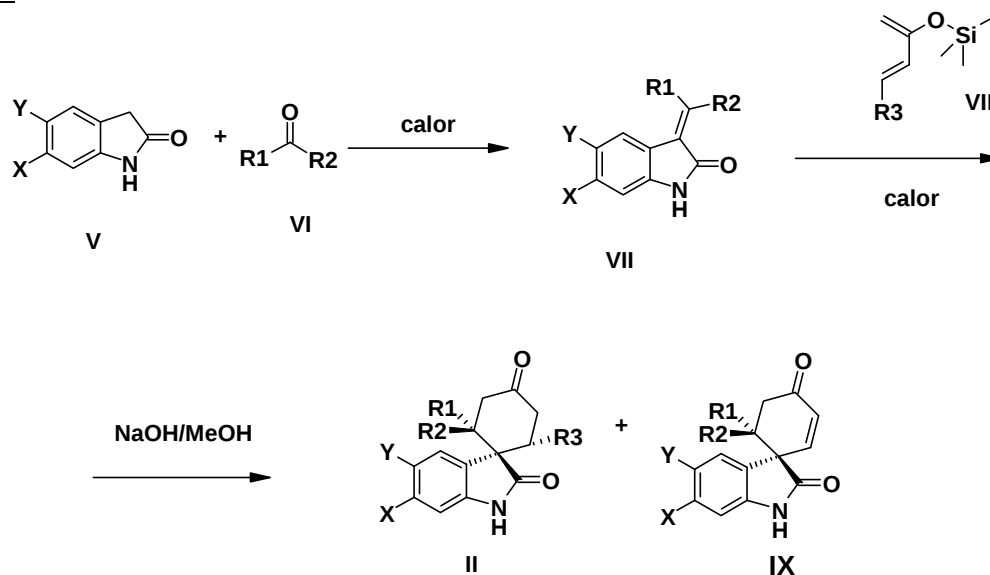
15 En el método C, se convierte una forma protegida del compuesto IIa de la fórmula II en un compuesto de la fórmula Id por reacción con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ y p-TsCl para formar los compuestos intermedios oxima III y IV, calentamiento por irradiación de microondas en presencia de un catalizador ácido para formar el compuesto Ic y posterior desprotección (esquema 3).

Esquema 3



20 El material de partida de la fórmula II se obtiene a partir de las indolonas V y aldehídos VI por condensación y posterior reacción de Diels-Alder con un silil-enol-éter VIII (esquema 4).

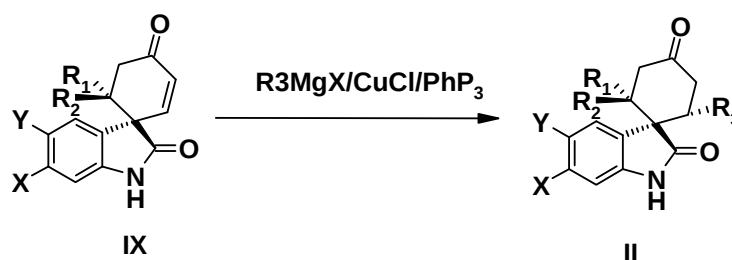
Esquema 4



Como alternativa, tal como se representa en el esquema 5, se puede obtener un compuesto de la fórmula II a partir de un compuesto de la fórmula IX por una reacción de adición 1,4 con un reactivo de Grignard.

5

Esquema 5



EJEMPLOS

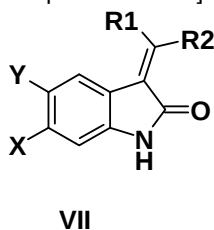
- 10 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse con arreglo a técnica ya conocidas. Se facilitan ejemplos y referencias para ayudar en la comprensión de la presente invención, cuyo verdadero alcance se establece en las reivindicaciones anexas.

Ejemplo 1

- 15 Pasos generales de síntesis y materiales de partida

Ejemplo 1a

Obtención del compuesto intermedio E/Z-[sustituida por metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona VII

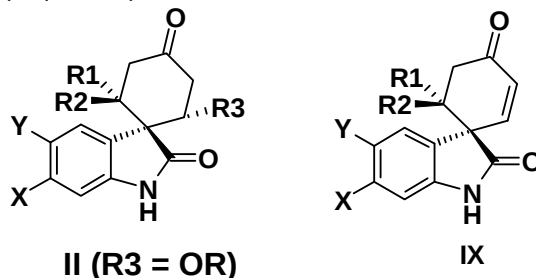


20

A la mezcla del oxindol apropiado (92 mmoles) y aldehído (92 mmoles) en metanol (100 ml) se le añade por goteo la pirrolidina (92 mmoles). Se calienta la mezcla a 70°C durante 3 h. Se enfría la mezcla a 4°C, se filtra, se recoge el precipitado resultante y se seca, obteniéndose una mezcla de E/Z-[sustituida por metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona VII (>90 %).

Ejemplo 1b

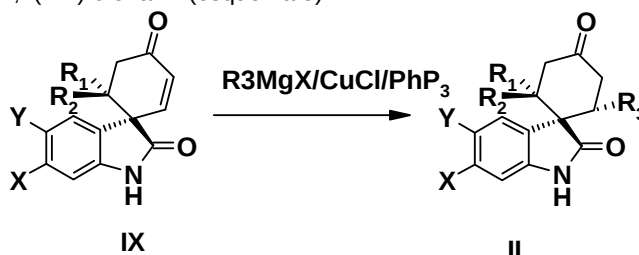
Obtención de la rac-(6-alcoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona II y de la rac-espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona IX (esquema 4).



En un tubo sellado, a una suspensión de la E/Z-[sustituida por metilideno]-1,3-dihidro-indol-2-ona VII (15,0 mmoles) en tolueno (50 ml) se le añade el (3-metoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano (3,44 g, 20,0 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a 140°C durante 24 h. Se elimina el disolvente por concentración. Se disuelve el residuo en MeOH (50 ml) y se trata con NaOH 4 N (5 ml) a t.amb. durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con AcOEt y se lava con agua y salmuera. Después de la concentración se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose la rac-(6-alcoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona II y la rac-espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona IX.

Ejemplo 1c

Obtención de la rac-(6-sustituida-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona II a partir de la rac-espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona IX (esquema 5)

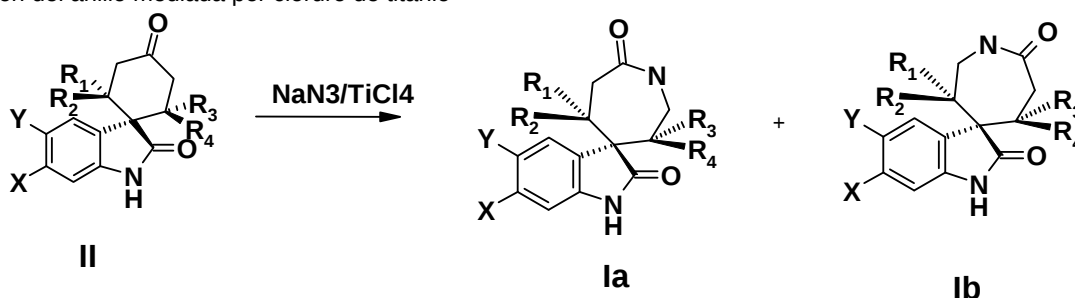


En un matraz equipado con un septo y varilla agitadora se suspende una mezcla de CuCl (17,6 mg, 0,18 mmoles) y Ph₃P (76,1 mg, 0,21 mmoles) en THF (2 ml). Después de agitar en atmósfera de argón a t.amb. durante 30 min, se añade la rac-espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona IX (0,28 mmoles) en una porción. Después de agitar durante 10 min más se añade por goteo el R₃MgX (0,84 mmoles) a la mezcla resultante a 0°C durante 5 min. Después de agitar en atmósfera de argón entre 0°C y -10°C durante 1 h, se mantiene la mezcla reaccionante en agitación durante una noche con el baño de hielo. Se añade una solución sat. de NH₄Cl a la mezcla reaccionante. Se separa la fase orgánica. Después se separa la mezcla por cromatografía de columna flash, obteniéndose la rac-(6-sustituida-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona II*.

Ejemplo 2

Procedimiento general de obtención de compuestos I
Método A

Obtención de compuestos I a partir de la rac-(6-sustituida)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona II por extensión del anillo mediada por cloruro de titanio

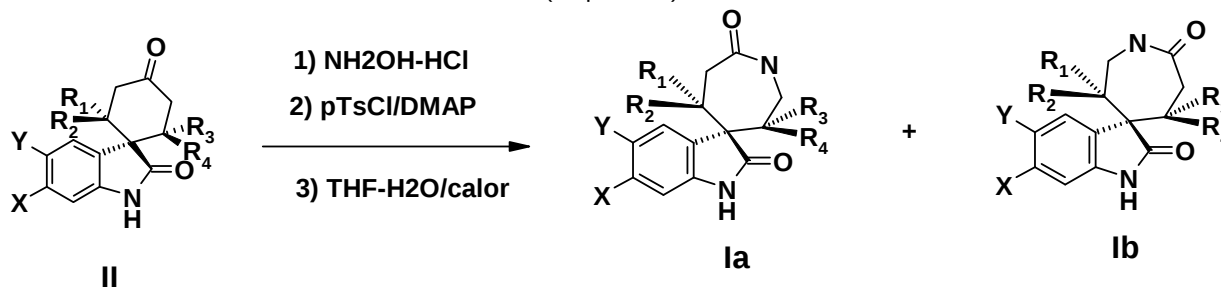


A una suspensión de la rac-(6-sustituida)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona II apropiada (0,29 mmoles) y NaN₃ (0,72 mmoles) en MeCN (10 ml) se le añade el TiCl₄ (0,29 mmoles) y se mantiene la mezcla

reaccionante en ebullición a reflujo durante 6-8 h. Se interrumpe la reacción añadiendo una solución sat. de NaHCO₃ y después se enfría a t.amb. Se extrae la mezcla reaccionante con AcOEt y se elimina el disolvente por concentración. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (AcOEt del 15% al 100 % en hexano), obteniéndose una mezcla de compuestos Ia y Ib. Se continúa la separación de la mezcla por cromatografía normal de columna flash, obteniéndose las formas racémicas de los compuestos Ia y Ib, o por cromatografía en columna quiral, obteniéndose los enantiómeros puros de los compuestos Ia y Ib.

Método B

- 10 Obtención de compuestos I a partir de la rac-(6-sustituida)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona II por extensión del anillo mediada con cloruro de titanio (esquema 4)



Paso 1

- 15 Se mantiene en ebullición a reflujo durante 1-3 h una suspensión de la rac-(6-sustituida)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona II (0,52 mmoles), NaOH (0,52 mmoles) y NH₂OH-HCl (0,52 mmoles) en EtOH-agua (3/2, 20 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía, obteniéndose la oxima correspondiente en forma de sólido blanco.

Paso 2

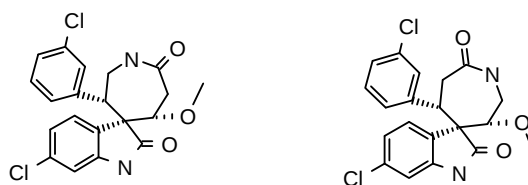
- 25 A la solución de la rac-E/Z-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-oxima obtenida antes (0,39 mmoles) y DMAP (0,78 mmoles) en diclorometano (3 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (0,39 mmoles) en diclorometano (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el residuo por cromatografía, obteniéndose los correspondientes isómeros E y Z de las espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oximas en forma de sólido blanco.

Paso 3

- 30 Se disuelve la rac-Z- o -E-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oxima (1 mmol) obtenida en el paso 2 en THF/H₂O (10/5 ml) y en un tubo sellado se calienta por irradiación con microondas a 100°C durante 30 min. Se diluye la mezcla con AcOEt, se lava con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía, obteniéndose la correspondiente rac-espiro[3H-indol-3,4'-azepano]-2,7'(1'H)-diona Ia o Ib, que pueden separarse seguidamente por cromatografía en columna quiral, obteniéndose los enantiómeros puros de los compuestos Ia y Ib.

Ejemplo 3

- 40 Obtención de la rac-(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona y rac-(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona



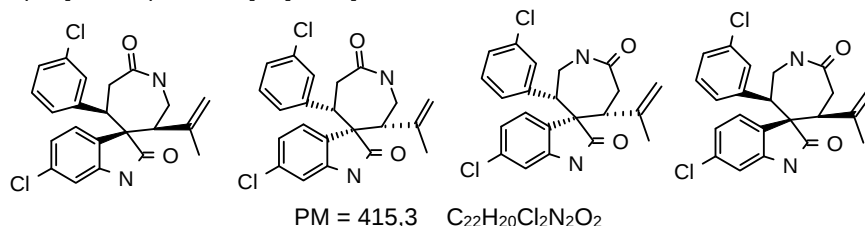
PM = 405,3 C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₃

- 45 De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 (método A) se hace reaccionar la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (156 mg, 0,4 mmoles) con NaN₃ (52 mg, 0,8 mmoles) en presencia de TiCl₄ (1,0 M en CH₂Cl₂, 0,8 ml) (Aldrich) en acetonitrilo (10 ml), obteniéndose la rac-(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (25,3 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]: 405,0767, hallado = 405,0765 y la rac-

(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona:
EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_3 + H [(M+H)^+]$: 405,0767, hallado = 405,0768.

Ejemplo 4

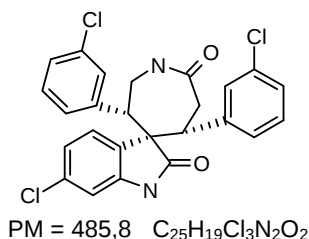
- Obtención de la (3S,4R,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metilenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metilenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metilenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona y (3R,4S,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metilenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona



- De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 (método A) se hace reaccionar la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-iso-propenil-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (120 mg, 0,3 mmoles) con NaN_3 (39 mg, 0,6 mmoles) en presencia de $TiCl_4$ (1,0 M en CH_2Cl_2 , 0,3 ml) (Aldrich) en acetonitrilo (10 ml) y después se separa por cromatografía quiral, obteniéndose la (3S,4R,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metilenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (25,9 mg): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 415,0975, hallado = 415,0974; (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metilenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (28,8 mg): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 415,0975, hallado = 415,0975; (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metilenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (20,7 mg): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 415,0975, hallado = 415,0974; y (3R,4S,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metilenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (21,6 mg): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 415,0975, hallado = 415,0974.

Ejemplo 5

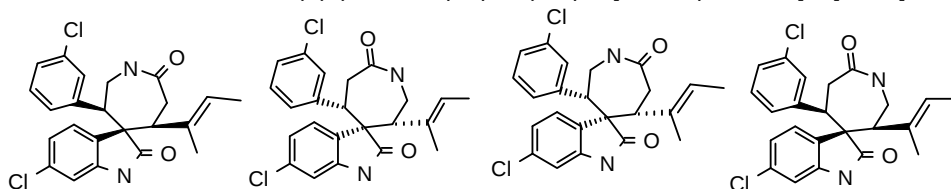
- Obtención de la rac-(3S,4R,5R)-6'-cloro-3,5-bis-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona



- De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 (método A) se hace reaccionar la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-clorofenil)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (141 mg, 0,3 mmoles) con NaN_3 (39 mg, 0,6 mmoles) en presencia de $TiCl_4$ (1,0 M en CH_2Cl_2 , 0,3 ml) (Aldrich) en acetonitrilo (10 ml), obteniéndose la rac-(3S,4R,5R)-6'-cloro-3,5-bis-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona: EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{25}H_{19}Cl_3N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 485,0585, hallado = 485,0585.

Ejemplo 6

- Obtención de la (3R,4S,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5(E)-(1-metil-1-propenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona; (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3(E)-(1-metil-1-propenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona; (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5(E)-(1-metil-1-propenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona y (3S,4R,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3(E)-(1-metil-1-propenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona

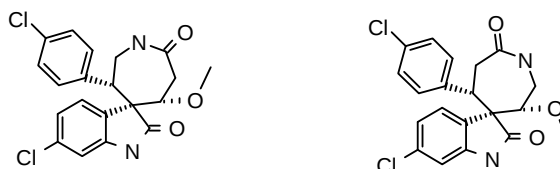




De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 (método A) se hace reaccionar la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(1-metil-propenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (120 mg, 0,29 mmoles) con NaN₃ (47,1 mg, 0,72 mmoles) en presencia de TiCl₄ (1,0 M en CH₂Cl₂, 0,29 ml) (Aldrich) en acetonitrilo (10 ml) y después se separa por cromatografía quiral, obteniéndose la 3R,4S,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5(E)-(1-metil-1-propenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (13,5 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 429,1131; hallado = 429,1131; (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3(E)-(1-metil-1-propenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (15,8 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 429,1131; hallado = 429,1131; (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5(E)-(1-metil-1-propenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (13,7 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 429,1131; hallado = 429,1131; y (3S,4R,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3(E)-(1-metil-1-propenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (14,5 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₂Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 429,1131; hallado = 429,1131.

Ejemplo 7

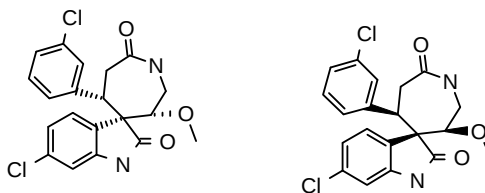
Obtención de la rac-(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(4-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona y rac-(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(4-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 (método A) se hace reaccionar la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(4-clorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (312 mg, 0,8 mmoles) con NaN₃ (104 mg, 1,6 mmoles) en presencia de TiCl₄ (1,0 M en CH₂Cl₂, 0,8 ml) (Aldrich) en acetonitrilo (20 ml), obteniéndose la rac-(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(4-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (18,6 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]: 405,0767; hallado = 405,0768; y la rac-(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(4-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (19,7 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]: 405,0767; hallado = 405,0768.

Ejemplo 8

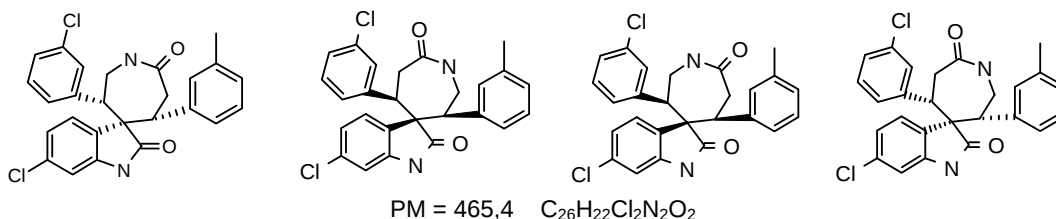
Obtención de la (3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona y la (3S,4S,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona



De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 (método A) se hace reaccionar la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (156 mg, 0,4 mmoles) con NaN₃ (52 mg, 0,8 mmoles) en presencia de TiCl₄ (1,0 M en CH₂Cl₂, 0,8 ml) (Aldrich) en acetonitrilo (10 ml) y después se separa por cromatografía quiral, obteniéndose la (3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (17,6 mg) y la (3S,4S,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona.

Ejemplo 9

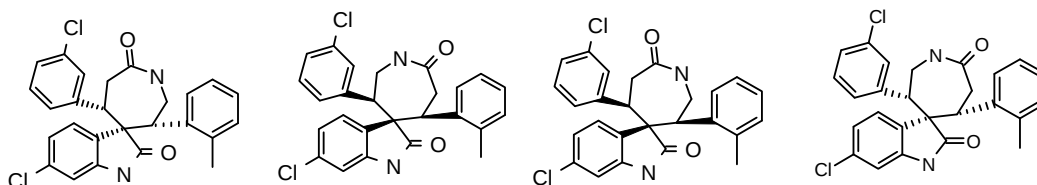
Obtención de la (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(3-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3S,4R,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(3-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3R,4S,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(3-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona y (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(3-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona.



- De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 (método A) se hace reaccionar la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(3-metilfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (140 mg, 0,31 mmoles) con NaN₃ (50,1 mg, 0,78 mmoles) en presencia de TiCl₄ (1,0 M en CH₂Cl₂, 0,31 ml) (Aldrich) en acetonitrilo (10 ml) y después se separa por cromatografía quiral, obteniéndose la (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(3-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (11,2 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [(M+H)⁺]: 465,1131; hallado = 465,1132; la (3S,4R,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(3-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (10,7 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [(M+H)⁺]: 465,1131; hallado = 465,1131; la (3R,4S,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(3-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (10,3 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [(M+H)⁺]: 465,1131; hallado = 465,1131; y la (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(3-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (10,1 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [(M+H)⁺]: 465,1131; hallado = 465,1131.

Ejemplo 10

- Obtención de la (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(2-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3R,4S,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(2-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3S,4R,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(2-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona y (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(2-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona.



- PM = 465,4 $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$

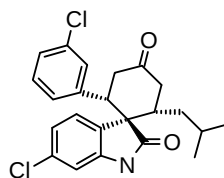
- De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 (método A) se hace reaccionar la rac-(1S,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(2-metilfenil)espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (115,0 mg, 0,26 mmoles) con NaN₃ (42,3 mg, 0,65 mmoles) en presencia de TiCl₄ (1,0 M en CH₂Cl₂, 0,26 ml) (Aldrich) en acetonitrilo (10 ml) y después se separa por cromatografía quiral, obteniéndose la (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(2-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (11,0 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [(M+H)⁺]: 465,1131; hallado = 465,1131; (3R,4S,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(2-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (10,6 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [(M+H)⁺]: 465,1131; hallado = 465,1130.

- (3S,4R,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(2-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (10,1 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [(M+H)⁺]: 465,1131; hallado = 465,1131.

- (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(2-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (10,2 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$ + H [(M+H)⁺]: 465,1131; hallado = 465,1131.

Ejemplo 11

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

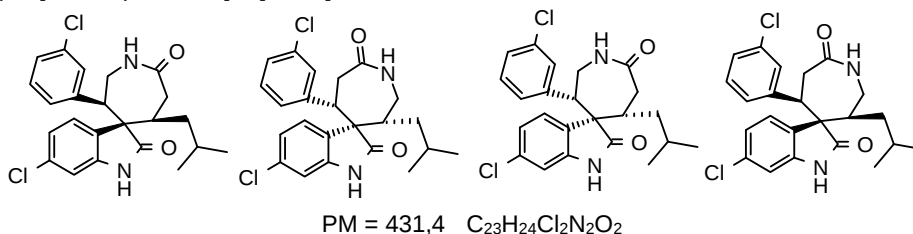


PM = 416,4 $C_{23}H_{23}Cl_2NO_2$

- En un matraz equipado con septo y varilla agitadora se suspende una mezcla de CuCl (49,0 mg, 0,50 mmoles) y Ph₃P (181,1 mg, 0,50 mmoles) en THF (10 ml). Después de agitar en atmósfera de argón a t.amb. durante 30 min se añade la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (179 mg, 0,50 mmoles) en una porción. Se agita durante 10 min más, se añade por goteo el bromuro de 2-metilpropilmagnesio (2,0 M en éter, 1,25 ml, 2,5 mmoles) a la mezcla resultante a 0°C durante 5 min. Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación en atmósfera de argón entre 0°C y -10°C durante 2,5 h. Se le añade una solución sat. de NH₄Cl para interrumpir la reacción. Se separa la fase orgánica. Por CCF/EM (AcOEt/hex = 1/2) se constata la presencia de una mezcla de los dos isómeros de los productos deseados y la ausencia de materiales de partida. Después se separa la mezcla por cromatografía de columna flash, obteniéndose la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(2-metilpropil)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (165,1 mg, 80,3 %): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₃Cl₂NO₂ + H [(M+H)⁺]: 416,1179, hallado = 416,1179.

Ejemplo 12

- Obtención de la (3R,4S,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(2-metilpropil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona, (3R,4S,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(2-metilpropil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona, (3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(2-metilpropil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona y (3S,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(2-metilpropil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona.



Paso 1

- Se mantiene en ebullición a reflujo durante 3 h una suspensión de rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(2-metilpropil)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (135,0 mg, 0,32 mmoles), NaOH (100,0 mg, 2,5 mmoles) y NH₂OH-HCl (173,8 mg, 2,5 mmoles) en EtOH-agua (3/2, 5 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía, obteniéndose la oxima correspondiente (136,2 mg, 97,4%) en forma de sólido blanco, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

Paso 2

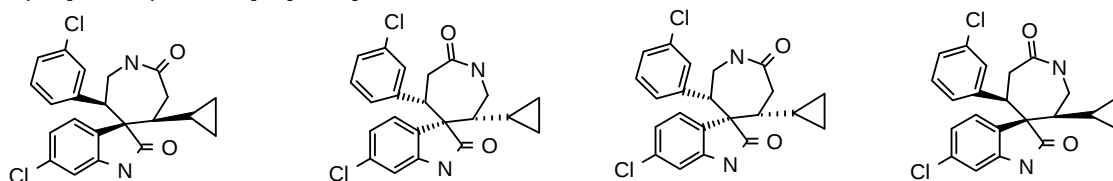
- A la solución de la rac-E/Z-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-oxima obtenida antes (130,0 mg, 0,30 mmoles) y DMAP (80,5 mg, 0,66 mmoles) en diclorometano (2 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (125,9 mg, 0,66 mmoles) en diclorometano (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el residuo por cromatografía, obteniéndose los correspondientes isómeros E y Z de las espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oximas (135,9 mg, 77,3%) en forma de sólido blanco, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

Paso 3

- Se disuelve la rac-Z- o -E-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oxima (120,0 mg, 0,21 mmoles) obtenida en el paso 2 en THF/H₂O (3/1,5 ml) y en un tubo sellado se calienta por irradiación con microondas a 100°C durante 20 min. Se diluye la mezcla con AcOEt, se lava con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna quiral, obteniéndose la (3R,4S,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(2-metilpropil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona (13,8 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 431,1288; hallado = 431,1287; la (3R,4S,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(2-metilpropil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona (15,1 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 431,1288; hallado = 431,1287; la (3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(2-metilpropil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona (14,1 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 431,1288; hallado = 431,1287; la (3S,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(2-metilpropil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona (15,2 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 431,1288; hallado = 431,1288.

Ejemplo 13

Obtención de la (3R,4S,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-ciclopropil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-ciclopropil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona y (3S,4R,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona.

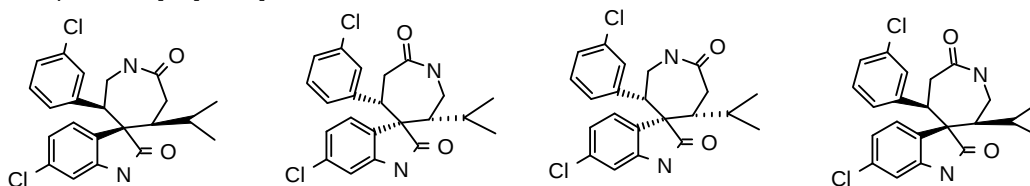


PM = 415,3 $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 (método B) se hace reaccionar la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-ciclopropilespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (148,1 mg, 0,37 mmoles) con $NH_2OH \cdot HCl$ (128,6 mg, 1,85 mmoles), NaOH (74,0 mg, 1,85 mmoles) en EtOH-agua (3/2, 10 ml) a reflujo durante 2 h, después se hace reaccionar con cloruro de p-toluenosulfonilo (141,1 mg, 0,74 mmoles) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente durante 30 min y se calienta por irradiación con microondas a 90°C durante 20 min. Se diluye la mezcla con AcOEt, se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna quiral, obteniéndose la (3R,4S,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-ciclopropil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (22,5 mg): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 415,0975, hallado = 415,0974; la (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (25,8 mg): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 415,0975, hallado = 415,0974; la (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-ciclopropil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (14,1 mg): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 415,0975, hallado = 415,0975; y la (3S,4R,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (15,2 mg): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{20}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 415,0975, hallado = 415,0975.

Ejemplo 14

Obtención de la (3R,4S,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3R,4S,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3S,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona.

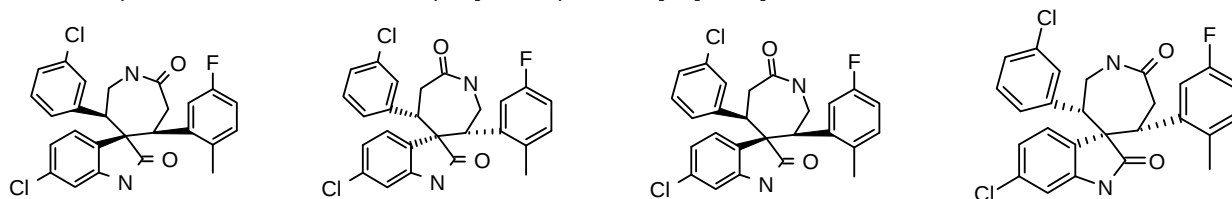


PM = 417,3 $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2$

De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 (método B) se hace reaccionar la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(1-metiletil)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (402,3 mg, 1,00 mmol) con $NH_2OH \cdot HCl$ (347,5 mg, 5,00 mmoles), NaOH (200,0 mg, 5,00 mmoles) en EtOH-agua (3/2, 15 ml) a reflujo durante 3 h, después se hace reaccionar con cloruro de p-toluenosulfonilo (762,8 mg, 4,00 mmoles) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente durante 2 h y se calienta por irradiación con microondas a 100°C durante 20 min. Se diluye la mezcla con AcOEt, se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna quiral, obteniéndose la (3R,4S,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (18,9 mg): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 417,1131; hallado = 417,1132; la (3R,4S,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (18,2 mg): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 417,1131; hallado = 417,1132; la (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (17,6 mg): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 417,1131; hallado = 417,1132; y la (3S,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (15,1 mg): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{22}Cl_2N_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 417,1131, hallado = 417,1132.

Ejemplo 15

Obtención de la (3R,4S,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-(5-fluor-2-metilfenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-(5-fluor-2-metilfenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-(5-fluor-2-metilfenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona; (3S,4R,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-(5-fluor-2-metilfenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona



10

PM = 483,4 C₂₆H₂₁Cl₂FN₂O₂

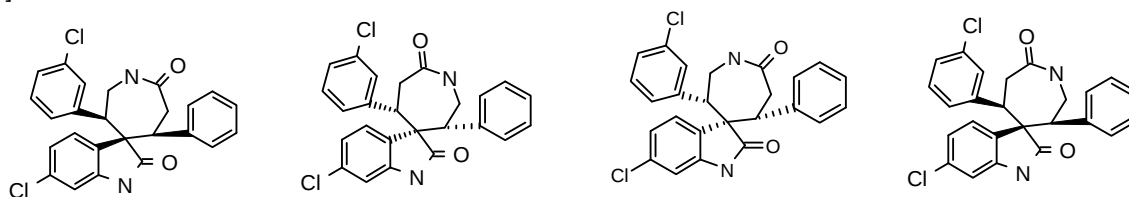
De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 (método B) se hace reaccionar la rac-(1S,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(5-fluor-2-metilfenil)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (130,0 mg, 0,28 mmoles) con NH₂OH-HCl (97,3 mg, 1,40 mmoles), NaOH (56,0 mg, 1,40 mmoles) en EtOH-agua (3/2, 5 ml) a reflujo durante 3 h, después se hace reaccionar con cloruro de p-toluenosulfonilo (114,4 mg, 0,60 mmoles) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 h y se calienta por irradiación con microondas a 100°C durante 20 min. Se diluye la mezcla con AcOEt, se lava con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna quiral, obteniéndose la (3R,4S,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-(5-fluor-2-metilfenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (15,9 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₆H₂₁Cl₂FN₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 483,1037, hallado = 483,1036; la (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-(5-fluor-2-metilfenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (11,3 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₆H₂₁Cl₂FN₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 483,1037, hallado = 483,1037; la (3S,4R,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-(5-fluor-2-metilfenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (8,3 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₆H₂₁Cl₂FN₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 483,1037, hallado = 483,1036; la (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-(5-fluor-2-metilfenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (12,5 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₆H₂₁Cl₂FN₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 483,1037, hallado = 483,1038.

20

25

Ejemplo 16

Obtención de la (3R,4S,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-fenil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-fenil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-fenil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3S,4R,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-fenil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona



35

PM = 451,4 C₂₅H₂₀Cl₂N₂O₂

De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 (método B) se hace reaccionar la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-fenil-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (150,0 mg, 0,34 mmoles) con NH₂OH-HCl (119,5 mg, 1,72 mmoles), NaOH (68,8 mg, 1,72 mmoles) en EtOH-agua (3/2, 10 ml) a reflujo durante 2 h, después se hace reaccionar con cloruro de p-toluenosulfonilo (133,1 mg, 0,70 mmoles) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 h y se calienta por irradiación con microondas a 90°C durante 20 min. Se diluye la mezcla con AcOEt, se lava con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna quiral, obteniéndose la (3R,4S,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-fenil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (19,4 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₅H₂₀Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 451,0975, hallado = 451,0974; la (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-fenil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (20,1 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₅H₂₀Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 451,0975, hallado = 451,0974; la (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-fenil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (20,5 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₅H₂₀Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 451,0975; hallado = 451,0974; la (3S,4R,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-fenil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (21,6 mg): EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₅H₂₀Cl₂N₂O₂ + H [(M+H)⁺]: 451,0975; hallado = 451,0974.

45

50

Ejemplo 17

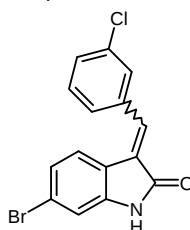
Obtención de la rac-(3S,4R,5S)-6'-bromo-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, rac-(3R,4R,5S)-6'-bromo-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona



PM = 449,7 C₂₀H₁₈BrClN₂O₃

Paso 1

- 10 Obtención del compuesto intermedio E/Z-6-bromo-3-(3-cloro-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona

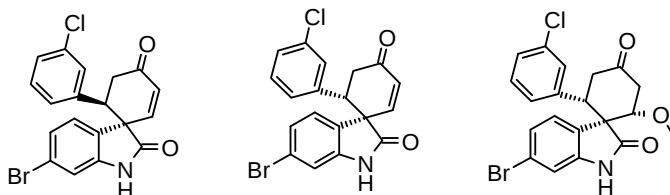


PM = 334,60 C₁₅H₉BrClNO

- 15 A una mezcla de 6-bromooxindol (5 g, 23,6 mmoles) (Combi-blocks) y 3-cloro-benzaldehído (3,3 g, 23,6 mmoles) (Aldrich) en metanol (50 ml) se le añade por goteo la pirrolidina (1,7 g, 23,6 mmoles) (Aldrich). Se calienta la mezcla a 90°C durante 4 h. Después se enfría a 0°C, se filtra la mezcla, se recoge el precipitado resultante y se seca, obteniéndose una mezcla de la E/Z-6-bromo-3-(3-cloro-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona en forma de sólido amarillo brillante (rendimiento = 5 g, 63 %).

Paso 2

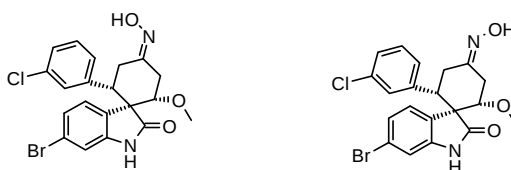
Obtención de la rac-(1R,2R)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona, rac-(1R,2S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y rac-(1R,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona.



- 25 A una suspensión de la E/Z-6-bromo-3-(3-cloro-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (4,3 g, 12,9 mmoles) en tolueno (50 ml) en un tubo sellado se le añade el (3-metoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano (5 g, 29 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a 150°C durante 24 h. Se elimina el disolvente por concentración. Se disuelve el residuo en MeOH (80 ml) y se trata a temperatura ambiente durante 2 h con NaOH 1 N (20 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con AcOEt y se lava con agua y salmuera. Después de la concentración se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (AcOEt del 11% al 25% en hexano), obteniéndose la rac-(1R,2R)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,4 g, 7,7 %) en forma de sólido blanco. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₁₉H₁₃BrClNO₂ + H [(M+H)⁺]: 401,9891; hallado = 401,9891; la rac-(1R,2S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (1,2 g, 23%) en forma de sólido blanco; EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₁₉H₁₃BrClNO₂ + H [(M+H)⁺]: 401,9891; hallado = 401,9891; y la rac-(1R,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (2,1 g, 39,8 %) en forma de sólido blanco mate. EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₀H₁₇BrClNO₃ + H [(M+H)⁺]: 434,0153, hallado = 434,0153.

Paso 3

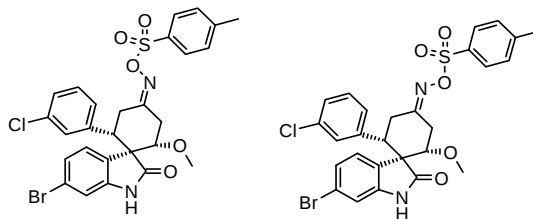
Obtención de la rac-E-(1S,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metoxi-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-oxima y rac-Z-(1S,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metoxi-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-oxima



A la suspensión de la rac-(1R,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metoxiespiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (1,69 g, 3,89 mmoles) y $\text{NH}_4\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,27 g, 3,89 mmoles) en EtOH (40 ml) se le añade una solución acuosa de NaOH (1 N, 4 ml, 4 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 1 h. El análisis de CCF indica la formación del producto deseado y el consumo total del material de partida. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO_4 y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (AcOEt:hexanos = 1:3, 1:2, después 1:1), obteniéndose el producto menos polar, la rac-E-(1R,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metoxi-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-oxima en forma de sólido blanco (0,8 g, 46%): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrClN}_2\text{O}_3 + \text{H}^+[(\text{M}+\text{H})^+]$: 449,0262, hallado = 449,0260; la rac-Z-(1R,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metoxi-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-oxima en forma de sólido blanco (0,8 g, 46%): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrClN}_2\text{O}_3 + \text{H}^+[(\text{M}+\text{H})^+]$: 449,0262, hallado = 449,0261.

Paso 4

Obtención de la rac-E-(1R,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metoxil-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oxima y rac-Z-(1R,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metoxil-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oxima



A la solución de la rac-E-(1R,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metoxi-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-oxima (0,7 g, 1,56 mmoles) y DMAP (0,19 g, 1,56 mmoles) en diclorometano (35 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (0,3 g, 1,56 mmoles) en diclorometano (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla y se purifica el residuo por cromatografía (AcOEt del 20% al 40% en hexanos), obteniéndose la rac-E-(1R,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metoxi-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oxima en forma de sólido blanco (0,72 g, 77%): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrClSN}_2\text{O}_5 + \text{H}^+[(\text{M}+\text{H})^+]$: 603,0351, hallado = 603,0352.

A la solución de la rac-Z-(1R,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metoxi-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-oxima (0,67 g, 1,49 mmoles) y DMAP (0,18 g, 1,49 mmoles) en diclorometano (30 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (0,28 g, 1,49 mmoles) en diclorometano (20 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla y se purifica el residuo por cromatografía (AcOEt del 20% al 40% en hexanos), obteniéndose la rac-E-(1R,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metoxi-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oxima en forma de sólido blanco (0,7 g, 78%): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{BrClSN}_2\text{O}_5 + \text{H}^+[(\text{M}+\text{H})^+]$: 603,0351, hallado = 603,0351.

Paso 5

Obtención de la rac-(3'S,3S,5'S)-6-bromo-3'-(3-clorofenil)-5'-metoxi-espiro[3H-indol-3,4'-azepano]-2,7'(1'H)-diona y rac-(3'R,3S,5'S)-6-bromo-5'-(3-clorofenil)-3'-metoxi-espiro[3H-indol-3,4'-azepano]-2,7'(1'H)-diona

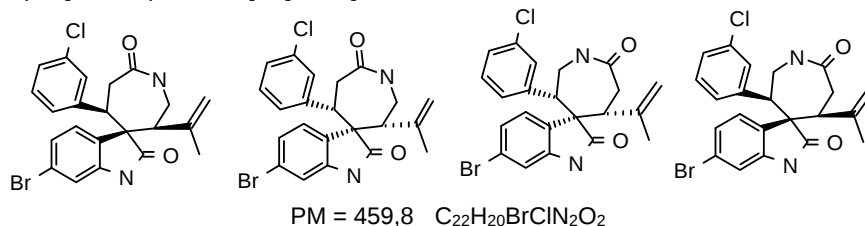
Se disuelve la rac-Z-(1R,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metoxi-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oxima (0,6 g, 1 mmoles) obtenida en el paso 4 en THF/ H_2O (10/5 ml) y en un tubo sellado se calienta por irradiación con microondas a 100°C durante 30 min. Se diluye la mezcla con AcOEt, se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (MeOH al 5% en AcOEt), obteniéndose la rac-(3'S,3S,5'S)-6-bromo-3'-(3-clorofenil)-5'-metoxi-espiro[3H-indol-3,4'-azepano]-2,7'(1'H)-diona en forma de sólido blanco (0,25 g, 56%): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrClN}_2\text{O}_3 + \text{H}^+[(\text{M}+\text{H})^+]$: 449,0262, hallado = 449,0261.

Se disuelve la rac-E-(1R,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-metoxi-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oxima (0,4 g, 0,66 mmoles) obtenida en el paso 4 en THF/ H_2O (10/5 ml) y en un tubo sellado se calienta por irradiación con microondas a 100°C durante 30 min. Se diluye la mezcla con AcOEt, se lava con

agua, se seca con Na_2SO_4 y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (MeOH al 5% en AcOEt), obteniéndose la rac-(3'R,3S,5'S)-6-bromo-5'-(3-clorofenil)-3'-metoxi-espiro[3H-indol-3,4'-azepano]-2,7'(1'H)-diona en forma de sólido blanco (0,15 g, 51%): EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrClN}_2\text{O}_3 + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$: 449,0262, hallado = 449,0262.

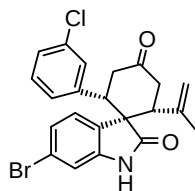
Ejemplo 18

Obtención de la (3S,4R,5R)-6'-bromo-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3R,4S,5S)-6'-bromo-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3S,4R,5R)-6'-bromo-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona y (3R,4S,5S)-6'-bromo-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona



Paso 1

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

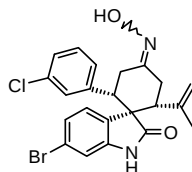


En un matraz equipado con septo y varilla agitadora se suspende una mezcla de CuCl (0,11 g, 1,1 mmoles) y Ph_3P (0,41 g, 1,1 mmoles) en THF (20 ml). Después de agitar en atmósfera de argón a t.amb. durante 30 min, se añade en una porción una solución en THF (20 ml) de la rac-(1R, 2S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,45 g, 1,1 mmoles) obtenida en el paso 2 del ejemplo 17. Después de agitar durante 10 min más se añade por goteo a 0°C durante un período de 5 min el bromuro de isopropenilmagnesio (0,5 M en éter, 11 ml, 5,6 mmoles) a la mezcla resultante. Después de agitar en atmósfera de argón entre 0°C y -10°C durante 1 h se deja calentar lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. Después se añade una solución sat. de NH_4Cl a la mezcla reaccionante. Se separa la fase orgánica. Los análisis de CCF y LC-EM indican la formación del producto deseado y el consumo casi completo del material de partida. Después se separa la mezcla por cromatografía de columna flash, obteniéndose la rac-(1S,2S,6R)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-(1-metiletenil)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,24 g, 49%) en forma de sólido blanco: EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrClNO}_2 + \text{H}[(\text{M}+\text{H})^+]$: 444,0361, hallado = 444,0361.

Paso 2

Obtención de la rac-E/Z-(1S,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-(1-metiletenil)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-oxima

38253-157

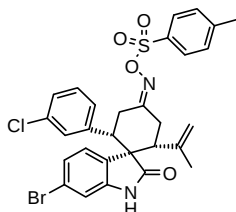


Se mantiene en ebullición a reflujo durante 1 h la suspensión de la rac-(1S,2S,6R)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-isopropenil-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,23 g, 0,52 mmoles) y $\text{NH}_4\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,1 g, 0,52 mmoles) en EtOH-agua (3/2, 20 ml). El análisis de CCF indica la formación del producto deseado y el consumo completo del material de partida. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO_4 y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (AcOEt:hexanos = 1:2, después 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido

blanco (0,18 g, 75%); EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{20}BrClN_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 459,0470, hallado = 459,0470.

Paso 3

- 5 Obtención de la rac-E/Z-(1S,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-iso-propenil-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oxima



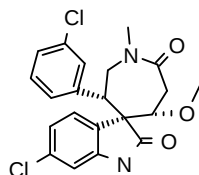
- 10 A la solución de la rac-E/Z-(1S,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-iso-propenil-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-oxima (0,18 g, 0,39 mmoles) y DMAP (0,1 g, 0,78 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (74 mg, 0,39 mmoles) en diclorometano (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica el residuo por cromatografía (AcOEt del 20 % al 40 % en hexanos), obteniéndose la rac-E/Z-(1S,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-iso-propenil-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oxima en forma de sólido blanco (0,12 g, 50%); EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{29}H_{26}BrClN_2O_4 + H [(M+H)^+]$: 613,0558, hallado = 613,0558.

Paso 4

- 20 Se disuelve la Rac-E/Z-(1S,2S,6S)-6'-bromo-2-(3-clorofenil)-6-iso-propenil-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oxima (0,1 g, 0,16 mmoles) en THF/H₂O (10/5 ml) y en un tubo sellado se calienta por irradiación con microondas a 100°C durante 25 min. Se diluye la mezcla con AcOEt, se lava con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (AcOEt), obteniéndose una mezcla de la rac-(3'S,3R,5'R)-6-bromo-3'-(3-clorofenil)-5'-iso-propenil-espiro[3H-indol-3,4'-azepano]-2,7'(1'H)-diona y rac-(3'R,3R,5'S)-6-bromo-5'-(3-clorofenil)-3'-iso-propenil-espiro[3H-indol-3,4'-azepano]-2,7'(1'H)-diona en forma de sólido blanco (81 mg). Se continúa la separación de la mezcla por SFC quiral, obteniéndose la (3S,4R,5R)-6'-bromo-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona; (EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{20}BrClN_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 459,0470, hallado = 459,0470; la (3R,4S,5S)-6'-bromo-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona; EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{20}BrClN_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 459,0470, hallado = 459,0468; la (3S,4R,5R)-6'-bromo-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona; EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{20}BrClN_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 459,0470, hallado = 459,0470; y la (3R,4S,5S)-6'-bromo-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona; EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $C_{22}H_{20}BrClN_2O_2 + H [(M+H)^+]$: 459,0470, hallado = 459,0468.

Ejemplo 19

- 40 Obtención de la rac-(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-1-metil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (esquema 3)



PM = 419,3 $C_{21}H_{20}Cl_2N_2O_3$

Paso 1

- 45 A una solución de la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-metoxi-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (500 mg, 1,28 mmoles) se le añade a temperatura ambiente el NaH (del 60%, 52 mg, 1,28 mmoles). Después de agitar durante 30 min, se añade THF seco (3 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante 20 min más. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade una solución del cloruro de 2-trimetilsilil-etoximetil (213,0 mg, 1,28 mmoles) en THF seco (2 ml). Después de agitar a la misma temperatura durante 30 min, se interrumpe la reacción con una solución sat. de NH₄Cl y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía, obteniéndose la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-metoxi-1'-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (370,0 mg, 57,0%).

Paso 2

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 1,5 h una suspensión de la rac-(1R,2S,6S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-metoxi-1'-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (360,0 mg, 0,69 mmoles), NaOH (55,2 mg, 1,38 mmoles) y NH₂OH-HCl (95,9 mg, 1,38 mmoles) en EtOH-agua (3/2, 15 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca con MgSO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía, obteniéndose la oxima correspondiente, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

Paso 3

A la solución de la rac-E/Z-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-oxima obtenida antes y DMAP (127,1 mg, 1,04 mmoles) en diclorometano (15 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (197,4 mg, 1,04 mmoles) en diclorometano (1 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla con AcOEt, se lava con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna, obteniéndose los correspondientes isómeros E de las espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oximas (110,5 mg, 22,7% en 2 pasos), que se emplean para el paso siguiente sin más purificación.

Paso 4

Se disuelve la rac-E-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oxima (110,0 mg, 0,16 mmoles) obtenida en el paso 3 en THF/H₂O (5/5 ml) y en un tubo sellado se calienta por irradiación con microondas a 90°C durante 20 min. Se diluye la mezcla con AcOEt, se lava con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna, obteniéndose la rac-(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-1'-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (58,3 mg, 69,7%).

Paso 5

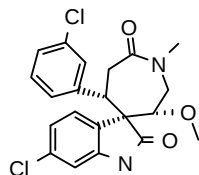
Se disuelve la rac-(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-1'-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (54 mg, 1,0 mmoles) en DMF (2 ml) y se le añade a 0°C el NaH (del 60%, 8,0 mg, 0,2 mmoles). Después de agitar a la misma temperatura durante 10 min se añade por inyección el MeI (71,0 mg, 0,5 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación entre 0°C y t.amb. durante 2 h. Se diluye la mezcla con AcOEt, se lava con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se utiliza el residuo sin más purificación para el paso siguiente.

Paso 6

Se disuelve el residuo obtenido antes en THF (10 ml) y se le añade a t.amb. el TBAF (1,0 M, 0,4 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 16 h. Se diluye la mezcla con AcOEt, se lava con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna, obteniéndose la rac-(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-1-metil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona EM-HR; (ES⁺) m/z calculado del C₂₁H₂₀Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]: 419,0924; hallado = 419,0925.

Ejemplo 20

Obtención de la rac-(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-1-metil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona

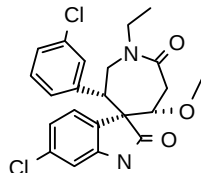


PM = 419,3 C₂₁H₂₀Cl₂N₂O₃

De manera similar al método descrito en el ejemplo 18, pasos 4-6, se calienta a 90°C durante 20 min en un tubo sellado por irradiación con microondas la rac-Z-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oxima (150,0 mg, 0,21 mmoles) obtenida en el anterior paso 3, después se metila, se desprotege y se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose la rac-(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-1-metil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (48,0 mg); EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₁H₂₀Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]: 419,0924; hallado = 419,0923.

Ejemplo 21

Obtención de la rac-(3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1-etil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona



5

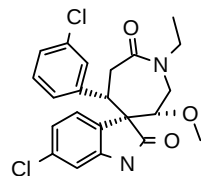
PM = 433,3 C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₃

De manera similar al método descrito en el ejemplo 18, paso 4-6, en un tubo sellado se calienta a 90°C durante

20 min por irradiación con microondas la rac-E-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oxima (100,0 mg, 0,14 mmoles) obtenida en el anterior paso 3, después se etila, se desprotege (TFA al 50% en CH₂Cl₂) y se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose la rac-(3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1-etil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (26,0 mg, 60% en los 3 pasos); EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]: 433,1080; hallado = 433,1081.

Ejemplo 22

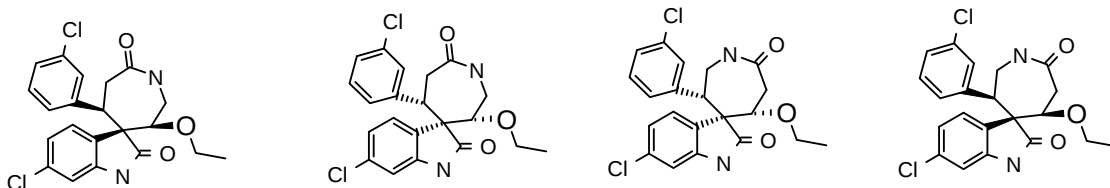
Obtención de la rac-(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1-etil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona

PM = 433,3 C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₃

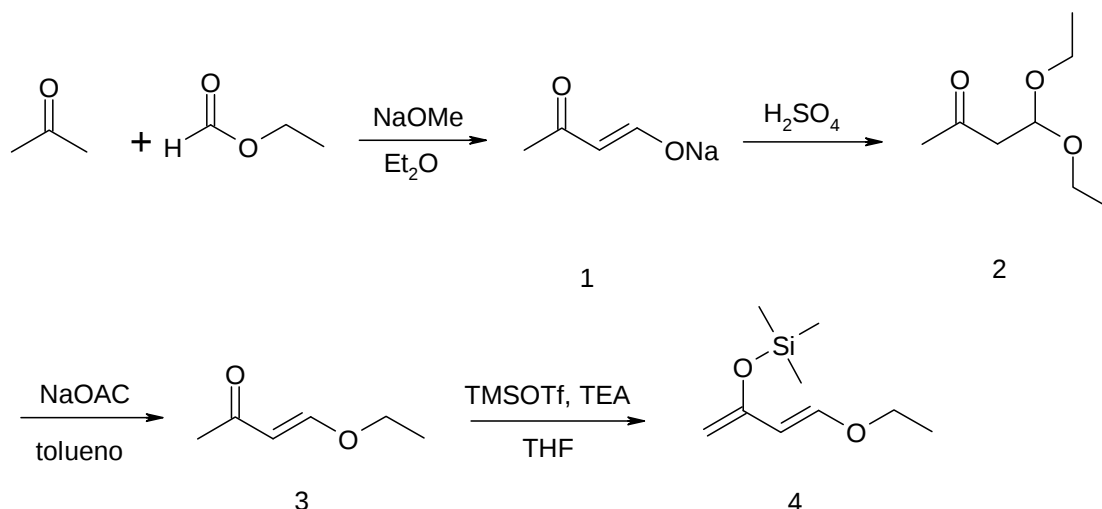
De manera similar al método descrito en el ejemplo 18, paso 4-6, en un tubo sellado se calienta a 90°C durante 20 min por irradiación con microondas la rac-Z-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona-4-(O-p-toluenosulfonil)-oxima (225 mg, 0,32 mmoles) obtenida en el anterior paso 3, después se etila, se desprotege (TFA al 50% en CH₂Cl₂) y se purifica por cromatografía de columna, obteniéndose la rac-(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1-etil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona (36,0 mg, 42% en 3 pasos); EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]: 433,1080; hallado = 433,1080.

Ejemplo 23

Obtención de la (3S,4S,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-etoxi-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-etoxil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona, (3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-etoxi-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona y (3R,4S,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-etoxi-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona

PM = 419,3 C₂₁H₂₀Cl₂N₂O₃

Obtención del (3-etoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano

Pasos 1 y 2

En un matraz de tres bocas, equipado con un agitador sellado Hershberg lubricado con un manguito de caucho, un embudo de decantación y un condensador de reflujo conectado a un tubo desecador de cloruro cálcico, se introducen 46,5 g de metóxido sódico (0,86 mmoles, 1,0 eq.) y 1 l de éter. Se enfría el matraz con un baño de hielo y, a través del embudo de decantación, se añade por goteo a razón de dos gotas por segundo durante un período de aprox. 1 hora, con agitación, una mezcla de 46,2 g de acetona (0,8 mmoles, 1 eq.) y 59,2 g de formiato de etilo (0,8 mmoles, 1 eq.). Se continúa la agitación durante 15 minutos con el baño de hielo colocado y después durante 1 hora con el baño retirado. Una vez se ha formado el producto 1 según análisis de RMN, se elimina el éter. Se disuelve el sólido en 1 l de EtOH, que se enfría en un baño de hielo, y con el embudo de decantación se añaden por goteo con agitación 40 ml de H₂SO₄ en 500 ml de EtOH. Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Después se neutraliza con una solución 3M de KOH en EtOH y se separan las sales por filtración. Se elimina el disolvente a presión normal, obteniéndose a presión reducida 33 g del producto 2; (rendimiento: 26%); p.eb. = 60–80°C/ <1 mbar (en realidad obtenemos 43 g de producto, que incluyen 10 g de etanol(!) según indica el análisis NMR).

Paso 3

En un matraz de 100 ml se mezclan 24 g de 4,4-dietoxi-butan-2-ona (150 mmoles, 1 eq.) (que en realidad incluyen 5,5 g de etanol) con 25 ml de tolueno. Se calienta la mezcla para destilar el disolvente hasta que el punto de ebullición del destilado se sitúa por encima de 107°C. Se enfría la mezcla y se reparte en 10 tubos. A cada tubo se le añaden 1,3 g de diacetato sódico (15 mmoles, 1 eq.) y 2 g de acetona, después se sellan los tubos y se calienta la mezcla a 180°C en el microondas durante 1 hora. Se analiza por RMN, que indica que la reacción se ralentiza, quedan solamente menos del 10% del material de partida. Después de la filtración, se elimina la mayor parte del disolvente a presión normal. Por destilación del residuo a presión reducida se obtienen 7,9 g de producto 3 puro; (rendimiento: 60%), de p.eb. = 60–80°C/ <1 mbar (en realidad obtenemos 15,8 g de producto en bruto que incluyen 7,9 de tolueno(!) según indica la RMN).

Paso 4

En un matraz de tres bocas de 250 ml, a una solución de 7,2 g de la 4-etoxi-but-3-en-2-ona (63 mmoles, 1 eq.) y 12,7 g de TEA (126 mmoles, 2 eq.) en THF a -78°C, en atmósfera de N₂, se le añaden por goteo en 40 min 21 g de TMSOTf (95 mmoles, 1,5 eq.). Se continúa la agitación durante 60 min a 0–30°C. Una vez se ha completado la conversión (analizando por RMN) se interrumpe la reacción con NaHCO₃ del 5%, se extrae con hexano y se seca con Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente se purifica el producto en bruto por redestilación (vacío generado por bomba de aceite <<1 mmbar; p.eb. = 40 °C, tolueno; p.eb. = 115 °C, producto), obteniéndose 9,1 g del producto puro; rendimiento = 72,2%.

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

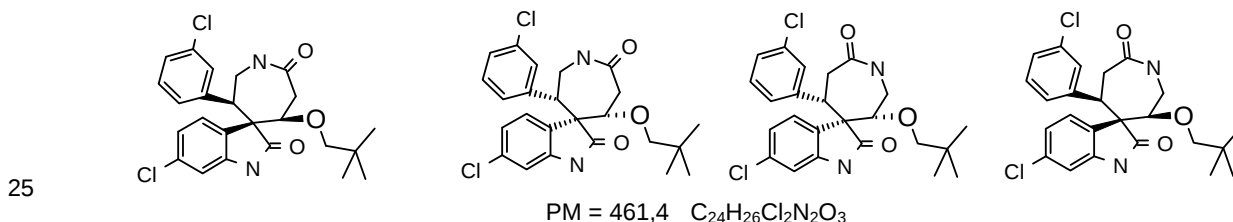
En un tubo sellado, a una suspensión de la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (1,45 g, 15,0 mmoles) en tolueno (20 ml) se le añade el (3-etoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetil-silano (1,24 g, 7,5 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a 140°C durante 16 h. Se elimina el disolvente por concentración. Se disuelve el residuo en MeOH (50 ml) y se trata con NaOH 4 N (5 ml) a t.amb. durante 0,5 h. Se diluye la mezcla reaccionante con AcOEt y se lava con agua y salmuera. Después de la concentración se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (AcOEt del 5% al 30% en hexano), obteniéndose una mezcla (1,2 g) de la rac-(1R,2R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona y la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-etoxi-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (0,46 g, 18,6 %) en forma de sólido blanco

amorfo, que se emplea para los pasos siguientes sin más purificación. Se separa una pequeña cantidad de esta mezcla por HPLC en fase normal, obteniéndose la rac-(1R, 2S, 6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-etoxi-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona. EM⁺:358 (M+1).

- 5 De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 (método B) se hace reaccionar la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-etoxi-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (150,0 mg, 0,34 mmoles) con NH₂OH-HCl (119,5 mg, 1,72 mmoles), NaOH (68,8 mg, 1,72 mmoles) en EtOH-agua (3/2, 10 ml) a reflujo durante 2 h, después se hace reaccionar con cloruro de p-toluenosulfonilo (133,1 mg, 0,70 mmoles) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 h y se calienta por irradiación con microondas a 90°C durante 20 min. Se diluye la mezcla con
- 10 AcOEt, se lava con agua, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna quiral, obteniéndose la (3S,4S,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-etoxi-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona (10,2 mg), la (3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-etoxil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona (10,8 mg), la (3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-etoxi-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona (3,8 mg) y la (3R,4S,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-etoxi-
- 15 1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona (3,6 mg).

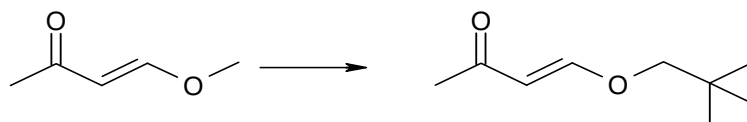
Ejemplo 24

- 20 Obtención de la (3R,4S,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona, (3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona, (3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona y (3S,4S,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona



Paso 1

- 30 Obtención del compuesto intermedio (E)-4-(2,2-dimetilpropoxi)but-3-en-2-ona (38192-200-1)



- 35 Se aplica el vacío generado por la instalación del laboratorio a una mezcla de 4-metoxi-3-buten-2-ona (14,0 g, 140 mmoles) (Fisher Scientific), alcohol neopentílico (18,0 g, 200 mmoles), p-toluenosulfonato de pirimidio (0,45 g, 1 mmol) y tolueno (50 ml). Se agita la mezcla a 25-30°C durante 14 h. Se eliminan el disolvente y los componentes volátiles con vacío y se disuelve el residuo en hexano (75 ml). Este se purifica por cromatografía (acetato de etilo al 30% en hexano), obteniéndose la (E)-4-(2,2-dimetilpropoxi)but-3-en-2-ona.

Paso 2

- 40 Obtención del [(E)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-1-metilenoaliloxi]trimetilsilano (38192-200-2)



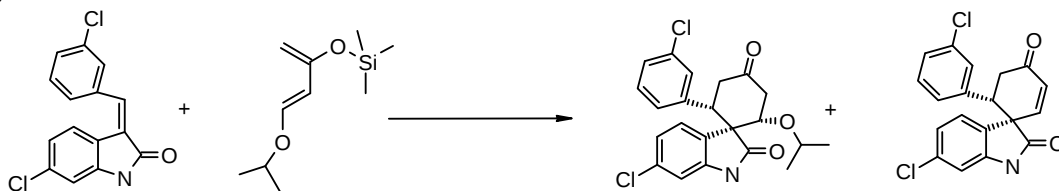
- 45 Se mezclan la (E)-4-(2,2-dimetilpropoxi)but-3-en-2-ona (14 g, 90 mmoles) y la trietilamina (10 g, 101 mmoles) en éter de etilo (200 ml). Se les añade a -5°C durante 0,5 h el trifluormetanosulfonato de trimetilsililo (20 g, 90 mmoles) (Aldrich) en tetracloruro de carbono (30 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 0,5 h. Se vierte sobre bicarbonato sódico del 5% frío (50 ml) y se extraen los compuestos orgánicos con hexano. Se lavan los extractos con una solu-

ción acuosa saturada de cloruro sódico, se secan (MgSO_4) y se concentran, obteniéndose 21 g del [(E)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-1-metileno-aliloxi]trimetilsilano.

Paso 3

5

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



- 10 En un tubo sellado se calienta a 150°C durante 1,5 h una mezcla de la E/Z-6-cloro-3-(3-cloro-bencilideno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (0,50 g, 1,72 mmoles) y el [(E)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-1-metilenoaliloxi]trimetilsilano (1,1 g, 5,5 mmoles). Se diluye la mezcla reaccionante con MeOH (10 ml) y se trata a t.amb. durante 1 h con 2,0 ml de NaOH 4 N. Se diluye la mezcla con AcOEt y se lava con una solución sat. de NH_4Cl , salmuera y se seca con Na_2SO_4 . Después de la concentración se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (AcOEt del 2% al 25% en hexano), obteniéndose la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(2,2-dimetilpropoxi)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (310,4 mg, 43,1%) y la rac-(1R,2S)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)espiro[5-ciclohexeno-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (201,2 mg, 32,3%).

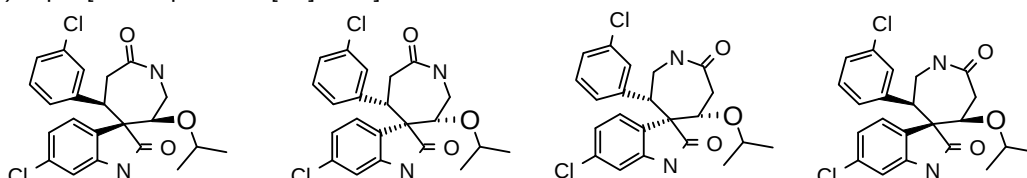
Paso 4

20

- De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 (método B) se hace reaccionar a reflujo durante 1 h la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(2,2-dimetilpropoxi)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (167,0 mg, 0,37 mmoles) con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (52,0 mg, 0,74 mmoles), NaOH (30,0 mg, 0,74 mmoles) en EtOH-agua (3/2, 7,5 ml), después se hace reaccionar con cloruro de p-toluenosulfonilo (102,0 mg, 0,51 mmoles) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 h y se calienta por irradiación con microondas a 100°C durante 30 min. Se diluye la mezcla con AcOEt, se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna quiral, obteniéndose la (3R,4S,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona (11,0 mg); EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H} [(M+H)^+]$: 461,1393, hallado = 461,1393; la (3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona (7,0 mg); EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H} [(M+H)^+]$: 461,1393, hallado = 461,1393; la (3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona (7,0 mg); EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H} [(M+H)^+]$: 461,1393, hallado = 461,1394; y la (3S,4S,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona (7,0 mg); EM-HR (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H} [(M+H)^+]$: 461,1393, hallado = 461,1394.

Ejemplo 25

- Obtención de la (3S,4S,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletoxi)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona, (3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletoxi)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona, (3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletoxi)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona y (3R,4S,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletoxi)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona



45

PM = 433,3 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$

Se obtiene la (E)-4-isopropoxi-but-3-en-2-ona de la misma manera que en el ejemplo 24, paso 1 (38192-201-1).

- Se obtiene el ((E)-3-isopropoxi-1-metileno-aliloxi)-trimetilsilano de la misma manera que en el ejemplo 24, paso 2 (38192-201-1).

Se obtiene la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(1-metiletoxi)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona de la misma manera que en el ejemplo 24, paso 3.

De manera similar al método descrito en el ejemplo 2 (método A) se trata a reflujo durante 6 h la rac-(1R,2S,6R)-6'-cloro-2-(3-clorofenil)-6-(1-metiletoxi)-espiro[ciclohexano-1,3'-[3H]indol]-2',4(1'H)-diona (138,0 mg, 0,33 mmoles) con NaN₃ (54,0 mg, 0,83 mmoles) en presencia de TiCl₄ (1,0 M en CH₂Cl₂, 0,33 ml) (Aldrich) en acetonitrilo (10 ml) y después se purifica por cromatografía quiral, obteniéndose la (3S,4S,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletoxi)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona (14,0 mg); EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]: 433,1080, hallado = 433,1080;

la (3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletoxi)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona (14,0 mg); EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]: 433,1080, hallado = 433,1080; la (3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletoxi)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona (9,0 mg); EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]: 433,1080, hallado = 433,1081; y la (3R,4S,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletoxi)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]indol]-2',7-diona (12,0 mg); EM-HR (ES⁺) m/z calculado para el C₂₂H₂₂Cl₂N₂O₃ + H [(M+H)⁺]: 433,1080; hallado = 433,1081.

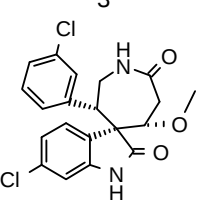
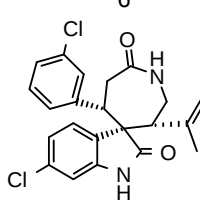
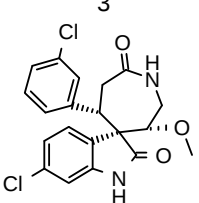
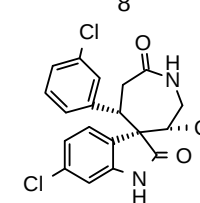
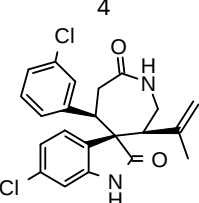
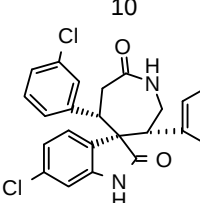
Ejemplo 26

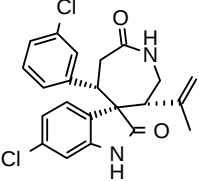
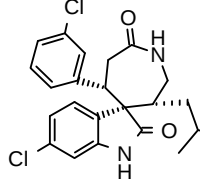
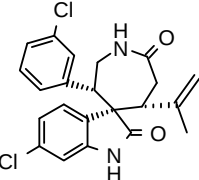
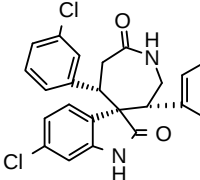
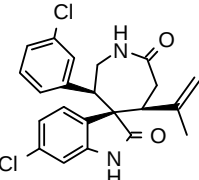
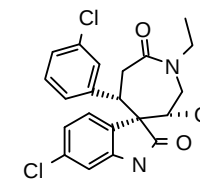
Ensayo de actividad "in vitro"

Se determina la capacidad de los compuestos para inhibir la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 con un ensayo de HTRF (homogeneous time-resolved fluorescence), en el que la MDM2 marcada con GST recombinante se fija sobre un péptido semejante a la región de la p53 que interacciona con la MDM2 (Lane y col.). Se registra la unión de la proteína de GST-MDM2 con el péptido p53 (biotinilado en su extremo N terminal) mediante la FRET (fluorescence resonance energy transfer) entre un anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) y la alofocianina (APC) conjugada con estreptavidina.

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

Los valores de IC₅₀ indican que la actividad biológica de los compuestos de esta invención que se sitúa en concentraciones inferior a 10 µM.

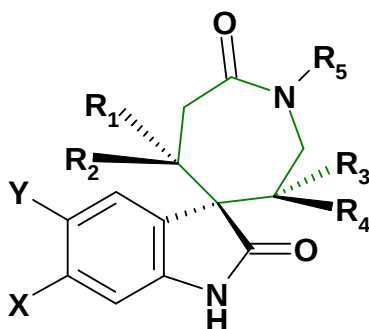
Ejemplo nº	IC ₅₀ (µM)	Ejemplo nº	IC ₅₀ (µM)
	3,32		0,36
	1,28		0,85
	8,01		4,84

4 	0,56	12 	1,33
4 	0,84	15 	2,93
5 	6,27	22 	2,32

The image displays two chemical structures of 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-benzodiazepine derivatives. The left structure is a 1,4-benzodiazepine-5-carboxamide derivative, featuring a benzene ring fused to a seven-membered ring containing a nitrogen atom at position 1 and a carbonyl group at position 5. The benzene ring is substituted with groups X and Y. The seven-membered ring is further substituted with R₁, R₂, R₃, R₄, and R₅. The right structure is a 1,4-benzodiazepine-2-carboxamide derivative, which is similar but has the carbonyl group at position 2 and the nitrogen atom at position 4. Both structures show stereochemistry with wedged and dashed bonds for R₁, R₂, R₃, and R₄.

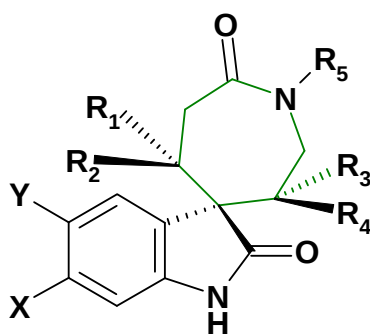
1b

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 de la fórmula



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

28



en la que

X es halógeno,

Y es hidrógeno,

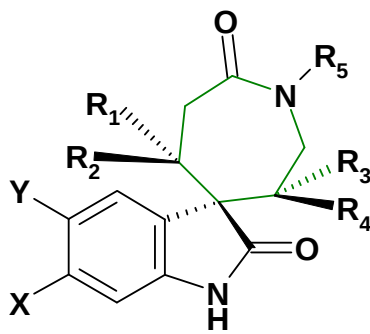
R₂ es hidrógeno,

R₄ es hidrógeno y

R₁ y R₃ se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, con la condición de que uno de R₁/R₃ es un fenilo metasustituido por halógeno con o sin sustituyentes adicionales y

R₅ se elige del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 de la fórmula



en la que

X es halógeno,

Y es hidrógeno,

R₂ es hidrógeno,

R₄ es hidrógeno y

uno de R₁/R₃ es un fenilo metasustituido por halógeno con o sin sustituyentes adicionales y el otro de R₁/R₃ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alqueno inferior, arilo y arilo sustituido,

R₅ se elige del grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

rac-(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,

rac-(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,

(3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metilenilespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,

(3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metilenilespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,

rac-(3S,4R,5R)-6'-cloro-3,5-bis-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,

(3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3(E)-(1-metil-1-propenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,

(3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5(E)-(1-metil-1-propenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,

rac-(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(4-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,

rac-(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(4-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona y
(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona.

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

- (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro 5-(3-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 10 (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(3-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(2-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(2-metilfenil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 15 (3R,4S,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(2-metilpropil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 (3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(2-metilpropil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 20 (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-ciclopropil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 (3R,4S,5R)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona y
 25 (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletil)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona.

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

- 30 (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-(5-fluor-2-metilfenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-(5-fluor-2-metilfenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 (3R,4S,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-fenil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 35 (3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-fenil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 rac-(3S,4R,5S)-6'-bromo-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 rac-(3R,4R,5S)-6'-bromo-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 40 (3R,4S,5S)-6'-bromo-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletenilespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 (3S,4R,5R)-6'-bromo-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletenilespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 rac-(3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-1-metil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona y
 45 rac-(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-1-metil-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido entre el grupo formado por

- 50 rac-(3S,4R,5R)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1-etil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 rac-(3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1-etil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-metoxi-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 55 (3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-etoxil-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 (3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-etoxi-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 (3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-3-(1-metiletoxi)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 (3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidro-5-(1-metiletoxi)-espiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona,
 60 3S,4R,5S)-6'-cloro-3-(3-clorofenil)-5-(2,2-dimetilpropoxi)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona y 3R,4R,5S)-6'-cloro-5-(3-clorofenil)-3-(2,2-dimetilpropoxi)-1,1',2,2',3,5,6,7-octahidroespiro[4H-azepina-4,3'-[3H]-indol]-2',7-diona.

65 9. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 que es útil para el tratamiento de cáncer.

10. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 para fabricación de un medicamento útil para el tratamiento del cáncer.