

Universidad de Granada
Facultad de Farmacia
Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica



TESIS DOCTORAL

**DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE
N-FENILINDOLES COMO INHIBIDORES SELECTIVOS
DE LA CICLOOXIGENASA 2**

Olga Cruz López

GRANADA 2005

Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica.
Facultad de Farmacia.
Universidad de Granada.

Memoria de Tesis Doctoral presentada por el Ldo. **Olga Cruz López**
con objeto de obtener el grado de Doctor en Farmacia por la
Universidad de Granada.

Granada, Julio de 2005.

DIRECTORES:

**Fdo. Antonio Espinosa
Úbeda.**
Catedrático de Química
Orgánica.
Facultad de Farmacia.
Universidad de Granada.

**Fdo. Miguel A. Gallo
Mezo.**
Catedrático de Química
Farmacéutica.
Facultad de Farmacia.
Universidad de Granada.

**Fdo. Joaquín Campos
Rosa**
Prof. Titular de Química
Farmacéutica.
Facultad de Farmacia.
Universidad de Granada.

Fdo. Olga Cruz López.

ÍNDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

A

AA	Ácido araquidónico
AD	Enfermedad de Alzheimer
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
AMPc	Adenosina-5'-monofosfato cíclico
APROVe	Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx
Arg	Arginina
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero

B

ba	banda ancha
ⁱ Bu	Isobutilo
<i>n</i> -Bu	Butilo

C

ccf	Cromatografía en capa fina
CLASS	Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study
col.	Colaboradores
COX	Ciclooxigenasa
Cl ₅₀	Concentración inhibitoria 50

D

d	Doblete
da	Doblete ancho
dd	Doble doblete
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0] undecan-7-eno
DE ₅₀	Dosis eficaz 50
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido

E

EGF	Factor de crecimiento epidérmico
EI	Impacto electrónico
EIA	Inmunoensayo enzimático
Et	Etilo
EtOH	Etanol
EtOAc	Acetato de etilo

F

FDA	Food and Drug Administration
-----	------------------------------

H

His	Histidina
HMBC	Heteronuclear multi-bond correlation
HMQC	Heteronuclear multi-quantum correlation
HRMS	Espectroscopía de masas de alta resolución
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
c-Hex	ciclohexilo

I

IL	Interleuquina
Ile	Isoleucina
IS	Índice de selectividad

L

LH	Hormona luteinizante
LOX	Lipooxigenasa
LPS	Lipopolisacárido bacteriano
LSIMS	Liquid Secondary Ionization Mass Spectrum

M

m	Multiplete
Me	Metilo
MeOH	Metanol

N

NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
-----	-------------------------------

P

pddf	1,1'- <i>bis</i> -(difenilfosforil)ferroceno
PG	Prostaglandina
PGG ₂	Prostaglandin hidroperoxi endoperóxido
PGH ₂	Prostaglandin hidroxil endoperóxido
PGHS	Prostaglandin endoperóxido sintasa
PGI ₂	Prostaciclina
Phe	Fenilalanina
PLA ₂	Fosfolipasa A ₂
pyr	Piridina
c-Pen	Ciclopentilo
<i>n</i> -Pen	Pentilo
<i>n</i> -Pr	Propilo

R

REA Relaciones estructura actividad
RMN Resonancia magnética nuclear

S

s singlete
Ser Serina
STH Sangre total humana

T

t Triplete
TARGET Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial
THF Tetrahidrofurano
t.m.a. tamiz molecular activado
TNF- α Factor de necrosis tumoral
Tol Tolilo
TXA₂ Tromboxano
Tyr Tirosina

V

Val Valina
VIGOR Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research

ÍNDICE

1. - Introducción.....	3
1.1. Inflamación, dolor y calidad de vida	3
1.2. Nacimiento de una esperanza	5
1.3. Desarrollo de los AINEs clásicos	6
2. - Antecedentes.....	9
2.1. Introducción	10
2.2. La ciclooxigenasa.....	10
2.2.1. Isoenzimas de la COX: COX-1, COX-2, COX-3 y pCOX-1a y b.....	13
2.2.1.1. COX-1 y COX-2	13
2.2.1.1.1. Expresión génica	14
2.2.1.1.2. Estructura	15
2.2.1.1.3. Distribución tisular de PGs y efectos fisiológicos.....	18
2.2.1.1.4. COX-2 y su implicación en procesos patológicos	19
2.2.1.1.4.1. Inflamación, dolor y fiebre.....	19
2.2.1.1.4.2. Enfermedades articulares.....	20
2.2.1.1.4.3. Cáncer	21
2.2.1.1.4.4. Enfermedad de Alzheimer	22
2.2.1.2. COX-3 y pCOX-1a y b.....	22
2.3. Inhibidores de la COX: AINEs.....	23
2.3.1. Inhibidores de la COX-1 y COX-2: AINEs clásicos	25
2.3.2. Inhibidores selectivos de la COX-2.....	28
2.3.2.1. Estructura.....	28
2.3.2.1.1. Diaril o arilheteroaril éteres	29
2.3.2.1.2. Diaril heterociclos	31
2.3.2.1.3. Derivados de 1,2-diariletilenos.....	34
2.3.2.1.4. Compuestos con restos antioxidantes	35
2.3.2.1.5. Compuestos obtenidos por modificación de AINEs clásicos.....	36

2.3.2.1.5.1. Modificación del diclofenaco	36
2.3.2.1.5.2. Modificación de la indometacina	37
2.3.2.1.5.2.1. Derivados de indoles sustituidos en posición 1, como inhibidores selectivos de la COX-2	38
2.3.2.1.5.2.1.1. Derivados <i>N</i> -benzoil o <i>N</i> -bencilindoles	38
2.3.2.1.5.2.1.2. Derivados <i>N</i> -fenilindoles	42
2.3.2.1.5.2.2. Derivados de indoles no sustituidos en posición 1	43
2.3.2.2. Efectos terapéuticos y efectos adversos	45
3. - Objetivos	51
4. - Parte Teórica	61
4.1. Síntesis química y análisis espectroscópico de los compuestos sintetizados	62
4.1.1. Consideraciones generales	62
4.1.2. Síntesis química	66
4.1.2.1. Formación del anillo de indol arilado a través de una reacción intramolecular catalizada por paladio.	66
4.1.2.1.1. Síntesis del sintón A: 5-nitro-2-yodo benzaldehido (28)	67
4.1.2.1.2. Síntesis del sintón B: derivados <i>N</i> -aril- α -fosforil glicinas (29 y 30).	68
4.1.2.1.3. Formación del producto final 5-nitroindol- 2-carboxilato de etilo (OCL-39)	69
4.1.2.1.4. Inconvenientes presentados en esta ruta sintética.	70
4.1.2.2. Arilación directa de los derivados de indoles	71
4.1.2.2.1. Síntesis de los derivados de indol	72
4.1.2.2.1.1. Amidas de indoles	73
4.1.2.2.1.2. Tioamidas de indoles	74
4.1.2.2.1.3. Nitrilos de indoles	74

4.1.2.2.1.4. Ésteres de indoles.....	75
4.1.2.2.1.5. Benzoilindoles.	76
4.1.2.2.2. Síntesis de los compuestos finales	
OCL-1 a OCL-46	77
4.1.2.2.2.1. Reacción de Ullmann	77
4.1.2.2.2.1.1. Familia de indoles descarboxilados.	78
4.1.2.2.2.1.2. Familia de amidas de indoles	80
4.1.2.2.2.1.3. Familia de nitrilos de indoles	85
4.1.2.2.2.1.4. Familia de ésteres de indoles	86
4.1.2.2.2.1.5. Inconvenientes de la reacción de Ullmann	87
4.1.2.2.2.2. Reacción de arilación con ácidos borónicos: modificación de Chan y Lam de la reacción de Ullmann.....	88
4.1.2.2.2.2.1. Familia de ésteres de indoles	89
4.1.2.2.2.2.2. Familia de ácidos de indoles	90
4.1.2.2.2.2.3. Familia de nitrilos de indoles.....	90
4.1.2.2.2.2.4. Familia de amidas de indoles	91
4.1.2.2.2.2.5. Familia de tioamidas de indoles.....	92
4.1.2.2.2.2.6. Familia de benzoilindoles	92
4.1.2.2.2.2.7. Familia de α -hidroxibencilindoles.....	93
4.1.2.2.2.2.8. Ventajas de la reacción de arilación con ácidos borónicos.....	94
4.1.3. Análisis espectroscópico.....	94
4.1.3.1. Análisis espectroscópico de la familia de indoles descarboxilados OCL-1 a OCL-7	95
4.1.3.2. Análisis espectroscópico de la familia de amidas de indoles OCL-8 a OCL-22	100
4.1.3.3. Análisis espectroscópico de la familia de tioamidas de indoles OCL-23	116
4.1.3.4. Análisis espectroscópico de la familia de nitrilos de indoles OCL-24 a OCL-30	119
4.1.3.5. Análisis espectroscópico de la familia de ésteres de indoles OCL-32 a OCL-40	123
4.1.3.6. Análisis espectroscópico de la familia de benzoilindoles	

OCL-41 a OCL-44	132
4.1.3.7. Análisis espectroscópico de la familia de α -hidroxibencil indoles OCL-45 a OCL-46	137
4.2. Resultados de actividad biológica	140
4.2.1. Familia de indoles descarboxilados	141
4.2.2. Familia de amidas de indoles.....	142
4.2.3. Familia de nitrilos de indoles	146
4.2.4. Familia de ácidos y ésteres de indoles.....	147
4.2.5. Estudios de acoplamiento entre el ligando y el enzima (docking) de los primeras estructuras <i>N</i> -fenilindólicas. Resultados del estudio	148
4.2.5.1. Introducción al estudio de docking	149
4.2.5.2. Desarrollo del estudio de docking.....	151
4.2.5.3. Conclusiones del estudio de docking	158
4.2.5.4. Estructuras propuestas.....	159
4.2.5.6. Resultados de actividad biológica	161
4.2.5.6.1. Familia de benzoilindoles $Z=CO$	161
4.2.5.6.2. Familia de α -hidroxibencilindoles $Z=CHOH$	163
5. - Parte Experimental	167
5.1. Condiciones generales	167
5.2. Síntesis de materias primas	169
5.2.1. Síntesis de 5-nitro-2-yodobenzaldehido 28	169
5.2.1.1. Síntesis de 2-aminobenzaldehido 24	169
5.2.1.2. Síntesis de 2-acetamidobenzaldehido 25	169
5.2.1.3. Síntesis de 2-acetamido-5-nitrobenzaldehido 26	170
5.2.1.4. Síntesis de 2-amino-5-nitrobenzaldehido 27	170
5.2.1.5. Síntesis de 5-nitro-2-yodobenzaldehido 28	170
5.2.2. Síntesis de derivados <i>N</i> -aril- α -fosforilglicinas.....	171
5.2.2.1. Síntesis de tosilazida 32	171
5.2.2.2. Síntesis de 2-diazo-2-dietoxifosforilacetato de etilo 31	171
5.2.2.3. Síntesis de derivados <i>N</i> -aril- α -fosforilglicinas	172
5.2.2.3.1. Síntesis de 2-(4-clorofenilamino)-2-dietoxifosforil acetato de etilo 29	172

5.2.2.3.2. Síntesis de 2-dietoxifosforil-(4-nitrofenilamino) acetato de etilo 30	172
5.2.3. Síntesis de derivados de indoles	173
5.2.3.1. Síntesis de ácido 5-metilsulfonilindol-2-carboxílico 48	173
5.3. Nuevas experiencias. Síntesis de productos intermedios	173
5.3.1. Síntesis de 2-(4-nitrofenilamino)-3-(2-yodo-5-nitrofenil)-2-propanoato de etilo 33	173
5.3.2. Derivados de indoles	174
5.3.2.1. Síntesis de amidas de indoles	174
5.3.2.1.1. Síntesis de 5-metilsulfonilindol-2-carboxamida (47 , R'', X=H).....	174
5.3.2.1.2. Síntesis de <i>N</i> -metil-5-metilsulfonilindol-2-carboxamida 35 (R''=Me, X=H).....	175
5.3.2.1.3. Síntesis de 5-metilsulfonilindol- <i>N</i> -propil-2-carboxamida 36 (R''= <i>n</i> -Pr, X=H).....	176
5.3.2.1.4. Síntesis de <i>N</i> -isobutil-5-metilsulfonilindol-2-carboxamida 37 (R''= ⁱ Bu, R=H)	176
5.3.2.1.5. Síntesis de <i>N</i> -butil-5-metilsulfonilindol-2-carboxamida 38 (R''= <i>n</i> -Bu, X=H)	177
5.3.2.1.6. Síntesis de 5-metilsulfonilindol- <i>N</i> -pentil-2-carboxamida 39 (R''= <i>n</i> -Pen, R=X).....	178
5.3.2.1.7. Síntesis de <i>N</i> -ciclopentil-5-metilsulfonilindol-2-carboxamida 40 (R''= <i>c</i> -Pen, X=H).....	178
5.3.2.1.8. Síntesis de <i>N</i> -ciclohexil-5-metilsulfonilindol-2-carboxamida 41 (R''= <i>c</i> -Hex, X=H).....	179
5.3.2.1.9. Síntesis de 3-bromo- <i>N</i> -butil-5-metilsulfonilindol-2-carboxamida 49 (R''= <i>n</i> -Bu, R=Br)	180
5.3.2.2. Síntesis de <i>N</i> -butil-5-metilsulfonilindol-2-carbotiamida 42	181
5.3.2.3. Síntesis de 5-metilsulfonilindol-2-carbonitrilo 43	181
5.3.2.4. Síntesis de 5-metilsulfonilindol-2-carboxilato de butilo 44	182
5.3.2.5. Síntesis de benzoilindoles.....	183
5.3.2.5.1. Síntesis de 2-(<i>p</i> -clorobenzoil)-5-metilsulfonil indol 45	183

5.3.2.5.1. Síntesis de 2-(<i>p</i> -fluorobenzoil)-5-metilsulfonil indol 46	184
5.4. Síntesis de productos finales	184
5.4.1. Familia de indoles descarboxilados	186
5.4.1.1. Síntesis de 1-fenil-5-metilsulfonilindol OCL-1 (R=SO ₂ Me, R'=H)	186
5.4.1.2. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -tolil)indol OCL-2 (R=SO ₂ Me, R'=Me)	187
5.4.1.3. Síntesis de 1-(<i>p</i> -etilfenil)-5-metilsulfonilindol OCL-3 (R=SO ₂ Me, R'=Et)	188
5.4.1.4. Síntesis de 1-(<i>p</i> -propilfenil)-5-metilsulfonilindol OCL-4 (R=SO ₂ Me, R'=Pr)	188
5.4.1.5. Síntesis de 1-(<i>p</i> -clorofenil)-5-metilsulfonilindol OCL-5 (R=SO ₂ Me, R'=Cl)	189
5.4.1.6. Síntesis de 1-(<i>p</i> -metiltiofenil)-5-metilsulfonilindol OCL-6 (R=SO ₂ Me, R'=SMe)	190
5.4.1.7. Síntesis de 1-(<i>p</i> -metiltiofenil)-5-nitroindol OCL-7 (R=NO ₂ , R'=SMe)	190
5.4.2. Familia de amidas de indoles	191
5.4.2.1. Síntesis de <i>N</i> -amidas de indoles	191
5.4.2.1.1. Síntesis de <i>N</i> -butil-5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -tolil) indol-2-carboxamida OCL-8 (R=Me, R''= <i>n</i> -Bu, X=H)	191
5.4.2.1.2. Síntesis de <i>N</i> -butil-1-(<i>p</i> -clorofenil)-5-metil sulfonil indol-2-carboxamida OCL-9 (R = Cl, R'' = <i>n</i> -Bu, X = H)	192
5.4.2.1.3. Síntesis de <i>N</i> -butil-1-(3,5-diclorofenil)-5-metil sulfonilindol-2-carboxamida OCL-10 (R=3,5-Cl, R''= <i>n</i> -Bu, X=H)	193
5.4.2.1.4. Síntesis de <i>N</i> -butil-5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -metoxi fenil) indol-2-carboxamida OCL-11 (R=OMe, R''= <i>n</i> -Bu, X=H)	194
5.4.2.1.5. Síntesis de <i>N</i> -butil-5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -metiltio fenil) indol-2-carboxamida OCL-12 (R = SMe, R''= <i>n</i> -Bu, X = H)	194

5.4.2.1.6. Síntesis de <i>N</i> -butil-5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -metil sulfonilfenil)indol-2-carboxamida OCL-13 (R=SO ₂ Me, R''= <i>n</i> -Bu, X=H)	195
5.4.2.1.7. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -metiltiofenil)- <i>N</i> -propilindol-2-carboxamida OCL-14 (R=SMe, R''= <i>n</i> -Pr, X=H)	196
5.4.2.1.8. Síntesis de <i>N</i> -isobutil-5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -metil tiofenil)indol-2-carboxamida OCL-15 (R=SMe, R''= ⁱ Bu, X=H)	197
5.4.2.1.9. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -metiltiofenil)- <i>N</i> -pencilindol-2-carboxamida OCL-16 (R=SMe, R''= <i>n</i> -Pe, X=H)	197
5.4.2.1.10. Síntesis de <i>N</i> -ciclopentil-5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> - metiltiofenil)indol-2-carboxamida OCL-17 (R=SMe, R''=c-Pen, X=H)	198
5.4.2.1.11. Síntesis de <i>N</i> -ciclohexil-5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> - metiltiofenil)indol-2-carboxamida OCL-18 (R=SMe, R''=c-Hex, X=H)	199
5.4.2.1.12. Síntesis de 3-bromo- <i>N</i> -butil-5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -metiltiofenil)indol-2-carboxamida OCL-19 (R=SMe, R''= <i>n</i> -Bu, X=Br)	199
5.4.2.2. Síntesis de <i>N,N</i> -amidas de indoles	200
5.4.2.2.1. Síntesis de <i>N</i> -metil-5-metilsulfonil- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)-1-(<i>p</i> -tolil)indol-2-carboxamida OCL-20	200
5.4.2.2.2. Síntesis de <i>N</i> -butil-5-metilsulfonil- <i>N</i> -(<i>p</i> -metiltio fenil)-1-(<i>p</i> -metiltiofenil)indol-2-carboxamida OCL-21	202
.....	202
5.4.2.2.3. Síntesis de <i>N</i> -butil-5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -metiltio fenil)indol-2-carboxamida OCL-22	203
5.4.3. Familia de tioamidas de indoles	204
5.4.3.1. Síntesis de <i>N</i> -butil-5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -metiltiofenil)indol-2- carbotiamida OCL-23 (R'=SMe, R''= <i>n</i> -Bu)	204
5.4.4. Familia de nitrilos de indoles	205

5.4.4.1. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -tolil)indol-2-carbonitrilo OCL-24 (R'=Me).....	205
5.4.4.2. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -etilfenil)indol-2-carbonitrilo OCL-25 (R'=Et)	206
5.4.4.3. Síntesis de 1-(<i>p</i> -clorofenil)-5-metilsulfonilindol-2-carbonitrilo OCL-26 (R'=Cl)	206
5.4.4.4. Síntesis de 1-(<i>p</i> -bromofenil)-5-metilsulfonilindol-2- carbonitrilo OCL-27 (R'=Br).....	207
5.4.4.5. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -yodofenil)indol-2-carbonitrilo OCL-28 (R'=I).....	208
5.4.4.6. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -metiltiofenil)indol-2- carbonitrilo OCL-29 (R'=SMe).....	208
5.4.4.7. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -metilsulfonilfenil)indol-2- carbonitrilo OCL-30 (R'=SO ₂ Me).....	209
5.4.5. Familia de ésteres de indoles.....	210
5.4.5.1. Ésteres metílicos (R''=Me).....	210
5.4.5.1.1. Síntesis de 5-metilsulfonil-1- <i>p</i> -tolilindol-2- carboxilato de metilo OCL-32 (R=SO ₂ Me, R'=Me)	210
5.4.5.1.2. Síntesis de 1-(<i>p</i> -clorofenil)-5-metilsulfonilindol-2- carboxilato de metilo OCL-33 (R=SO ₂ Me, R'=Cl).....	211
5.4.5.1.3. Síntesis de 1-(3,5-diclorofenil)-5-metil sulfonilindol-2-carboxilato de metilo OCL-34 (R=SO ₂ Me, R'=3,5-Cl).....	212
5.4.5.1.4. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -metiltiofenil) indol-2-carboxilato de metilo OCL-35 (R=SO ₂ Me, R'=SMe)	212
5.4.5.1.5. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -metilsulfonilfenil) indol-2-carboxilato de metilo OCL-36 (R=SO ₂ Me, R'=SO ₂ Me).....	213
5.4.5.2. Ésteres etílicos (R''=Et)	214
5.4.5.2.2. Síntesis de 1-(<i>p</i> -clorofenil)-5-nitroindol-2- carboxilato de etilo OCL-37 (R =NO ₂ , R'=Cl).....	214
5.4.5.2.3. Síntesis de 1-(<i>p</i> -metiltiofenil)-5-nitroindol-2- carboxilato de etilo OCL-38 (R=NO ₂ , R'=SMe).....	215

5.4.5.2.3. Síntesis de 5-nitro-1-(<i>p</i> -nitrofenil)indol-2-carboxilato de etilo OCL-39 (R=NO ₂ , R'=NO ₂).....	215
5.4.5.3. Ésteres butílicos (R''= <i>n</i> -Bu).....	216
5.4.5.3.1. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -metiltiofenil)indol-2-carboxilato de butilo OCL-40 (R=SO ₂ Me, R'=SMe).....	216
5.4.6. Familia de ácidos de indoles.....	217
5.4.6.1. Síntesis de ácido 5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -metiltiofenil)indol-2-carboxílico OCL-31 (R'=SMe).....	217
5.4.7. Familia de benzoilindoles.....	218
5.4.7.1. Síntesis de 2-(<i>p</i> -clorobenzoil)-1-(<i>p</i> -clorofenil)-5-metilsulfonil indol OCL-41 (R'=Cl, R''=Cl).....	218
5.4.7.2. Síntesis de 2-(<i>p</i> -clorobenzoil)-5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -metiltiofenil)indol OCL-42 (R'=SMe, R''=Cl).....	219
5.4.7.3. Síntesis de 2-(<i>p</i> -clorobenzoil)-5-metilsulfonil-1-(<i>p</i> -trifluorometilfenil)indol OCL-43 (R'=CF ₃ , R''=Cl).....	220
5.4.7.4. Síntesis de 1-(<i>p</i> -clorofenil)-2-(<i>p</i> -fluorobenzoil)-5-metilsulfonilindol OCL-44 (R'=Cl, R''=F).....	220
5.4.8. Familia de α -hidroxibencilindoles.....	221
5.4.8.1. Síntesis de 2-(<i>p</i> -clorobencil- α -hidroxi)-1-(<i>p</i> -clorofenil)-5-metilsulfonilindol OCL-45 (R'=Cl, R''=Cl).....	222
5.4.8.2. Síntesis de 2-(<i>p</i> -clorobencil- α -hidroxi)-1-(<i>p</i> -metiltiofenil)-5-metilsulfonilindol OCL-46 (R'=SMe, R''=Cl).....	222
5.5. Ensayos biológicos realizados a los compuestos finales.....	223
5.5.1. Ensayo <i>in vitro</i> de la inhibición de los enzimas purificados COX-1 y COX-2 con sustrato exógeno (ácido araquidónico).....	223
5.5.2. Ensayo <i>in vitro</i> de la inhibición del enzima COX-2 en sangre humana.....	225
5.6. Metodología empleada en los estudios de docking.....	226
6. - Conclusiones.....	231

1. INTRODUCCIÓN.

1. Introducción.

1.1. Inflamación, dolor y calidad de vida.

Hace dos milenios, un médico romano se encargó de sistematizar todo el saber que por entonces había en torno a la inflamación. Aquel médico, llamado Celsus, caracterizaba al proceso inflamatorio por medio de cuatro síntomas típicos que se manifestaban localmente: calor, rubor, tumor y dolor. Más modernamente, a estas cuatro características de la inflamación se le ha añadido otra más, en línea con la mentalidad utilitarista propia del siglo XX. Se trata de la incapacidad funcional, es decir, la interferencia con la función del órgano o área afectada por la inflamación. Es la llamada “V columna de Celsus”.

Directamente relacionado con la inflamación está el dolor. Éste es un síntoma tan viejo como la propia humanidad, que ha formado parte inseparable de ésta. Según la mitología griega, el dolor surge cuando Pandora, guiada por su gran curiosidad, abre la caja que Zeus le había regalado y que contenía todos los males del mundo; de acuerdo con la religión cristiana, el dolor nace del pecado de Adán y Eva. Como consecuencia de esto, la humanidad tomó en herencia una vida de enfermedad y sufrimiento. Para el hombre primitivo, el dolor que no era consecuencia de algún traumatismo o herida tenía connotaciones mágicas.

El objetivo de la humanidad a lo largo de la historia ha sido mejorar la calidad de vida, entendida ésta como bienestar, felicidad y satisfacción de la persona que le permite una capacidad de actuación o de funcionamiento en un momento dado de la vida.

El dolor y la inflamación empeoran la calidad de vida, en cuanto que afectan a la dimensión física de las personas, incluso a veces incapacitándolas para desarrollar las funciones normales del día a día. Es por ello que el empleo y consumo de sustancias capaces de mitigar el dolor ha sido una constante, que ha girado en torno a dos ejes bien diferenciados: un empleo con fines religiosos o ceremoniales, bajo los que el dolor es entendido como un castigo divino o una posesión demoníaca; y otro, como herramientas paliativas o terapéuticas de distintos procesos patológicos, fundamentado inicialmente en observaciones empíricas.

Las primeras referencias al uso de sustancias analgésicas (opio, cáñamo, cocaína, cannabis, mandrágora, alcohol, etc.) hay que buscarlas en las viejas civilizaciones babilónicas y egipcias, así como en distintas culturas precolombinas.

Hasta el nacimiento de la química sintética en el siglo XIX, las sustancias empleadas para calmar el dolor y la inflamación se obtenían de la naturaleza. El descubrimiento del nuevo mundo abrió una puerta de entrada a numerosos remedios botánicos, como queda reflejado en la obra del médico español Francisco Hernández *Historia Natural de las Indias* (1580), donde se citan más de 3000.

1.2. Nacimiento de una esperanza.

El descubrimiento más importante llevado a cabo en el campo del tratamiento del dolor y de la inflamación tuvo lugar en el siglo XIX con el nacimiento de la química sintética, donde se empiezan a sintetizar sustancias no existentes en la naturaleza y dotadas de actividad biológica.

La corteza de sauce ha sido desde tiempo inmemorial el tratamiento contra la fiebre y el dolor. Sin embargo, a partir de la Edad Media y hasta entrado el siglo XVIII, la corteza de sauce quedó olvidada como tratamiento curativo, pasando a ser el opio el analgésico más utilizado por la clase médica.

En 1973 Edward Stone presentó un informe en la Real Sociedad de Medicina Inglesa donde detallaba las propiedades terapéuticas de la corteza del sauce blanco (*Salix Alba*). En 1828, científicos alemanes sintetizaban el principio activo de la corteza del *Salix Alba*, una sustancia amarillenta de sabor muy amargo a la que se llamó salicina. Diez años más tarde se encontró una fórmula químicamente más simple, como el ácido salicílico. Éste presentaba importantes efectos secundarios, de manera que la compañía farmacéutica Bayer encargó al joven químico llamado Félix Hoffmann el trabajo de obtener una variante del ácido salicílico con menos efectos secundarios. Motivado por la enfermedad de su padre que sufría de un reumatismo crónico, consiguió en 1987 sintetizar el ácido acetilsalicílico, comercializado dos años más tarde bajo el nombre de Aspirina.

La Aspirina supuso el nacimiento de una esperanza en cuanto a la mejora de calidad de vida de las personas, mostrando eficacia como antipirético, analgésico y antiinflamatorio con menos efectos adversos que el ácido salicílico y abrió la puerta al desarrollo de los AINEs clásicos.

1.3. Desarrollo de los AINEs clásicos.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) clásicos fueron y son, actualmente, el tratamiento de elección para muchas de las enfermedades asociadas con procesos inflamatorios y para aliviar el dolor de baja o moderada intensidad derivado de la actividad diaria y la fiebre. Por tanto, son muchas las personas que desde que aparecieron en el mercado hacen uso, a veces racional y en otros muchos casos no racional, de estos medicamentos para mejorar su calidad de vida. Sin embargo, el perfil toxicológico de los AINEs es casi tan amplio como el de sus indicaciones terapéuticas, siendo la toxicidad gastrointestinal la que destaca sobremanera.

La toxicidad digestiva es responsable de unos 100.000 ingresos hospitalarios y más de 16.500 muertes al año en Estados Unidos entre los pacientes con artritis reumatoide. En Gran Bretaña el número de ingresos hospitalarios anuales relacionados con el uso de AINEs se sitúa en torno a los 12.000, con una mortalidad de 2.600 personas. Se estima que cada año mueren en España aproximadamente unas 2.100 personas como consecuencia de una hemorragia digestiva o una perforación de estómago por el tratamiento de estos medicamentos, según estimaciones realizadas en el I Foro Nacional de la Liga Reumatológica Española (LIRE).

El descubrimiento de la ciclooxigenasa-2 en 1991 dio paso al desarrollo de otro nuevo grupo de fármacos cuyo mecanismo de acción era inhibir selectivamente la COX-2 sin afectar en su inhibición a la COX-1 responsable de los efectos adversos.

En esta memoria se va a llevar a cabo la síntesis de una serie de compuestos inhibidores selectivos de la COX-2.

2.ANTECEDENTES

2.- Antecedentes.

Resumen: Desde el descubrimiento de la ciclooxigenasa hasta la aparición de una posible COX-4, se han identificado tres isoformas de la enzima denominadas COX-1, COX-2, COX-3. Los estudios realizados sobre las isoformas COX-1 y COX-2 han permitido profundizar en el conocimiento de su expresión génica, estructura y sus implicaciones en los distintos procesos fisiológicos y patológicos. Inicialmente se pensó que la COX-1 estaba relacionada con efectos fisiológicos al contrario que la COX-2, cuya implicación en distintos procesos patológicos la convertía en la diana perfecta para ser inhibida selectivamente. El desarrollo de un gran número de inhibidores selectivos de la COX-2 queda reflejado en la gran diversidad estructural encontrada para estos compuestos. Actualmente se ha demostrado que la COX-2 también está implicada en procesos fisiológicos, lo que explica los recientes resultados obtenidos de varios estudios clínicos que relacionan el uso de inhibidores selectivos con la aparición de efectos adversos cardiovasculares y renales.

2.1. Introducción.

Como se vio en la introducción de esta Memoria la Aspirina fue introducida a finales del siglo XIX como un fármaco con actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica. Poco tiempo después, fue descubierta una familia de fármacos con propiedades similares y al conjunto de éstos se les denominó antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). A finales de los años 60, Samuelsson y Bergstrom publicaron la ruta de síntesis de las prostaglandinas¹ y posteriormente, Vane y col. identificaron como diana farmacológica de los AINEs a la enzima ciclooxigenasa (COX)².

2.2. La ciclooxigenasa.

La ciclooxigenasa (COX), también llamada prostaglandin endoperóxido sintasa (PGHS), es una proteína de membrana que cataliza el primer paso en la biosíntesis de las prostaglandinas (PGs) a partir del ácido araquidónico (AA). Éste es liberado por la fosfolipasa A₂ (PLA₂) localizada en la membrana celular y transportado al retículo endoplásmico y a la membrana nuclear donde se encuentra localizada la COX.

La COX es una enzima bifuncional ya que posee dos actividades catalíticas distintas: ciclooxigenasa y peroxidasa. Tanto la actividad ciclooxigenasa como la peroxidasa de la COX están asociadas con una única molécula de proteína y además comparten un único grupo hemo. Sin embargo, se ha demostrado mediante estudios farmacológicos y de mutagénesis *in vitro*, que los sitios activos donde se llevan a cabo dichas actividades son distintos e independientes. La actividad ciclooxigenasa es la responsable de oxidar el AA al hidroperoxi endoperóxido (PGG₂) por introducción de dos moléculas de oxígeno, y la actividad peroxidasa es la encargada de reducir el hidroperóxido PGG₂ al hidroxil endoperóxido (PGH₂). El PGH₂ es un endoperóxido altamente inestable que actúa como sustrato intermedio para la biosíntesis de PGs de

¹ a. Anggard, E.; Matschinski, F.M.; Samuelsson, B. Prostaglandins: enzymatic analysis. *Science*, **1969**, 163, 479-480. b. Bergstrom, S.; Samuelsson, B. The prostaglandins. *Endeavour*, **1968**, 27, 109-113. c. Nugteren, D.H.; Van Dorp, D.A.; Bergstrom, S.; Hamberg, M.; Samuelsson, B. Absolute configuration of the prostaglandins. *Nature*, **1966**, 212, 38-39.

² Vane, J.R. Inhibition of prostaglandins synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drug. *Nat., New Biol.*, **1971**, 231, 232-235.

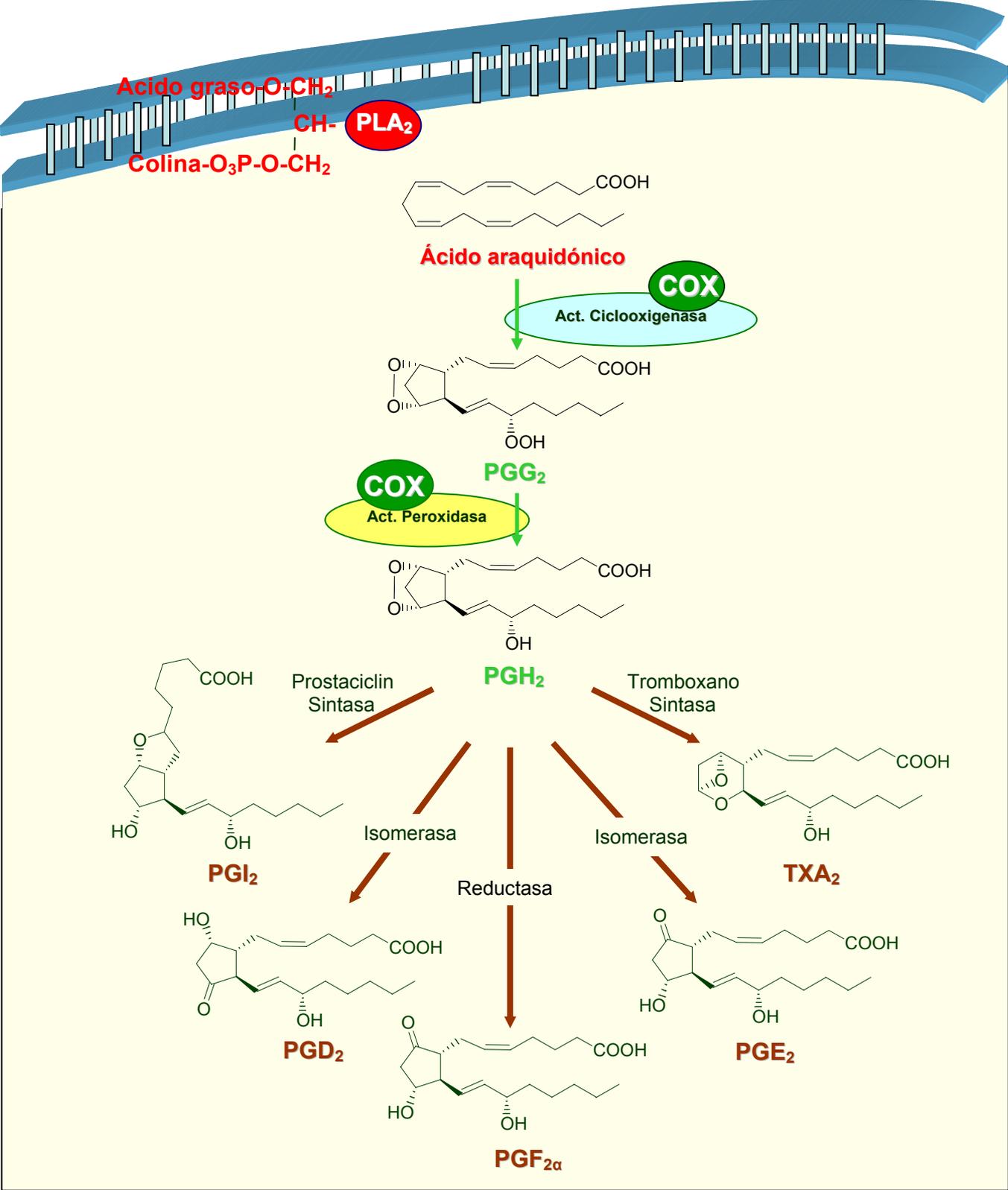


Figura 2.1. Cascada del ácido araquidónico. Síntesis de PGs.

las series E₂, F₂ y D₂ y también de prostaciclina (PGI₂) y tromboxanos (TXA₂)³ (Figura 2.1). La formación de estos compuestos se lleva a cabo por diferentes enzimas específicas, cuya presencia varía en función del tipo de célula y de tejido. Esto produce cierto grado de especificidad de tejido en cuanto al tipo y cantidad de prostaglandina producida. Las PGD₂ son sintetizadas en el cerebro y en los mastocitos por una enzima citosólica denominada PGD isomerasa. La síntesis de PGF_{2α} tiene lugar en el útero, debido a que la enzima PGF reductasa se expresa principalmente en este tejido. Las células del endotelio vascular producen PGI₂ a través de la enzima prostaciclina sintasa y las plaquetas y macrófagos liberan TXA₂, los cuales se forman por la acción de la tromboxano sintasa. Finalmente, las PGE₂ se producen en muchos órganos tales como riñón, bazo, corazón, por medio de la PGE isomerasa. Es importante destacar que existe una forma inducible de la PGE isomerasa, conocida como mPGE isomerasa, que es dependiente de glutatión y cuya expresión es inducida por compuestos proinflamatorios como la interleukina-1β (IL-1 β)⁴.

Las PGs tienen una vida media muy corta. Poco después de su liberación, son captadas rápidamente por las células en donde son inactivadas.

Las PGs actúan como mediadores autocrinos y/o paracrinos a través de sus receptores específicos. Existen al menos nueve receptores de PGs, de los cuales cuatro son un subtipo de receptor para PGE₂ (EP₁-EP₄), dos para PGD₂ (DP₁ y DP₂) y el resto son los receptores para PGF_{2α}, PGI₂ y TXA₂ (FP, IP, y TP, respectivamente). Los receptores IP, DP₁, EP₂ y EP₄ están acoplados a proteínas G, de manera que su activación conlleva un aumento del AMPc intracelular. Por otro lado, la activación de los receptores EP₁, FP y TP está mediada por proteínas G_p lo que conlleva un incremento en la concentración de calcio intracelular. Por último, los receptores EP₃ y DP₂ están acoplados a proteínas G_i y su activación produce una disminución del AMPc⁵.

³ Hecker, M.; Foegh, M.L.; Ramwell, P.W. The eicosanoids: prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes and related compounds. in basic and clinical pharmacology. *Katzung, B.G. Eds; Appleton and Lange, Norwalk, CT, 1995*, 290-304.

⁴ Jakobsson, P.J.; Thoren, S.; Morgenstern, R.; Samuelsson, B. Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999*, 96, 7220-7225.

⁵ Funk, C.D. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science, 2001*, 294, 1871-1875.

2.2.1. Isoenzimas de la COX: COX-1, COX-2, COX-3 y pCOX-1a y b.

En los años 70 investigadores de la Universidad de Michigan consiguieron purificar la enzima COX. Más tarde, en 1988, tres grupos diferentes clonaron un gen que codificaba la isoenzima COX-1⁶, hasta entonces denominada COX. Posteriormente, Simmons y col⁷. y Herschman y col⁸. descubrieron una nueva isoenzima inducible que tenía gran similitud estructural a la anterior, a la que denominaron COX-2. Actualmente, el grupo de Simmons ha caracterizado y clonado una forma variante de la COX-1, la COX-3, junto con otras dos especies, pCOX1a y pCOX1b⁹. Las continuas investigaciones llevadas a cabo en este campo han permitido establecer la existencia de otra posible isoenzima COX-4¹⁰.

2.2.1.1. COX-1 y COX-2.

El estudio de ambas isoenzimas se va a realizar conjuntamente. De esta forma se resaltan mejor las similitudes y diferencias entre ellas, cruciales en algunos casos para el desarrollo de inhibidores de COX-2. Las diferencias se explicarán con mayor detenimiento; sin embargo, las similitudes que presentan se resumen a continuación:

- Comparten el mismo substrato, generan los mismos productos, y catalizan la misma reacción usando mecanismos catalíticos idénticos.
- Son proteínas homodiméricas y cada monómero presenta tres dominios (Figura 2.2):

⁶ a. De UIT, D.L.; Smith, W.L. Primary structure of prostaglandin G/H synthase from sheep vesicular gland determined from the complementary DNA sequence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1988**, *85*, 1412-1416. b. Merlie, J.P.; Fagan, D.; Mudd, J.; Needleman, P. Isolation and characterization of the complementary DNA for sheep seminal vesicle prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase). *J Biol. Chem.*, **1988**, *263*, 3550-3553. c. Yokoyama, C.; Takai, T.; Tanabe, T. Primary structure of sheep prostaglandin endoperoxide synthase deduced from cDNA sequence. *Fed. Eur. Biochem. Soc. Lett.*, **1988**, *231*, 347-351.

⁷ Xie, W.; Chipman, J.G.; Roberston, D.L.; Erikson, R.L.; Simmons, D.L. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1991**, *88*, 2692-2696.

⁸ Kujubu, D.A.; Fletcher, B.S.; Varnum, B.C.; Lim, R.W.; Herschman, H.R. TIS 10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J. Biol. Chem.*, **1991**, *266*, 12866-12872.

⁹ Chansrasekharan, N.V.; Dai, H.; Roos, K.L.; Evanson, N.K.; Tomsik, J.; Elton, T.S.; Simmons, D.L. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 13926-13931.

¹⁰ Botting, R.; Ayoub, S.S. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **2005**, *72*, 85-87.

- El primer dominio N-terminal es similar al factor de crecimiento epidérmico (EGF), y por tanto es conocido como dominio EGF. Se ha demostrado que éste dominio puede intervenir en la inserción de la COX en la bicapa lipídica.
- El segundo dominio α -helicoidal, es el dominio de unión a membrana. Los segmentos helicoidales son anfipáticos, con la mayor parte de sus residuos hidrofóbicos orientados hacia fuera de la proteína, donde pueden interactuar con una de las capas lipídicas de la membrana (proteína monotópica).
- El tercer dominio C-terminal, es el dominio catalítico. Presenta una estructura globular que contiene los sitios activos ciclooxigenasa y peroxidasa. El centro activo peroxidasa incluye el grupo hemo, de color naranja en la Figura 2, y el centro activo ciclooxigenasa se encuentra al fondo de un estrecho canal hidrofóbico.

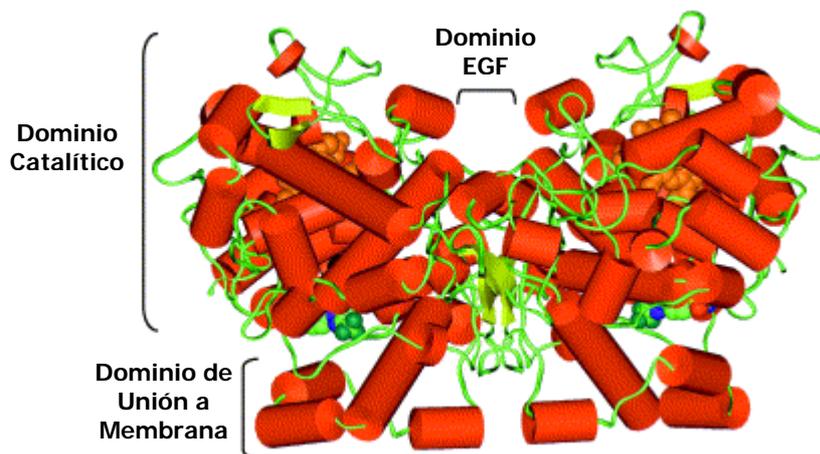


Figura 2.2. Estructura tridimensional del homodímero de la COX-2 de ratón.

- Las estructuras cristalinas de la COX-1 y la COX-2 muestran la existencia de un alto grado de conservación entre los residuos que forman el sitio activo de la COX . La secuencia de aminoácidos presenta un 60 % de similitud.

2.2.1.1.1. Expresión génica.

La COX-1 y la COX-2 son isoenzimas genéticamente independientes, por lo tanto los genes en humanos para ambas enzimas están localizados en diferentes cromosomas y presentan diferentes propiedades. El gen de la COX-1 está localizado en el cromosoma

9, mientras que el de la COX-2 se encuentra en el cromosoma 1. Ambos genes se diferencian en el tamaño: el gen de la COX-1 posee 22 Kb que contienen 11 exones y el gen de la COX-2 posee 8.3 Kb con 10 exones. Además el producto de la transcripción, ARNm, es aproximadamente de 2.8 Kb en la COX-1 y de 4.5 Kb en la COX-2. Tras las modificaciones sufridas en el proceso de translación se obtienen las proteínas correspondientes a ambas enzimas. Éstas se localizan a nivel celular en el retículo endoplásmico, aunque la COX-2 también se encuentra en la membrana nuclear.

La expresión y regulación también es distinta. La COX-1 está expresada constitutivamente en muchos tejidos, manteniendo unos niveles de expresión y actividad constantes, mientras que el gen que expresa la COX-2 es inducible y por tanto su expresión en la mayoría de los tejidos es baja o inexistente.

Existen un gran número de sustancias que inducen la COX-2. Entre ellas destacan el polisacárido bacteriano (LPS), las citoquinas e interleucinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-2), el factor de necrosis tumoral (TNF- α), factores de crecimiento (EGF y PDGF), algunos oncogenes (ésteres forbólicos), y hormonas como la LH. Además desórdenes hemostáticos también pueden inducir la expresión de ésta isoenzima. Unas horas después de su inducción, la expresión de COX-2 se incrementa en más de diez veces. Por otro lado, moléculas antiinflamatorias como los glucocorticoides, IL-3, IL-10 y IL-4 suprimen la expresión de COX-2. Aunque siempre se ha hablado de una COX-1 constitutiva, cabe destacar que en algunos tipos de células la COX-1 puede ser inducida por ésteres del forbol o dexametazona¹¹.

2.2.1.1.2. Estructura.

La resolución de la estructura cristalina por rayos X de COX-1 y COX-2 supuso un importante avance, ya que permitió conocer los aminoácidos implicados en la interacción del substrato con el sitio activo y por tanto comprender el mecanismo de acción de los fármacos que actúan inhibiendo ambas isoenzimas (AINEs). Además, el conocimiento de

¹¹ Zha, S.; Yegnasubramanian, V.; Nelson, W.G.; Isaacs, W.B.; De Marzo, A.M. Cyclooxygenases in cancer: progress and perspective. *Cancer Letters*, **2004**, 215, 1-20.

la estructura cristalina permitió dirigir el diseño de fármacos de forma racional hacia la búsqueda de inhibidores selectivos de la COX-2.

Existe una diferencia en la secuencia de aa entre ambas enzimas. La COX-2 contiene una secuencia de 18 aminoácidos en el dominio C-terminal y sin embargo pierde una secuencia de 17 aminoácidos en el dominio N-terminal, en comparación con la COX-1. La inserción C-terminal no afecta a los últimos cuatro aminoácidos, los cuales se cree que sirven de señal para la unión al retículo endoplásmico. Además, esta inserción de aminoácidos puede contribuir a la localización de la COX-2 en la membrana nuclear¹².

El centro activo de la ciclooxygenasa está formado por un canal hidrofóbico, más largo en el caso de la COX-2 que en el de la COX-1. Esta diferencia es debido al cambio de algunos aminoácidos que cambian el entorno químico del sitio de unión aumentando el tamaño. La característica estructural más importante es el cambio de una isoleucina en la COX-1 por una valina en la COX-2, en las posiciones 523 y 434 (Figura 2.3 y 2.4). El cambio por la pequeña Val523 (equivale a la posición 509 en la COX-1) incrementa el sitio de unión de la COX-2, abriendo un bolsillo lateral denominado bolsillo de selectividad.

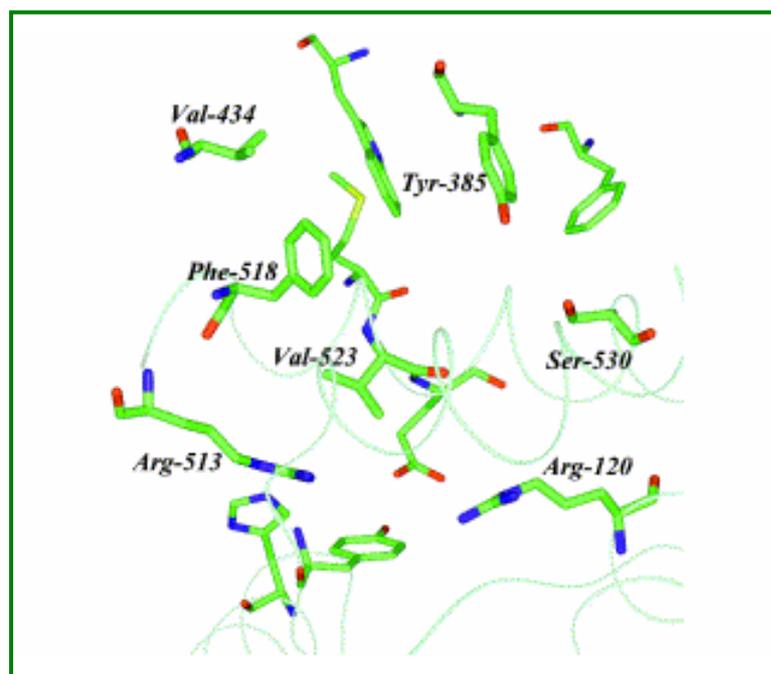


Figura 2.3. Centro activo de la COX-2

¹² Jones, D.A.; Carlton, D.P.; McIntyre, T.M.; Zimmerman, G.A.; Prescott, S.M. Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expression in response to cytokines. *J. Biol. Chem.*, **1993**, 268, 9049-9054.

Además, la sustitución por otra valina en la posición 434 de la COX-2 aumenta la movilidad de la Phe518, lo que permite incrementar también el acceso al bolsillo de selectividad. Por otro lado la Phe503 presente en la COX-1 es sustituida por un aminoácido menos voluminoso como la leucina en la COX-2, lo que conlleva un aumento del espacio disponible en la cabeza del canal. Como consecuencia de estos cambios, el sitio de unión total es aproximadamente un 25% más largo en la COX-2 que en la COX-1 (Figura 2.4).

Otro cambio importante afecta a la His513 en la COX-1, que es reemplazada por una arginina en la COX-2. Esta arginina se encuentra en el bolsillo de selectividad y es la responsable de establecer enlaces de hidrógeno con el grupo sulfonilo presente en la mayoría de los inhibidores de la COX-2.

Además, existen una serie de aminoácido altamente conservados tanto en COX-1 como en COX-2, que son importantes por su implicación en la unión con el sustrato y con los inhibidores. La Arg120 y Tyr355 interaccionan con el grupo carboxílico presente en la mayoría de los AINEs. La Tyr385, situada al fondo del canal hidrofóbico, está cerca del sitio activo peroxidasa y durante la catálisis, se convierte en un radical tirosil, que es crucial para la oxidación del ácido araquidónico. La Ser530 es el aminoácido acetilado por la Aspirina¹³.

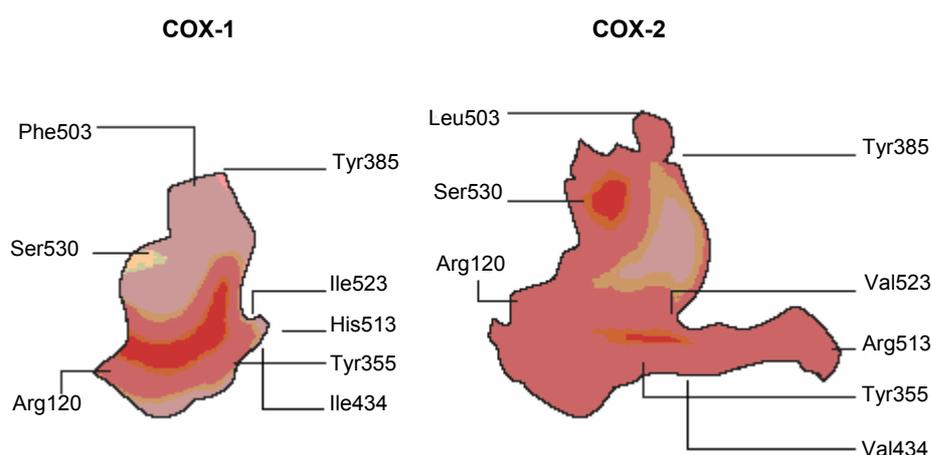


Figura 2.4. Algunos aminoácidos importantes en la COX-1 y COX-2.

¹³ Flower, R.J. The development of COX-2 inhibitors. *Nature reviews. Drug Discovery*, **2003**, 2, 179-191.

2.2.1.1.3. Distribución tisular de PGs y efectos fisiológicos.

Como ya se ha comentado anteriormente, la COX-1 es una enzima constitutiva, responsable de la producción de prostaglandinas fisiológicas encargadas de mantener el equilibrio del medio interno (homeostasis). Se expresa en casi todos los tejidos, incluidos colon, riñón, bazo, estómago, hígado, pulmón, corazón y cerebro.

- En el riñón, la COX-1 se encarga de la biosíntesis de PGE₂ implicadas principalmente en la excreción de sodio y agua; PGI₂, que regulan el flujo sanguíneo renal, y TXA₂ responsables de la correcta filtración glomerular.
- En el tracto gastrointestinal la COX-1 es la isoenzima predominante, y produce PGE₂ y PGI₂ que actúan como citoprotectores.
- En el sistema cardiovascular, la COX-1 participa principalmente en la síntesis de TXA₂, y en menor cantidad en la síntesis de PGI₂. En las células del músculo liso y del endotelio vascular, las PGI₂ producen vasodilatación mientras que los TXA₂ producen vasoconstricción; en las plaquetas, los TXA₂ inducen agregación plaquetaria, al contrario que las PGI₂ que son antiagregantes.

La COX-2 es una enzima principalmente inducible, encargada de la producción de PGs implicadas en procesos inflamatorios. Sin embargo, también se expresa de forma constitutiva en el riñón, en las células endoteliales, en el tejido gástrico, y en el sistema nervioso central en el cerebro y médula espinal, donde es responsable de la síntesis de PGs que desempeñan distintas funciones fisiológicas. Además, también interviene en la función reproductiva.

- En el riñón está localizada en la vasculatura renal, células intersticiales medulares y mácula densa, y está implicada en el mantenimiento del flujo sanguíneo renal, liberación de renina y regulación de la excreción de sodio¹⁴.
- En las células del endotelio vascular las PGI₂ son producidas principalmente por la COX-2, de manera que se establece un equilibrio entre los TXA₂ producidos por la

¹⁴ Kraemer, B.K.; Kammerl, M.C.; Koemhoff, M. Renal cyclooxygenase-2 (Cox-2). *Kidney & Blood Pressure Research*, **2004**, 27, 43-62.

COX-1 y las PGI₂ sintetizadas por la COX-2 que mantiene regulada la función cardiovascular¹⁵.

- En el órgano reproductor femenino las PGs pueden participar en el proceso de nacimiento, ya que el RNAm de la COX-2 aumenta notablemente en el líquido amniótico y en la placenta inmediatamente antes y después de la iniciación del parto. Además también interviene en la ovulación, en la ruptura del folículo y en la implantación del embrión en el endometrio uterino¹⁶.

2.2.1.1.4. COX-2 y su implicación en procesos patológicos.

Además de estar implicada en procesos fisiológicos, la COX-2 es responsable de la síntesis de PGs implicadas en procesos tales como la inflamación, el dolor y la fiebre. Además, la sobreexpresión de ésta juega un papel importante en muchos procesos patológicos, tales como enfermedades articulares, cáncer y enfermedad de Alzheimer.

2.2.1.1.4.1. Inflamación, dolor y fiebre.

En respuesta ante un estímulo inflamatorio, se induce la enzima COX-2 y se produce la liberación de PGs. Principalmente se libera PGE₂, aunque también se puede encontrar PGI₂. En las zonas de inflamación aguda, los tejidos y los vasos sanguíneos locales generan PGI₂ y PGE₂, mientras que los mastocitos liberan PGD₂. En la inflamación crónica, las células de las series monocitos/macrófagos liberan PGE₂ y TXA₂. PGE₂, PGI₂ y PGD₂ son potentes vasodilatadores por sí mismos y presentan un efecto sinérgico con otros vasodilatadores inflamatorios como histamina y bradicinina. Es esta acción dilatadora combinada sobre las arteriolas precapilares la que contribuye al enrojecimiento y el aumento del flujo sanguíneo en las zonas de inflamación aguda. Además, la PGE₂

¹⁵ a. McAdam, B.F.; Catella-Lawson, F.; Mardini, I.A.; Kapoor, S.; Lawson, J.A. Systematic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX-2): the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1999**, 96, 272-277. b. Morita, I. Distinct functions of COX-1 and COX-2. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, **2002**, 68-69, 165-175.

¹⁶ Clària, J. Cyclooxygenase-2 biology. *Current Pharmaceutical Design*, **2003**, 9, 2177-2190.

también incrementa la permeabilidad vascular lo que da lugar a una extravasación del flujo y la aparición del edema¹⁷.

El dolor constituye una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular, real o potencial. La PGE₂ sensibiliza las fibras nerviosas aferentes a mediadores químicos como la bradicinina, aumentando la respuesta del dolor. Además, también puede actuar en el sistema nervioso central (médula espinal y cerebro) produciendo hiperalgesia. Varios estudios mostraron que tras una inflamación periférica se inducía la expresión de la COX-2 en las neuronas de la médula espinal y en otras regiones del sistema nervioso central. Además también demostraron que la IL-1 β es el mayor inductor de COX-2 en el sistema nervioso central¹⁷.

La temperatura corporal normal está regulada por un centro localizado en el hipotálamo. Durante una reacción inflamatoria, las endotoxinas bacterianas provocan la liberación de un pirógeno a partir de los macrófagos, IL-1 β , el cual induce la expresión de la COX-2 en el endotelio de los vasos sanguíneos en el hipotálamo. Como consecuencia de esto se libera la PGE₂, responsable de elevar el punto de ajuste para la temperatura¹⁷. La COX-2 no media todos los aspectos de la regulación de la temperatura, ya que como se verá más tarde existe otra enzima, COX-3, implicada en este proceso¹⁰.

2.2.1.1.4.2. Enfermedades articulares.

Existen una serie de enfermedades relacionadas con procesos inflamatorios como son la artritis reumatoide y la osteoartritis. Se ha demostrado que en estas enfermedades los tejidos articulares inflamados sobreexpresan la isoenzima COX-2, responsable de la elevada producción de PGE₂. La sobreexpresión de COX-2 es inducida por mediadores proinflamatorios tales como IL-1 β y TNF- α . Sin embargo, los mecanismos moleculares exactos a través de los cuales es regulada la expresión de la COX-2 todavía no se conocen. Varios estudios apuntan a que la PGE₂ está implicada en los procesos que

¹⁷ Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Moore, P.K. Farmacología, 5ª ed., Elsevier, Madrid, **2004**, Sección 2, Cap. 15.

caracterizan estas enfermedades articulares como son la inflamación, apoptosis, angiogénesis y posiblemente cambios estructurales¹⁸.

2.2.1.1.4.3. Cáncer.

La COX-2 juega un papel muy importante en la carcinogénesis (Figura 2.5). El incremento en la síntesis de PGs en células transformadas y tumores es consecuencia del aumento de expresión de COX-2. Las PGs son importantes en la patogénesis del cáncer debido a sus efectos en la proliferación celular, angiogénesis y apoptosis. La sobreexpresión de la COX-2 es consecuencia de una regulación incontrolada en la transcripción y post-transcripción. Varios factores de crecimiento, citoquinas, oncogenes y diferentes promotores tumorales estimulan la transcripción de COX-2. Dependiendo del estímulo al que esté sometido y el tipo de célula, diversos factores de transcripción como AP-1, NF-IL6, NF-κB, pueden estimular la expresión de COX-2. La proteína p53 puede suprimir la transcripción de la enzima, al contrario que la proteína p53 mutada que no la suprime. El equilibrio entre la activación de los oncogenes y la inactivación de los genes supresores de tumores y la expresión de varias citoquinas proinflamatorias, puede modular la expresión de COX-2 en tumores¹⁹.

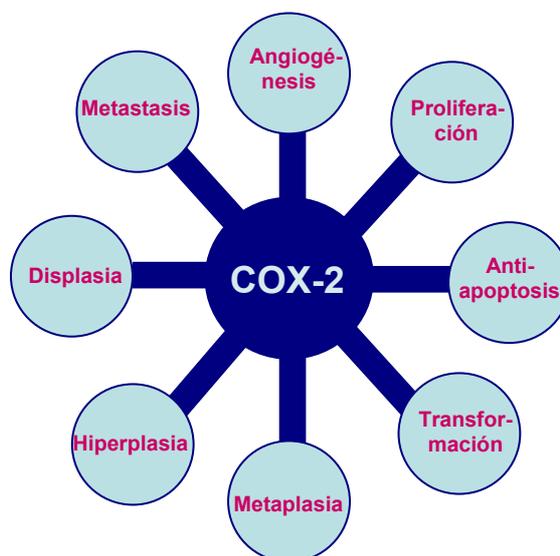


Figura 2.5. Representación esquemática del papel de la COX-2 en la carcinogénesis.

¹⁸ Martel-Pelletier, J.; Pelletier, J.P.; Fahmi, H. Cyclooxygenase-2 and prostaglandins in articular tissues. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **2003**, 33, 155-167.

¹⁹ Subbaramaiah, K.; Dannenberg, A.J. Cyclooxygenase-2: a molecular target for chemoprevention and treatment. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2003**, 24, 96-102.

Existen evidencias de la implicación de la COX-2 en distintos tipo de cánceres tales como cáncer de colon, hígado, páncreas, mama, garganta, vejiga, piel, estómago, cabeza, cuello y esófago²⁰.

2.2.1.1.4.4. Enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (AD) se caracteriza clínicamente por una demencia progresiva, y patológicamente por una atrofia cortical, pérdida neuronal y depósitos de la proteína β amiloide en varias regiones del cerebro tales como el cortex cerebral y el hipocampo. La COX-2 está sobreexpresada en neuronas del cortex frontal de cerebros con AD. Además, la sobreexpresión de COX-2 en el hipocampo en estadios tempranos de los procesos neurodegenerativos de la AD está relacionada con los depósitos de β amiloide. Esta relación parece ser debida a que la síntesis de proteína β amiloide induce la expresión de la COX-2. Por otro lado, varios estudios *in vivo* usando modelos animales han demostrado que la sobreexpresión de COX-2 puede incrementar susceptiblemente el daño neuronal apoptótico²¹.

El papel que juega la COX-1 en desordenes neurológicos se ha discutido recientemente. La COX-1 está expresada en células microgliales y se ha comprobado que esta expresión es importante en la patogénesis de la AD²¹.

2.2.1.2. COX-3 y pCOX-1a y b.

En 2002 Simmons y col.²² caracterizaron y clonaron en el cerebro de perro una enzima COX, que denominaron COX-3, sensible a la inhibición con paracetamol (acetaminofeno). Hasta ese momento, el mecanismo por el cual el paracetamol producía analgesia e hipotermia era un misterio. La importancia de este descubrimiento se debe a

²⁰ Zha, S.; Yegnasubramanian, V.; Nelson, W.G.; Isaacs, W.B.; De Marzo, A.M.; Cyclooxygenases in cancer: progress and perspective. *Cancer Lett.*, **2004**, *215*, 1-20.

²¹ Kiefer, W.; Dannhardt, G. Novel insights and therapeutical applications in the field of inhibitors of COX-2. *Curr. Med. Chem.*, **2004**, *11*, 3147-3161.

²² Chandrasekharan, N.V.; Dai, H.; Roos, K.L.; Evanson, N.K.; Tomsik, J.; Elton, T.S. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 13926-13931.

que esta enzima podría explicar las acciones farmacológicas del paracetamol y otros fármacos analgésicos y antipiréticos, los cuales inhiben débilmente a la COX-1 y COX-2, pero acceden fácilmente al sistema nervioso central.

La enzima COX-3 es una variante de la COX-1 ya que deriva del mismo gen. La diferencia que existe entre ambas reside en el intrón-1, que en el caso de la COX-3 es conservado en el proceso de translación. Además de esta enzima, se han descubierto otras variantes de la COX-1: la parcial isoenzima COX, pCOX-1a, que también retiene el intrón-1 y además elimina una secuencia de 218 aminoácidos, y la otra parcial COX, pCOX-1b, que carece de la misma secuencia de aminoácidos y también está exenta del intrón-1. Se expresa en el cerebro (1:20 con relación a la COX-1) y corazón.

Actualmente, Botting y col.¹⁰ han realizado una serie de estudios y han concluido que el paracetamol produce analgesia e hipotermia en ratones por inhibición de la COX-3 en el sistema nervioso central y disminución de los niveles de PGE₂. Además la inhibición de una COX inducible, quizás COX-4, puede también mediar algunas de las acciones del paracetamol, aunque esta enzima hasta ahora sólo ha sido caracterizada en células aisladas.

2.3. Inhibidores de la COX. AINEs.

Desde que en 1899 fue introducida la Aspirina como el primer fármaco sintético potente en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, numerosos compuestos antiinflamatorios se han desarrollado y comercializado. Todos estos fármacos actúan a través de la inhibición de la COX, la cual, como hemos visto anteriormente, es responsable de la síntesis de PGs implicadas en procesos fisiológicos y patológicos. Estos fármacos conocidos como AINEs, antiinflamatorios no esteroideos, pueden ser clasificados de forma general en dos grupos: AINEs clásicos, que son aquellos que inhiben a las dos isoenzimas, COX1 y COX-2, e inhibidores selectivos de la COX-2. Sin embargo, a raíz del descubrimiento de una tercera isoenzima podemos hablar de un tercer grupo en el que se incluyen los inhibidores selectivos de la COX-3.

Han sido numerosos los intentos por establecer una clasificación de AINEs. Kurumbail y col.²³ establecieron una clasificación en función de la interacción del inhibidor con la enzima (tabla 2.6). Por otro lado, Warner y col.²⁴ realizaron un estudio en el que utilizaron la mayoría de los AINEs disponibles en 1999 y establecieron una clasificación basada en el índice de selectividad COX-1/COX-2 (tabla 2.7).

Tabla 2.6. Clasificación de AINEs según Kurumbail y col.

Clase	Propiedades	Ejemplos
Grupo 1	Inhibidores irreversibles de la COX-1 y COX-2	Aspirina
Grupo 2	Inhibidores reversibles competitivos de la COX-1 y COX-2	ibuprofeno, piroxicam
Grupo 3	Inhibidores reversibles lentos, dependientes del tiempo, de la COX-1 y COX-2	indometacina, flurbiprofeno
Grupo 4	Inhibidores reversibles lentos, dependientes del tiempo, de la COX-2	celecoxib, rofecoxib

Tabla 2.7. Clasificación de AINEs según Warner y col.

Clase	Propiedades	Ejemplos
Grupo 1	AINEs que pueden inhibir completamente a la COX-1 y COX-2, pero tienen una baja selectividad	Aspirina, diclofenaco, flurbiprofeno, indometacina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, sulindaco
Grupo 2	AINEs que inhiben a la COX-2 con una selectividad de 5-50 veces	celecoxib, meloxicam
Grupo 3	AINEs que inhiben a la COX-2 con una selectividad >50 veces	rofecoxib
Grupo 4	AINEs que inhiben débilmente a ambas isoenzimas	Ác.5-amino salicílico, diflunisal, nabumetona, sulfasalacina

²³ Kurumbail, R.G.; Stevens, A.M.; Gierse, J.K.; McDonald, J.J.; Stegeman, R.A.; Pak, J.Y.; Gildehaus, D.; Miyashiro, J.M.; Penning, T.D.; Seibert, K.; Isakson, P.; Stallings, W.C.; Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*, **1996**, *384*, 644-648.

²⁴ Warner, T.D.; Giuliano, F.; Vojnovic, I.; Bukasa, A.; Mitchell, J.A.; Vane, J.R., Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity a full *in vitro* analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, *96*, 7563-7568.

2.3.1. Inhibidores de COX-1 y COX-2. AINEs clásicos.

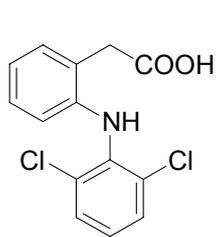
Los AINEs clásicos, debido a su actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, representan el tratamiento de elección de muchas enfermedades que cursan con procesos inflamatorios tales como la artritis reumatoide y la osteoartritis. Además, se utilizan comúnmente para aliviar los dolores ocasionales de cabeza y la fiebre, y para reducir los dolores y la inflamación derivados del ejercicio diario.

Estos fármacos actúan a través de la inhibición de la dos isoenzimas, COX-1 y COX-2, por lo tanto los efectos que producen se derivan de esta inhibición no específica. La inhibición de la COX-2 es la responsable de los efectos terapéuticos, y sin embargo, la inhibición de la COX-1 provoca una disminución de las PGs fisiológicas, lo que conlleva la aparición de una serie de efectos adversos principalmente a nivel gastrointestinal y renal. La administración de altas dosis o el uso continuado de estos fármacos produce irritación gastrointestinal, hemorragias e incluso puede producir úlceras. Además puede provocar alteraciones renales, que se derivan en cuadros hipertensivos. En pacientes con una función renal reducida, puede producir fallos renales graves.

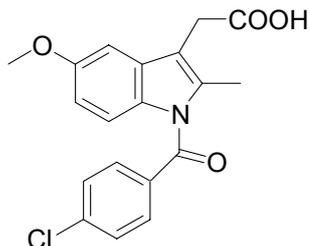
En la Figura 2.8 se muestran las estructuras de los AINEs clásicos más importantes, la mayoría de los cuales se siguen usando actualmente en clínica. Se han clasificado en tres grupos según su estructura química: derivados del ácido acético, derivados del ácido propiónico y derivados del isoxicam.

A pesar de su diversidad química, existe una característica estructural en la mayoría de estos compuestos, la presencia de un grupo carboxílico, capaz de formar un enlace iónico con la Arg120 localizada en el sitio activo de la COX. Las restantes interacciones entre el enzima y el fármaco tienden a ser hidrofóbicas, excepto la unión a la Ser530 que se establece por enlaces de hidrógeno.

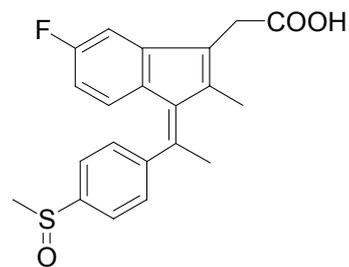
A. Derivados del ácido acético



diclofenaco

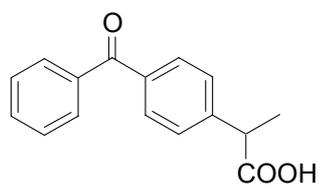


indometacina

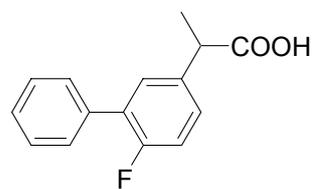


sulindaco

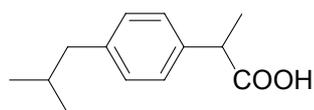
B. Derivados del ácido propiónico



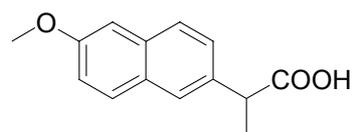
ketoprofeno



flurbiprofeno

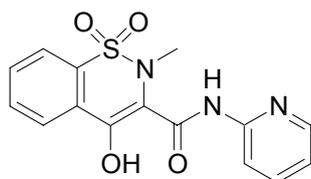


ibuprofeno

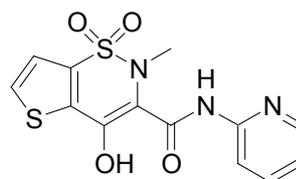


naproxeno

C. Derivados del Isoxicam



piroxicam



tenoxicam

Figura 2.8. Estructura química de algunos AINEs clásicos.

Estos compuestos, como hemos comentado anteriormente, inhiben a ambas isoenzimas, pero su potencia inhibitoria frente a COX-1 es mayor que frente a COX-2. En la Tabla 2.9 se muestran los valores de CI_{50} calculados para ambas isoenzimas mediante

ensayos *in vitro* en sangre total humana²⁵. Todos los compuestos sometidos a este ensayo muestran una mayor actividad inhibitoria frente a COX-1, a excepción del diclofenaco, cuya actividad inhibitoria es mayor frente a COX-2. A pesar de esto, no se puede hablar de selectividad porque presenta unos valores de actividad inhibitoria frente a COX-1 muy altos y por tanto un índice de selectividad ($CI_{50} \text{ COX-1} / CI_{50} \text{ COX-2}$) muy bajo.

Tabla 2.9. Valores de CI_{50} de algunos AINEs clásicos

Compuesto	COX-1 CI_{50} (μM)	COX-2 CI_{50} (μM)
Diclofenaco	0.14 \pm 0.03	0.05 \pm 0.01
Indometacina	0.16 \pm 0.01	0.46 \pm 0.06
Metabolito activo del sulindaco	1.02 \pm 0.33	10.43 \pm 1.23
Ketoprofeno	0.02 \pm 0.003	1.08 \pm 0.25
Flurbiprofeno	0.44 \pm 0.07	6.42 \pm 0.16
Ibuprofeno	4.75 \pm 0.50	> 30
Naproxeno	7.76 \pm 0.83	73.74 \pm 3.12
Piroxicam	0.76 \pm 0.05	8.99 \pm 1.36
Tenoxicam	2.30 \pm 0.83	14.22 \pm 2.53

Los efectos adversos producidos, sobre todo, por el uso frecuente de estos fármacos en enfermedades crónicas, impulsó el desarrollo de nuevas estructuras capaces de inhibir selectivamente la isoenzima COX-2. De esta forma se podrían evitar todos los efectos adversos derivados de la inhibición de la COX-1, y por consiguiente, se podrían obtener potentes antiinflamatorios con un alto margen de seguridad.

²⁵ Dannhardt, G.; Kiefer, W. Cyclooxygenase inhibitors – current status and future prospects. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, 36, 109-126.

2.3.2. Inhibidores selectivos de la COX-2.

Desde el conocimiento de la estructura cristalina de la COX-2 hasta hoy en día, han sido numerosos los compuestos diseñados racionalmente, como inhibidores selectivos de la COX-2. Las continuas investigaciones en este campo quedan reflejadas en la gran cantidad de patentes²⁶ y publicaciones²⁷ existentes, en las que se proponen nuevas estructuras como potentes inhibidores selectivos.

Antes de que se conociera la existencia de la COX-2 aparecieron una serie de compuestos que presentaban potentes propiedades antiinflamatorias con reducidos efectos adversos. Poco después se descubrió la isoenzima COX-2 y se comprobó que estos compuestos actuaban a través de la inhibición selectiva de ésta.

2.3.2.1. Estructura química.

Debido a la gran diversidad estructural presente en los inhibidores de la COX-2, sobre todo de heterociclos – pirroles, furanos, pirazoles, tiazoles, oxazoles, imidazoles, isoxazoles, pirimidinas, indoles, isoindoles, benzofuranos, etc. – resulta difícil poder establecer una clasificación en función de su estructura química. Por ello, estos compuestos se han clasificado en 5 grupos atendiendo a diferentes criterios. Los tres primeros se han agrupado en función de similitudes estructurales generales, como la presencia de diaril o arilheteroaril éteres, diaril heterociclos, 1,2-diariletilenos. Otro grupo es el formado por aquellos compuestos que presentan en su estructura componentes antioxidantes. El quinto grupo establecido recoge aquellos compuestos que se han obtenido por modificación estructural de los AINEs clásicos, y desde el punto de vista de la elaboración de este trabajo de investigación es el más importante, ya que en él se incluyen los compuestos desarrollados en esta memoria de tesis.

²⁶ a. Acemoglu, M.; Allmendinger, T.; Calienni, J.V.; Cercus, J.; Loiseleur, O.; Sedelmeier, G.; Xu, D. Preparation of phenylacetic acid derivatives as inhibitors of cyclooxygenase (II). *PTC Int. Appl.*, **2001**, 56 pp. b. Zongru, G.; Guifang, C.; Fengming, C. Preparation of sulfonyl-containing 2,3-diarylindoles as cyclooxygenase-2 inhibitors. *U.S. Pat. Appl.*, **2004**, 28pp.

²⁷ a. Chen, Q.H.; Rao, P.N.; Knaus, E.E. Design, synthesis, and biological evaluation of N-acetyl-2-carboxybenzenesulfonamides: a novel class of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 2459-2468. b. Park, M.S.; Kwon, S.K.; Park, H.S.; Park, E.H. A new 1,5-diarylheterocycles for selective COX-2 inhibitors: Synthesis of 1,5-diarylhydantoins by one-pot reaction. Abstracts of Papers, 229th ACS National Meeting, San Diego, CA, United States, **2005**, March 13-17.

En consecuencia la clasificación sistemática establecida sería la siguiente:

1. Diaril o aril-heteroaril éteres.
2. Diaril heterociclos.
3. Derivados de 1,2-diariletilenos.
4. Compuestos con componentes antioxidantes.
5. Compuestos obtenidos por modificación de AINEs clásicos.

2.3.2.1.1. Diaril o arilheteroaril éteres.

El compuesto NS398 fue uno de los primeros inhibidores selectivos de COX-2 que presentaba una estructura química completamente diferente a los AINEs clásicos. Otros dos compuestos relacionados estructuralmente con NS398 son el nimesulida y el flosulida. La principal diferencia estructural entre ellos es la sustitución de un grupo cicloalquilo por un anillo de fenilo. El nimesulida y el flosulida presentan una estructura similar de diaril éter. La principal diferencia entre ellos es la incorporación de sustituyentes o funciones con efecto electrón atrayente de electrones dentro del anillo carbocíclico de cinco miembros y en el sistema fenílico (Figura 2.10).

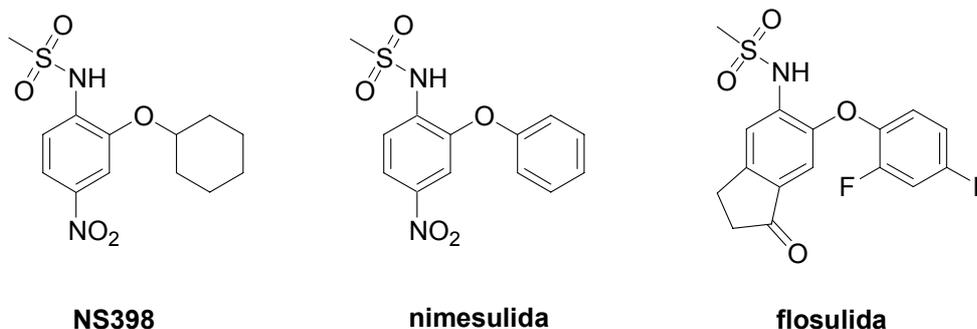


Figura 2.10. Estructura química de algunos derivados de diaril éter.

Es importante destacar en todos ellos la presencia de un resto de metilsulfonamida, que parece ser esencial para la actividad.

El compuesto L-745337 es el análogo tioéter de la flosulida (Figura 2.11). Este cambio estructural de un átomo de oxígeno por un azufre produce una mayor potencia y especificidad frente a COX-2, mejor biodisponibilidad y un perfil de seguridad gastrointestinal mayor.

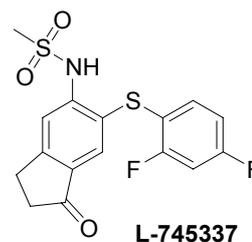


Figura 2.11

Las modificaciones llevadas a cabo sobre esta molécula, con el objeto de mejorar la actividad, dieron como resultado el compuesto 6-(4-etil-2-tiazoliltio)-5-metilsulfonamido-3H-isobenzofuran-1-ona (**1**, Figura 2.12). Se observa la sustitución de un grupo fenilo por un tiazol, y la transformación de la indanona en un isobenzofurano. El resto de metilsulfonamida se mantiene. Un dato importante de este compuesto es la $DE_{50} = 0.93$ mg/kg en edema de pata de rata, que da idea de la gran potencia antiinflamatoria de este compuesto²⁸.

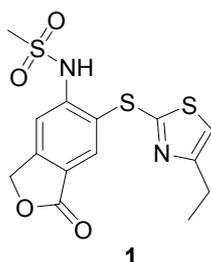


Figura 2.12

Actualmente se han desarrollado mediante diseño racional una serie de compuestos con estructura arilheteroaril eter y tioeter, en los que el heterociclo es un indol (Figura 2.13). Se mantiene el grupo sulfona (en este caso es una metilsulfona) con una orientación espacial distinta pero adecuada para interactuar, mediante enlace de hidrógeno, con la Arg513 en el sitio de unión de la COX-2. Estos compuestos presentan gran potencia y selectividad inhibitoria en ensayos *in vitro* con la enzima purificada; sin embargo, cuando se realizan los ensayos en sangre total humana (STH) estos valores disminuyen²⁹.

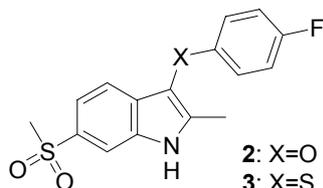


Figura 2.13

²⁸ Ouimet, N.; Chan, C.C.; Charleson, S.; Claveau, D.; Gordon, R.; Guay, R.; Li, C.S.; Ouellet, M.; Percival, D.M.; Riendeau, D.; Wong, E.; Zamboni, R.; Prasit, P. Substituted heterocyclic analogues as selective COX-2 inhibitors in the flosulide class. *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *9*, 151-156.

²⁹ Campbell, J.A.; Bordunov, V.; Broka, C.A.; Browner, M.F.; Kress, J.M.; Mirzadegan, T.; Ramesha, C.; Sanpablo, B.F.; Stabler, R.; Takahar, P.; Villasenor, A.; Walker, K.A.M.; Wang, J.H.; Welch, M.; Weller, P. Rational design of 6-methylsulfonylindoles as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 4741-4745.

2.3.2.1.2. Diaril heterociclos.

A este grupo pertenecen los inhibidores de la COX-2 más importante existentes hasta este momento, denominados genéricamente como “coxibs”.

Los compuestos que se incluyen en este grupo se caracterizan por tener un anillo central carbocíclico o heterocíclico al cual se unen dos grupos arilos en posición vecinal (1,2). La naturaleza química del anillo central puede ser muy variada: ciclopenteno (SC57666), furanona (rofecoxib), pirazol (celecoxib), isoxazol (valdecoxib), piridina (etoricoxib). Además, la importancia de este anillo central radica en la capacidad de orientar adecuadamente los grupos aromáticos en el espacio para la correcta unión al enzima. A los compuestos con esta característica estructural, también se les denomina “compuestos tricíclicos”.

Los primeros estudios de relaciones estructura actividad (REA) realizados para este tipo de compuestos³⁰, mostraron que para una óptima potencia y selectividad frente a COX-2 era necesaria la presencia de los siguientes restos:

- un grupo metilsulfonilo (CH_3SO_2-) o sulfonamida (NH_2SO_2-) unido en posición *para* a uno de los anillos de fenilo. Éste se une al bolsillo de selectividad del centro activo de la COX-2 e interacciona mediante enlaces de hidrógeno con la Arg513 situada en el fondo de dicho bolsillo.
- un átomo de fluor sustituido en posición *para* del anillo de fenilo no sulfonilo. Éste interacciona mediante enlaces hidrofóbicos con los aminoácido situados en el canal hidrofóbico.

El primer compuesto descrito con este tipo de estructura fue el DuP697, que tiene como anillo central un tiofeno sustituido por un bromo (Figura 2.14). Presenta una selectividad moderada, aunque los daños gastrointestinales son reducidos. Hoy en día se utiliza como herramienta farmacológica.

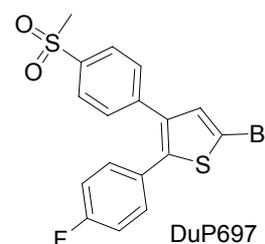


Figura 2.14

³⁰ Talley, J.J. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2). *Progr. Med. Chem.*, **1999**, 36, 201-233.

Posteriormente apareció la primera generación de coxibs, en la que se incluyen el celecoxib y el rofecoxib (Figura 2.15).

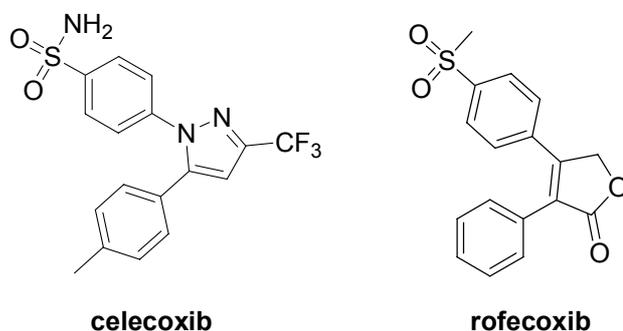


Figura 2.15. Primera generación de coxibs.

- El celecoxib presenta una estructura de diaril pirazol y un grupo sulfonamida, como se observa en la Figura 2.15. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoartritis y la poliartritis crónica, siendo lanzado al mercado en 1999 con el nombre comercial de Celebrex. Muestra una potente y selectiva actividad *in vitro* (I.S.= 29.6) además de un perfil *in vivo* óptimo. La FDA actualmente ha recomendado utilizar el Celebrex como terapia alternativa, y su dispensación se realiza bajo inspección médica debido a que algunos ensayos clínicos, no todos, han mostrado que el consumo de este fármaco puede aumentar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares.

- El rofecoxib es un derivado 3,4-diaril furanona (lactona), que contiene un grupo metilsulfonil (Figura 2.15). Se ha observado que la sustitución del grupo metilsulfonil por una sulfonamida, aumenta la selectividad COX-2, pero reduce la biodisponibilidad oral, hecho que queda demostrado al comprobar la actividad *in vitro* del rofecoxib (I.S.= 272) en comparación con el celecoxib. Fue lanzado al mercado también en el año 1999 con el nombre comercial de Vioxx, pero desde su aparición ha estado rodeado de controversia y el pasado 30 de septiembre fue retirado del mercado por los riesgos cardiovasculares que presentaba. El 17 de febrero de 2005 el comité asesor de la FDA emitió un informe en el que recomendaba el regreso del Vioxx al mercado³¹.

³¹ http://www.vioxx.com/rofecoxib/vioxx/consumer_spanish/statement-02172005.jsp

Estudios realizados sobre compuestos análogos al rofecoxib muestran que la lactona **4**, al contrario que el regioisómero **5**, presenta actividad inhibitoria frente a COX-2 (Figura 2.16). Esto indica que la disposición de los grupos arilo con respecto al heterociclo en el caso del rofecoxib es esencial para mantener la actividad³².

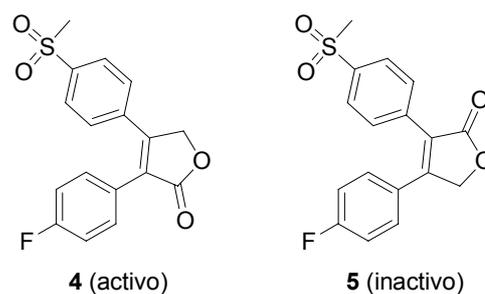


Figura 2.16. Isómeros análogos al rofecoxib

Las continuas investigaciones relacionadas con la búsqueda de potentes y selectivos inhibidores de COX-2, permitieron el desarrollo de nuevas estructuras en las que se mantenía el esqueleto de diaril heterociclos. Esto dio lugar a la aparición de una segunda generación de coxibs (Figura 2.17): valdecoxib, parecoxib, etoricoxib y tilmacoxib.

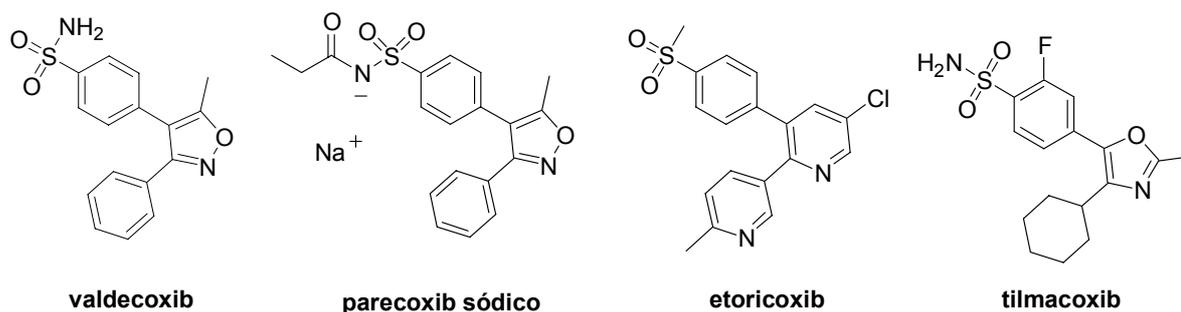


Figura 2.17. Segunda generación de coxibs.

- El valdecoxib (Bextra) es un derivado diaril isoxazol con una mayor selectividad y potencia que los de la primera generación. Se ha observado que en el proceso de metabolización en roedores y perros se genera un derivado hidroximetil que también tiene actividad antiinflamatorio. Tanto el celecoxib como el rofecoxib presentan una alta lipofilia, por lo cual no pueden ser administrados via parenteral. Para evitar este problema apareció un profármaco del valdecoxib denominado parecoxib sódico (Dinastat).

³² Prasit, P.; Wang, Z.; Brideau, C.; Chan, C.C.; Charleson, S.; Cromlish, W.; Ethier, D.; Evans, J. The discovery of rofecoxib, [MK 966,VIOXX[®], 4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2(5H)-furanone], an orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 1773.

- El etoricoxib (Arcoxia) presenta una estructura un poco diferente a los compuestos vistos hasta ahora ya que uno de los fenilos vecinales se sustituye por una piridina. Además, como heterociclo central también presenta un anillo de piridina. De esta forma se obtiene una nueva serie de compuestos con estructura bis-piridinil-(4-metilsulfonilfenil). De los ensayos *in vitro*, realizados en STH para ambas isoenzimas, se ha obtenido el índice de selectividad (COX-1/COX-2) del etoricoxib que resulta 334 y se ha comparado con el valdecoxib (61.5), celecoxib (29.6) y rofecoxib (272)³³.
- Por último, el tilmacoxib es un compuesto que actualmente está en fase clínica II para el tratamiento de la artritis reumatoide y la osteoartritis. Presenta una estructura de cicloalqui aril heterociclo. El heterociclo es un oxazol y como grupo cicloalquilo tiene un anillo de ciclohexano. Este compuesto parece ser uno de los más selectivos inhibidores de la COX-2 descritos hasta ahora.

2.3.2.1.3. Derivados de 1,2-diariletilenos.

Estos compuestos surgen como consecuencia de la reducción del anillo de furanona presente en el rofecoxib. La apertura de este anillo da lugar a una estructura de diol en la que se mantiene la disposición vecinal de los anillos aromáticos a través del enlace de etileno **6** (Figura 2.18).

El desarrollo de este tipo de estructuras ha dado lugar a la aparición de una nueva serie de compuestos como inhibidores selectivos de la COX-2 en la que se mantiene el esqueleto de 1,2-diariletileno, pero no la orientación vecinal de los anillos aromáticos. Primero se desarrollaron los derivados de 2-alkil-1,2-diaril (*E*)-olefinas³⁴ **7** y posteriormente los derivados de (*E*)-1,1,2-triariletilenos (Figura 15). En estos últimos, el compuesto más activo fue el (*E*)-2-(4-fluorofenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)-1-feniletileno³⁵ **8**,

³³ Tacconelli, S.; Capone, M.L.; Sciulli, M.G.; Ricciotti, E.; Patrignani, P., The biochemical selectivity of novel COX-2 inhibitors in whole blood assays of COX-2 isozyme activity. *Curr. Med. Res. Opin.*, **2002**, *18*, 503-511.

³⁴ Uddin, M.J.; Rao, P.N.P.; Rahim, M.A.; McDonald, R.; Knaus, E.E., A new class of acyclic 2-alkyl-1,2-diaryl (*E*)-olefins as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 4911.

³⁵ Uddin, M.J.; Rao, P.N.P.; McDonald, R.; Knaus, E.E., Design and synthesis of (*E*)-1,1,2-triarylethenes: novel inhibitors of the cyclooxygenase-2 (COX-2) isozyme. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 439-442.

que, como se puede observar, presenta las características esenciales que se propusieron inicialmente en el grupo anterior para una óptima actividad inhibitoria.

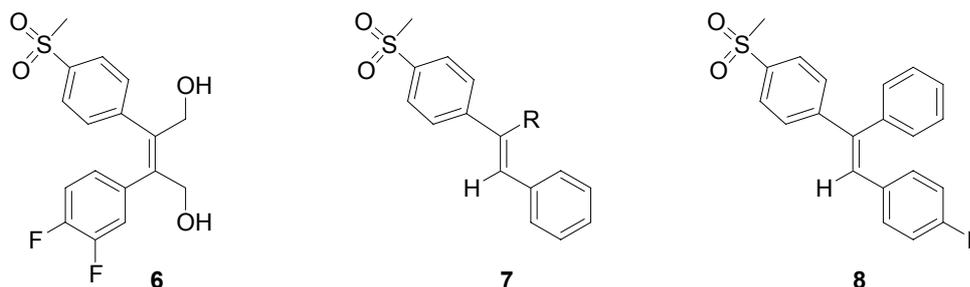


Figura 2.18. Estructura química de derivados de diariletlenos.

2.3.2.1.4. Compuestos con restos antioxidantes.

Estos compuestos ejercen su acción por un mecanismo antioxidante a través del radical di-*tert*-butilfenol. La unión del resto fenólico con derivados del tiazol, oxazol, tiadiazol u oxadiazol da lugar a una nueva clase de inhibidores de COX-2, donde el compuesto más activo contiene el tiadiazol (**9**, Figura 2.19) con unos valores de CI_{50} para COX-1 y COX-2 de $> 100 \mu\text{M}$ y $0.14 \mu\text{M}$ respectivamente, en enzima purificado³⁶. Cuando el resto fenólico se une a un esqueleto de γ -sultam aparece otra nueva clase de compuestos que muestran actividad inhibitoria tanto para la COX-2 como para la 5-lipooxigenasa (5-LOX). De entre todos, el compuesto (E)-(5)-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibenzilidén)-2-etil-1,2-isotiazolidín-1,1-dióxido (S-2474, Figura 2.19) está en ensayos clínicos como fármaco antiartrítico³⁷. Estudios recientes han demostrado que este compuesto también tiene una actividad neuroprotectora debido a su mecanismo antioxidante³⁸.

³⁶ Song, Y.; Connor, D.T.; Doubleday, R.; Sorensen, R.J.; Sercel, A.D.; Unangst, P.C.; Roth, B.D.; Gilbertsen, R.B.; Chan, K.; Schrier, D.J.; Guglietta, A.; Bornemeier, D.A.; Dyer, R.D., Synthesis, structure-activity relationships and in vivo evaluations of substituted di-*tert*-butylphenols as a novel class of potent, selective, and orally active cyclooxygenase-2 inhibitors.1. Thiazolone and oxazolone series. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 1151-1160.

³⁷ Inagaki, M.; Tsuru, T.; Jyoyama, H.; Ono, T.; Yamada, K.; Kobayashi, M.; Hori, Y.; Arimura, A.; Yasui, K.; Ohno, K.; Kakudo, S.; Koizumi, K.; Suzuki, R.; Kato, M.; Kawai, S.; Matsumoto, S., Novel antiarthritic agents with 1,2-isothiazolidine-1,1-dioxide (γ -sultam) skeleton: cytokine suppressive dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipooxygenase. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2040-2048.

³⁸ Yagami, T.; Ueda, K.; Asakura, K.; Sakeada, T.; Kuroda, T.; Hata, S.; Kambayashi, Y.; Fujimoto, M., Effects of S-2474, a novel nonsteroidal anti-inflammatory drug, on amyloid β protein-induced neuronal cell death. *British Journal of Pharmacology.*, **2001**, *134*, 673.

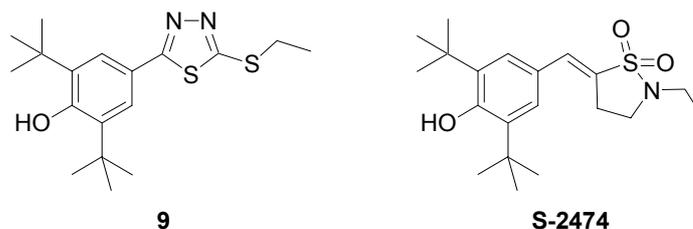


Figura 2.19. Estructura química de compuestos con restos antioxidantes.

2.3.2.1.5. Compuestos obtenidos por modificación de AINEs clásicos.

Como ya se comentó en el apartado de AINEs clásicos, éstos fármacos no son selectivos frente a COX-2, pero presentan una gran potencia inhibitoria. La modificación estructural de este tipo de compuestos -zomepirac³⁹, flurbiprofeno⁴⁰, Aspirina⁴¹ - ha sido la estrategia seguida por muchos investigadores para el desarrollo de nuevos inhibidores selectivos de la COX-2. Otros fármacos sobre los cuales se han llevado a cabo este tipo de estrategia son el diclofenaco y la indometacina. Las modificaciones realizadas se detallan a continuación.

2.3.2.1.5.1. Modificación del diclofenaco.

El diclofenaco es un AINE clásico que pertenece al grupo de los derivados de fenilacéticos (Figura 6). Este fármaco es un potente antiinflamatorio, analgésico y antipirético, pero como todos los inhibidores no selectivos presentan efectos adversos a nivel gastrointestinal. La modificación estructural de este compuesto (Figura 2.20) ha dado lugar un potente y altamente selectivo inhibidor de la COX-2 denominado lumiracoxib (Prexige).

³⁹ Luong, C.; Miller, A.; Barnett, J.; Chow, J.; Ramesha, C.; Browner, M.F., Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nat. Struct. Biol.*, **1996**, 3, 927-933.

⁴⁰ Bayly, C.I.; Black, C.; Leger, S.; Ouimet, N.; Ouellet, M.; Percival, M.D., Structure-based design of COX-2 selectivity into flurbiprofen. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 307-312.

⁴¹ a. Kalgutkar, A.S.; Crews, B.C.; Rowlinson, S.; Garner, C.; Seibert, K.; Marnett, L.J., Aspirin-like molecules that covalently inactivate cyclooxygenase-2. *Science*, **1998**, 280, 1268-1270. b. Kalgutkar, A.S.; Kozak, K.R.; Crews, B.; Hochgesang, G.P.; Marnett, L.J., Covalent modification of cyclooxygenase-2 by 2-acetoxyphenyl alkyl sulfides, a new class of selective COX-2 inactivators. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 4800-4818.

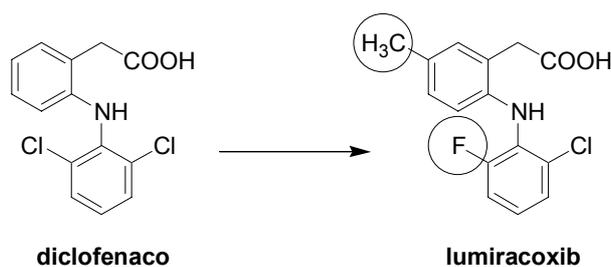


Figura 2.20. Diferencias estructurales entre un AINE clásico (diclofenaco) y un inhibidor selectivo de la COX-2 (lumiracoxib).

A diferencia de los inhibidores selectivos vistos hasta ahora, no presenta el grupo sulfonilo y tiene un resto de ácido carboxílico. Parece ser que el mecanismo por el que se une al enzima COX-2 es diferente al resto de los inhibidores selectivos, ya que el grupo carboxílico forma enlaces de hidrógeno con la Tyr385 y con la Ser530 en la COX-2, en lugar de interactuar con el largo bolsillo lateral hidrofóbico o con la Arg120. Presenta las mismas propiedades terapéuticas que el diclofenaco pero la seguridad gastrointestinal es mucho mayor. Ha sido desarrollado para el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis y el dolor. Además se ha observado que, al contrario de como ocurría con el celecoxib y el rofecoxib, no aumenta el riesgo cardiovascular⁴².

2.3.2.1.5.2. Modificación de la indometacina.

La indometacina ha sido uno de los AINEs clásicos más estudiados en la búsqueda de nuevos inhibidores selectivos. El desarrollo de las modificaciones efectuadas sobre este compuesto se estudiarán a continuación y algunas de ellas se muestran en la Figura 2.21.

Todos los inhibidores selectivos de la COX-2 obtenidos por modificación de la indometacina comparten como estructura base el anillo de indol. Para facilitar el estudio de éstos se van a clasificar en derivados de indoles sustituidos y no sustituidos en posición 1.

⁴² Esser, R.; Berry, C.; Du, Z.; Dawson, J.; Fox, A.; Fujimoto, R.A.; Haston, W.; Kimble, E.F.; Koehler, J.; Peppard, J.; Quadros, E.; Quintavalla, J.; Toscana, K.; Urban, L.; van Duzer, J.; Zhang, X.; Zhou, S.; Marshall, P. J., Preclinical pharmacology of lumiracoxib: a novel selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *British Journal of Pharmacology*, **2005**, *144*, 538-550.

2.3.2.1.5.2.1. Derivados de indoles sustituidos en posición 1, como inhibidores selectivos de la COX-2.

La indometacina presenta un anillo de indol sustituido en posición 1 por un grupo benzoilo. Las modificaciones llevadas a cabo sobre este resto de benzoilo afectan principalmente al grupo carbonilo, el cual se reduce a un resto de bencilo, y la distancia entre el anillo aromático y el anillo de indol, obteniendo compuestos sustituidos por un grupo fenilo. Por consiguiente se obtienen compuestos que pueden ser clasificados en derivados *N*-benzoil o *N*-bencil indoles y derivados *N*-fenilindoles.

2.3.2.1.5.2.1.1. Derivados *N*-benzoil o *N*-bencilindoles.

En un principio Black y col., basándose en la hipótesis de que el sitio activo de la COX-2 era más grande que el de la COX-1, pensaron en aumentar el tamaño global del núcleo de la indometacina para producir un compuesto que pudiera encajar en el sitio activo de la COX-2 y no en el de la COX-1. De esta forma sintetizaron un compuesto (L-748-780), en el que el grupo 4-clorobenzoilo de la indometacina se sustituye por un grupo 2,4,6-triclorobenzoilo, con una razonable selectividad frente a COX-2⁴³. Después, introdujeron una serie de modificaciones en la indometacina que afectan por un lado, al tamaño de la cadena de ácido acético, sustituyendo este grupo por un ácido butírico sustituido en *beta*, y por otro lado, al grupo 4-clorobenzoilo que se sustituyó por un 4-bromobencilo, dando lugar al compuesto L-761-000 que presentó una importante potencia y selectividad (CI_{50} COX-1 > 10 μ M, CI_{50} COX-2 = 0.06 μ M)⁴⁴.

⁴³ Black, W.C.; Bayly, C.; Belley, M.; Chan, C.; Charleson, S.; Denis, D.; Gauthier, J.; Gordon, R.; Guay, D.; Kargman, S.; Lan, C.; Leblanc, Y.; Mancini, J.; Quellet, M.; Percival, D.; Roy, P.; Skorey, K.; Tagari, P.; Vickers, P.; Wong, E.; Xu, L.; Prasit, P., From indomethacin to a selective COX-2 inhibitor: Development of indolalkanoic acids as potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 725-730.

⁴⁴ Leblanc, Y.; Black, W.C.; Chan, C.; Charleson, S.; Delorme, D.; Denis, D.; Gauthier, J.; Grimm, E.L.; Gordon, R.; Guay, D.; Hamel P.; Kargman, S.; Lan, C.K.; Mancini, J.; Quellet, M.; Percival, D.; Roy, P.; Skorey, K.; Tagari, P.; Vickers, P.; Wang, E.; Xu, L.; Prasit, P., Synthesis and biological evaluation of both enantiomers of L-761,000 as inhibitors of cyclooxygenase 1 and 2. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 731-736.

Posteriormente Kalgutkar y col. sintetizaron una serie de ésteres **10** y amidas **11** derivados de la indometacina, y encontraron que estos ésteres y amidas sustituidos con radicales alquilo largos, arilo y heterociclos presentaban una alta potencia y selectividad. En este caso la sustitución del grupo 4-clorobenzoilo por un grupo 4-bromobencilo dio lugar a compuestos inactivos⁴⁵.

Woods y col. también obtuvieron una serie de potentes y selectivos inhibidores de la COX-2 por modificación de la indometacina reemplazando el grupo carboxílico por derivados del tiazol. Los compuestos más potentes de esta serie resultaron ser aquellos que presentaban una sustitución aromática en posición 4 del tiazol, y más concretamente el sustituido en *para* por un bromo **12** (IC_{50} COX-2 = 0.3 nM, en ensayos *in vitro* con enzima recombinante humana)⁴⁶.

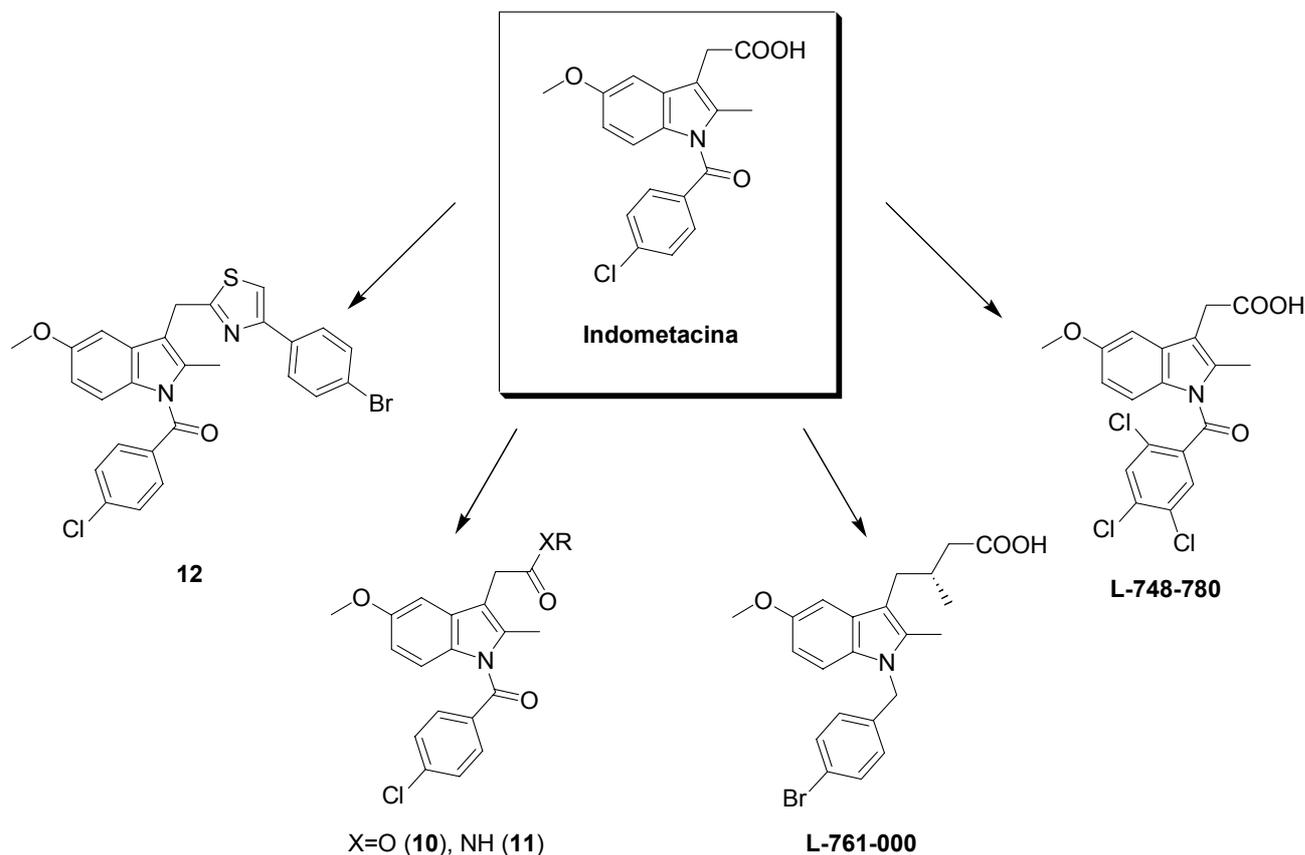


Figura 2.21. Transformación de la indometacina en inhibidores selectivos de la COX-2.

⁴⁵ Kalgutkar, A.S.; Marnett, A.B.; Crews, B.C.; Remmel, R.P.; Marnett, L.J., Ester and amide derivatives of the nonsteroidal antiinflammatory drug, indomethacin, as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2860-2870.

⁴⁶ Woods, K.W.; McCroskey, R.W.; Michaelides, M.R.; Wada, C.K.; Hulkower, K.I.; Bell, R.L., Thiazole analogues of the NSAID indomethacin as selective COX-2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *19*, 1325-1328.

En base a los resultados obtenidos en las investigaciones anteriores en los que derivados de amidas y ésteres habían resultado altamente activos y selectivos, Olgen y col. diseñaron y sintetizaron una serie de compuestos con estructura *N*-bencil y *N*-*p*-flurorobencilindol 2- y 3-carboxamida (Figura 2.22). Los derivados de *N*-bencilindol-2-carboxamida – EG-18-17, EG-19-18 y EG-27-32 – presentaron una gran potencia y selectividad inhibitoria frente a COX-2, en comparación con el celecoxib y el rofecoxib⁴⁷. Más tarde, este mismo grupo, llevó a cabo la síntesis de derivados de ésteres (Figura 19), *N*-bencil y *N*-benzoilindol-2-carboxilato **13** y 3-acetato **14** y propanoato **15**. Los resultados obtenidos no fueron los esperados, y al contrario que las amidas no presentaron una buena potencia ni selectividad⁴⁸.

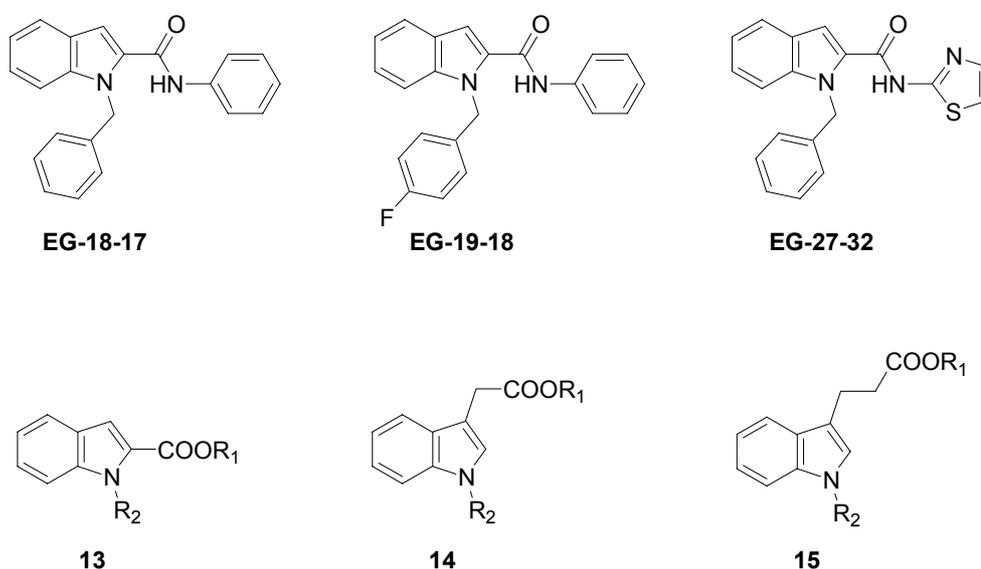


Figura 2.22. Estructura química de los compuestos diseñados por Olgen y col⁴⁸.

Como hemos podido observar, las modificaciones realizadas sobre la indometacina con objeto de obtener compuestos selectivos han afectado principalmente al resto del ácido carboxílico y al *p*-clorobenzoilo. Del estudio de todos los resultados obtenidos es importante destacar que la sustitución del grupo carboxílico por un grupo amida tanto en

⁴⁷ Olgen, S.; Güner, E.; Crespo, M.I.; Fabregat, A.M.; Nebioglu, D., Synthesis and biological evaluation of indole-2 and 3-carboxamides: a new selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Die Pharmazie*, **2002**, *57*, 238-241.

⁴⁸ Olgen, S.; Nebioglu, D., Synthesis and biological evaluation of N-substituted indole esters as inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2). *Il Farmaco*, **2002**, *57*, 677-687.

posición 2 y 3 del anillo de indol ha dado lugar a compuestos potentes y selectivos, mientras que la sustitución del grupo *p*-clorobenzoilo por un grupo bencilo no siempre ha resultado interesante.

A diferencia de las modificaciones encontradas hasta ahora en las que se sigue una metodología sistemática, Palomer y col. diseñaron una nueva serie de inhibidores selectivos de la COX-2, derivados de la indometacina, en los cuales la selectividad resultante era consecuencia de la información estructural aportada por los conocidos inhibidores selectivos, celecoxib y rofecoxib. Para llevar a cabo el diseño de estos compuestos primero establecieron un modelo de farmacóforo a partir de las estructuras 3D en su conformación más estable de cuatro inhibidores selectivos de la COX-2: un análogo del celecoxib (SC-558), el rofecoxib y dos análogos rígidos. Además también utilizaron la estructura cristalina de la COX-2 complejada con SC-558 y con dos inhibidores no selectivos, la indometacina y el flurbiprofeno.

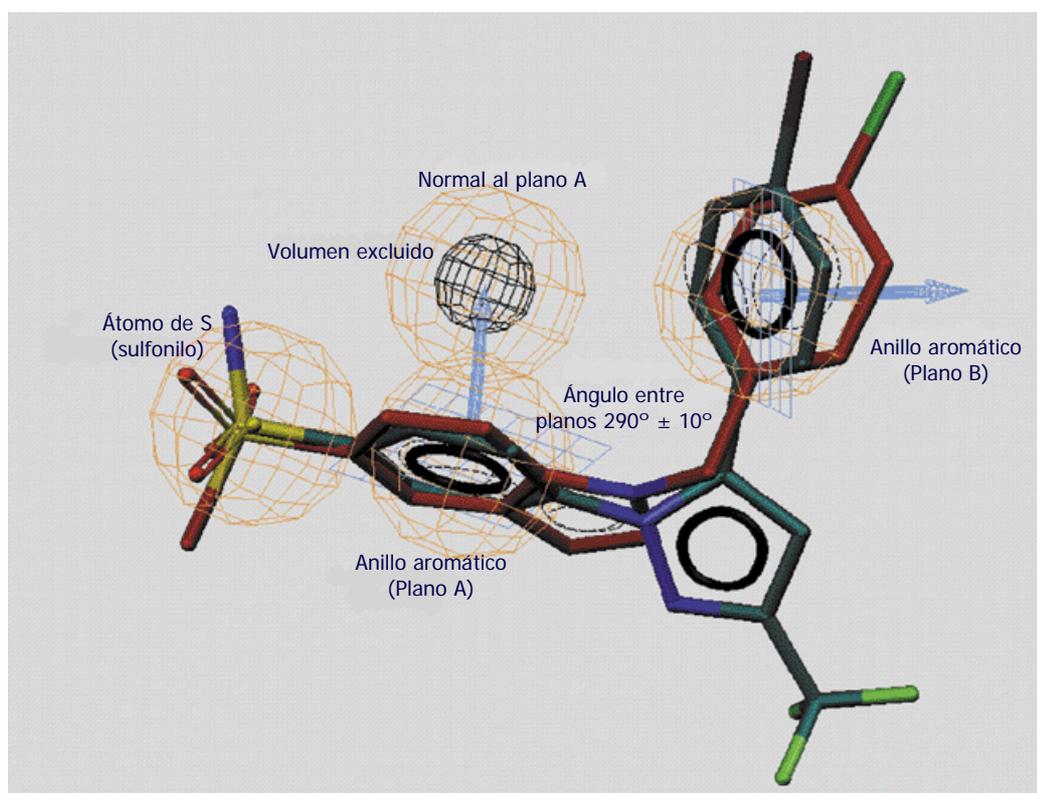


Figura 2.23. Características químicas y geométricas del modelo de farmacóforo establecido por Palomer y col.

En la Figura 2.23 se muestra el modelo de farmacóforo resultante, el cual presenta las siguientes características químicas y geométricas: un átomo de S sulfonilo, un anillo aromático (plano A) , un adicional anillo aromático (plano B), ambos anillos forman un ángulo dihedro de $290^\circ \pm 10^\circ$, y un volumen excluido (en una posición normal al plano A) que determina los límites espaciales impuestos por el residuo no conservado 523 (Val o Ile)⁴⁹.

Dicho modelo fue aplicado al diseño de análogos de la indometacina en los que se mantenía el fragmento estructural de *N*-bencil o *N*-benzoil-5-sulfonilindol. La síntesis de estos compuestos fue llevada a cabo por nuestro grupo de investigación. Se obtuvieron potentes y selectivos inhibidores de los cuales, el compuesto LM-1685 fue el más activo de la serie presentando unos valores de CI_{50} frente a COX-2 en monocitos humanos de 0.65 μ M y frente a COX-1 en plaquetas humanas $> 10 \mu$ M. Estructuralmente presenta un resto de *p*-clorobencilo y un grupo carboxilato de metilo en posición 2 del indol (**16**, Figura 2.24)⁴⁹.

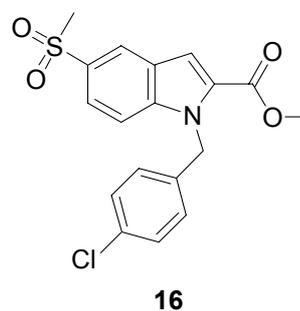


Figura 2.24

Si se comparan estos compuestos con los descritos anteriormente, la principal diferencia reside en la introducción de un grupo metilsulfonilo en posición 5 del indol.

2.3.2.1.5.2.1.2. Derivados *N*-fenilindoles.

Son muy pocos los compuestos descritos con estructura *N*-fenilindólica como inhibidores selectivos de la COX-2. Sólo existen dos referencias donde aparecen estas estructuras. La primera es una patente donde se describe la síntesis de una serie de derivados 1,2-diarilindoles **17**, en los cuales, como se puede observar en la figura 2.25, el anillo de indol está sustituido en posiciones 1 y 2 por dos anillos de fenilo. Los ensayos biológicos realizados sobre el enzima purificado de carnero para la COX-1 y de oveja para

⁴⁹ Palomer, A.; Cabré, F.; Pacual, J.; Campos, J; Trujillo, M.A.; Entrena A.; Gallo, M.A.; García, L.; Mauleón, D.; Espinosa, A., Identification of novel cyclooxygenase-2 selective inhibitors using pharmacophore models. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 1402-1411.

la COX-2, mostraron que estos compuestos presentaban una gran selectividad y potencia inhibitoria (CI_{50} del orden de 207-15 nM para la COX-2)⁵⁰. Posteriormente fue Olgen y col. los que sintetizaron además de los compuestos vistos anteriormente^{47,48}, derivados *N*-fenilindoles-2-carboxamida (**18**, Figura 2.25) en los que la amida estaba sustituida por anillos aromáticos. Sin embargo no presentaron una actividad inhibitoria significativa frente al enzima COX-2 (5% de inhibición COX-2 en STH a 10 μ M)⁴⁷. La comparación de resultados de actividad entre estas dos series de compuestos estructuralmente similares es difícil, ya que los ensayos se realizaron de forma diferente. Las variaciones de actividad en enzima aislado con respecto a cultivos celulares o, en este caso, sangre humana son muy grandes y, además, el enzima purificado tampoco corresponde al humano, con lo que el intervalo de variación resulta mucho mayor.

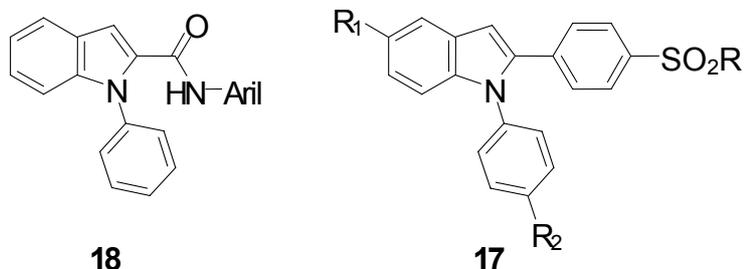


Figura 2.25. Estructura química de los derivados *N*-fenilindólicos.

2.3.2.1.5.2.2. Derivados de indoles no sustituidos en posición 1.

Como se vio en el apartado de diaril o arilheteroaril éteres, Campbell y col. sintetizaron una serie de compuestos derivados de indoles no sustituidos en posición 1, en los cuales también se introdujo el resto de metilsulfonilo en el anillo de indol. Las diferencias estructurales con los compuestos propuestos por Palomer y col. afectan principalmente a la localización de los sustituyentes, ya que el grupo metilsulfonilo y el anillo aromático unido al indol se encuentran en las posiciones 6 y 3 respectivamente²⁹ (Figura 2.26). Si comparamos los resultados de actividad realizados en STH, los compuestos derivados de 5-metilsulfonilindol **19** fueron mucho más potentes y selectivos que los derivados de 6-metilsulfonilindol **20**.

⁵⁰ Gungor, T.; Teulon, J-M. (Laboratoires UPSA, Fr.). Preparation of 1,2-diarylindoles as COX-2 inhibitors. *PCT Int. Appl.*, **1998**, 59pp.

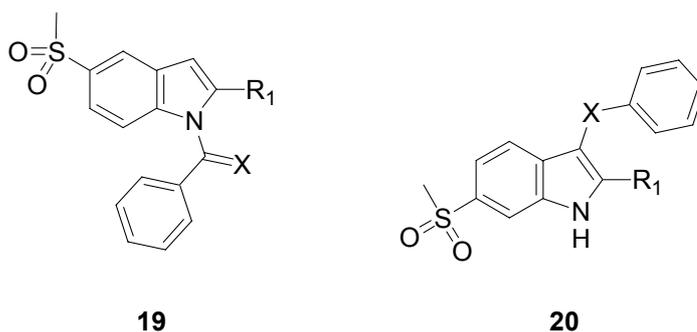


Figura 2.26. Diferencias estructurales entre los derivados propuestos por Palomer y col. (**19**) y Campbell y col. (**20**).

Hu y col. sintetizaron derivados de indoles no sustituidos en posición 1, como una nueva clase de inhibidores selectivos de la COX-2 con estructura de diarilheterociclos. Se caracterizan por presentar un anillo central de indol sustituido en posición 2 y 3 por dos grupos fenilos, como se muestra en la Figura 2.27. Primero, sintetizaron derivados de 2-sulfonilfenil-3-fenilindoles⁵¹ y posteriormente los regioisómeros de éstos, 3-sulfonilfenil-2-fenilindoles⁵². Ambas series de compuestos presentaron una alta potencia y selectividad en ensayos realizados en células de ratón, y los compuestos más activos fueron el 2-aminosulfonilfenil-3-fenilindol **21** y el 2-fenil-3-metilsulfonilindol **22** con valores de actividad y selectividad superiores al celecoxib.

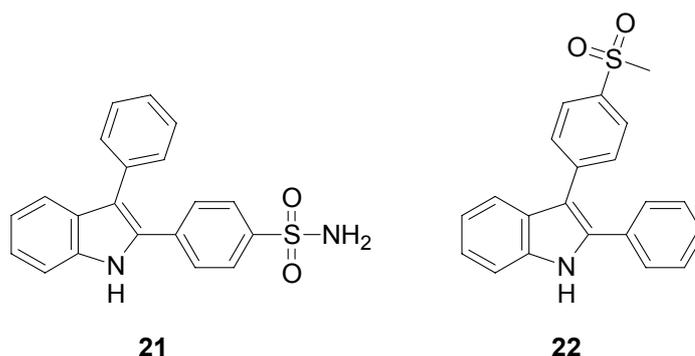


Figura 2.27. Estructura química de los compuestos regioisoméricos más activos.

⁵¹ Hu, W.; Guo, Z.; Chu, F.; Bai, A.; Yi, X.; Cheng, G.; Li, J., Synthesis and biological evaluation of substituted 2-sulfonyl-phenyl-3-phenyl-indoles: A new series of selective COX-2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 1153-1160.

⁵² Hu, W.; Guo, Z.; Yi, X.; Guo, C.; Chu, F.; Cheng, G.; Li, J., Discovery of 2-phenyl-3-sulfonylphenyl-indole derivatives as a new class of selective COX-2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 5539-5544.

2.3.2.2. Efectos terapéuticos y efectos adversos.

Como ya se comentó anteriormente la COX-2 es una enzima principalmente inducible, pero también se expresa en distintos tejidos de forma constitutiva. Su inhibición da lugar a una serie de efectos terapéuticos derivados de la inhibición de la COX-2 expresada en procesos patológicos y a una serie de efectos adversos como consecuencia de la inhibición de PGs implicadas en procesos fisiológicos.

Los **efectos terapéuticos** clásicos de los inhibidores selectivos de la COX-2 son los derivados de los procesos de inflamación, dolor y fiebre comentados anteriormente. Por tanto son utilizados como potentes antiinflamatorios en enfermedades articulares que cursan con procesos inflamatorios; como analgésicos en el tratamiento del dolor crónico, postquirúrgico y neuropático; y como antipiréticos. Todos estos efectos son similares a los producidos por los AINEs clásicos, sin embargo los efectos gastrointestinales que presentan se reducen en aproximadamente un 50% con respecto a éstos.

Es importante resaltar que el lumiracoxib a diferencia de los demás coxibs presenta una distribución específica en los tejidos inflamados y líquido sinovial.

Otros efectos terapéuticos derivan de la implicación de la COX-2 en procesos patológicos como el cáncer y la enfermedad de Alzheimer.

- Con respecto a la terapia del cáncer, numerosos estudios realizados en modelos animales y en humanos muestran que los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden ser eficaces en la prevención y en el tratamiento del cáncer⁵³. Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos para determinar si los inhibidores selectivos de la COX-2 aumentan la actividad antitumoral combinados con quimio y radioterapia en pacientes con cáncer de colon, garganta, esófago, páncreas, hígado, mama y cervix¹⁹. Otros estudios exaltan el potencial uso de estos compuestos para disminuir los efectos adversos relacionados con la quimioterapia, ya que existen evidencias de que los inhibidores selectivos de la COX-2

⁵³ Blanke, C., Role of COX-2 inhibitors in cancer therapy. *Cancer Investigation*, **2004**, 22, 271-282.

disminuyen la diarrea inducida por la quimioterapia⁵⁴. Actualmente ha sido comercializado el celecoxib bajo el nombre registrado de Onsenal, para la reducción del número de pólipos adenomatosos intestinales en la poliposis adenomatosa familiar (PAF), como adyuvante a la cirugía y a la vigilancia endoscópica.⁵⁵

- Con respecto a la terapia en enfermedades neurodegenerativas como la AD, parece ser que aunque existe una relación evidente entre la sobreexpresión de la COX-2 y la AD, en general los inhibidores selectivos de la COX-2, como el celecoxib, no han mostrado efectos positivos en el tratamiento de esta enfermedad, a diferencia de los AINEs clásicos²¹. Sin embargo, el compuesto S-2474 parece tener un efecto neuroprotector como ya se comentó anteriormente³⁸.

Los **efectos adversos** que presentan son principalmente a nivel renal y a nivel cardiovascular.

- *A nivel renal*; la COX-2 está expresada constitutivamente en el riñón como se vio anteriormente y por tanto los inhibidores selectivos afectan a la función renal produciendo una disminución de la filtración glomerular y de la perfusión renal, incluso a veces pueden llegar a producir fallos renales agudos. Además provocan retención de sodio, formación de edemas e hipertensión¹⁴. A pesar de esto, muchos de los estudios realizados con inhibidores selectivos de la COX-2, muestran que la función renal en pacientes sanos no se afecta significativamente⁵⁶. Sin embargo, la toxicidad renal sigue actualmente bajo debate.
- *A nivel cardiovascular*; los efectos adversos producidos a nivel cardiovascular han dado lugar a la retirada del mercado del Vioxx (rofecoxib). Estos se producen por un desequilibrio en la relación de prostaciclina (PGI₂) y tromboxanos (TXA₂). Las PGI₂ son potentes vasodilatadores y además antiagregantes plaquetarios y por el contrario los TXA₂ son vasoconstrictores y agregantes plaquetarios. Los inhibidores

⁵⁴ Trifan, O.C.; Durham, W.F.; Salazar, V.S.; Horton, J.; Levine, B.D.; Zweifel, B.S.; Davis, T.W.; Masferrer, J.L., Cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib enhances antitumor efficacy and reduces diarrhea side effect of CPT-11. *Cancer Res.*, **2002**, 62, 5778-5784.

⁵⁵
⁵⁶ Whelton, A.; Maurath, C.J.; Verburg, K.M.; Geis, G.S., Renal safety and tolerability of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Am. J. Ther.*, **2000**, 7, 159-170.

selectivos de la COX-2 inhiben la síntesis de las PGI₂ de manera que el equilibrio se desplaza hacia los TXA₂ y esto da lugar a fenómenos trombóticos. En el caso de los AINEs clásicos como producen una inhibición de ambas isoenzimas, el equilibrio entre PGI₂ y TXA₂ se mantiene y no provocan estos efectos adversos.

Se manifiestan principalmente en personas con problemas cardiovasculares, y además no todos los coxibs muestran estos efectos. En los ensayos clínicos llevados a cabo sobre un gran número de pacientes con varios inhibidores selectivos, rofecoxib (APROVe y VIGOR⁵⁷), celecoxib (CLASS⁵⁸) y lumiracoxib (TARGET⁵⁹), sólo el rofecoxib mostró un incremento en el riesgo de padecer problemas cardiovasculares⁶⁰. Sin embargo, recientemente se han obtenido los resultados de otros estudios clínicos con el valdecoxib y parecoxib⁶¹ y de nuevo con el celecoxib⁶² en los que al igual que el rofecoxib se muestra un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares.

Es importante destacar que desde un punto de vista de estructura química, existen diferencias significativas entre los coxibs incluso dentro de la misma subclase. Esto podría explicar algunas diferencias en cuanto a parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticas⁶⁰.

⁵⁷ Bombardier, C.; Laine, L.; Reicin, A.; Shapiro, D.; Burgos-Vargas, R.; Davis, B.; Day, R.; Ferraz, M.B.; Hawkey, C.J.; Hochberg, M.C.; Kvien, T.K.; Schnitzer, T.J. Comparasion of upper gastrointestinal of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR study group. *N. Engl. J. Med.*, **2000**, *343*, 15-1520-1528.

⁵⁸ Silverstein, F.E.; Faich, G.; Goldstein, J.L.; Simon, L.S.; Pincus, T.; Whelton, A.; Makuch, R.; Eisen, G.; Agrawal, N.M.; Stenson, W.F.; Burr, A.M.; Zhao, W.W.; Kent, J.D.; Lefkowitz, J.B.; Verburg, K.M.; Geis, S. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: A randomized controlled trial, *JAMA*, **2000**, *284*, 1247-1255.

⁵⁹ Schnitzer, T.J.; Burmester, G.R.; Mysler, E.; Hochberg, M.C.; Doherty, M.; Ehrsam, E.; Gitton, X.; Krammer, G.; Mellein, B.; Matchaba, P.; Gimona, A.; Hawkey, C.J. Comparasion of lumiracoxib whit naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Reserch and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet*, **2004**, *364*, 665-674

⁶⁰ Dogné, J.M.; Supuran, C.T., Pratico, D. Adverse cardiovascular effects of the coxibs. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 2251-2257.

⁶¹ Nussmeier, N.A.; Whelton, A.; Brown, M.T. Complications of the COX-inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, **2005**, *352*, 1081-1091.

⁶² Solomon, S.D.; McMurray, J.J.V.; Pfeffer, M.A., Cardiovascular risk associated whit celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N. Engl. J. Med.*, **2005**, *352*, 1071-1080.

3. OBJETIVOS.

3.- Objetivos.

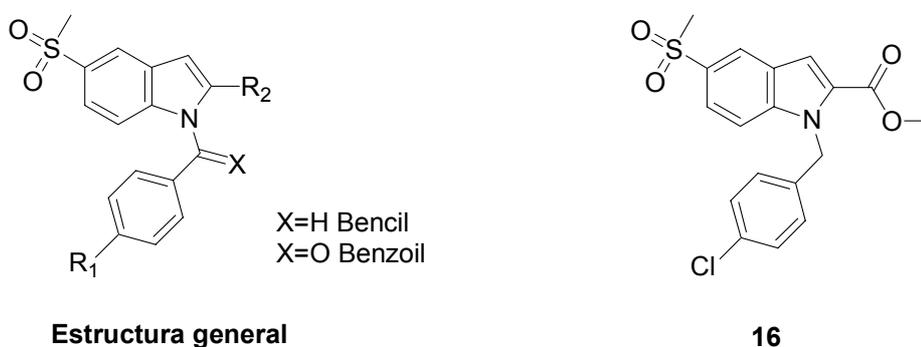
La obtención de inhibidores selectivos de la COX-2 como agentes antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, además de como agentes eficaces en el tratamiento del cáncer y en la enfermedad de Alzheimer, sin los efectos adversos característicos de los AINEs clásicos, es el principal objetivo de numerosos investigadores e industrias farmacéuticas.

En nuestro grupo de investigación se llevó a cabo la síntesis de una serie de compuestos derivados de la indometacina en base a estudios previos de modelización, obteniéndose potentes y selectivos inhibidores de la COX-2. Estos compuestos presentan

una estructura de *N*-bencil o *N*-benzoil-5-sulfonilindol (Estructura general, Esquema 3.1)¹. Las características más destacadas de estos compuestos son las siguientes:

1. El grupo metilsulfonilo es esencial para la actividad y sobre todo para la selectividad ya que establece enlaces de hidrógeno con los aminoácidos que se encuentran en el bolsillo de selectividad del centro activo de la COX-2 especialmente con la Arg513.

2. El compuestos más activo de esta serie (**16**, Figura 3.1) presentó un resto de *p*-clorobencilo y en posición 2 del anillo de indol un grupo éster metílico.



Esquema 3.1. Estructuras químicas de los compuestos sintetizados por nuestro grupo de investigación.

Con estos antecedentes, en esta Memoria se persiguen los siguientes objetivos:

Objetivo nº 1. Acortamiento de la distancia entre el anillo de indol y el grupo fenilo: sustitución del grupo bencilo o benzoilo por un grupo fenilo. Síntesis de derivados con estructura *N*-fenilindólica.

¹ Palomer, A.; Cabré, F.; Pacual, J.; Campos, J; Trujillo, M.A.; Entrena A.; Gallo, M.A.; García, L.; Mauleón, D.; Espinosa, A., Identification of novel cyclooxygenase-2 selective inhibitors using pharmacophore models. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 1402-1411.

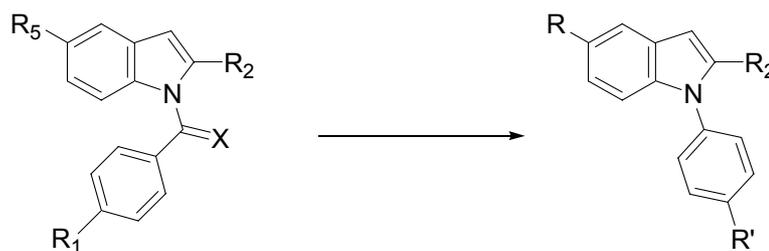


Figura 3.2. Acortamiento de la cadena de bencilo y benzoilo, y sustitución por un grupo fenilo.

Objetivo nº 2: Con el propósito de establecer las primeras relaciones estructura actividad para este tipo de estructura se propone sintetizar una serie de librerías de compuestos en los cuales la diversidad estructural viene determinada por la introducción de los siguientes sustituyentes:

Objetivo 2.a. Introducción en posición 5 del anillo de indol (R) de un grupo electrón atrayente capaz de establecer enlaces de hidrógeno con el bolsillo de selectividad.

Se propone sintetizar una serie de compuestos manteniendo el grupo *metilsulfona* (SO₂Me) que como se comentó anteriormente parece esencial para la selectividad inhibitoria frente a COX-2. Además se va a estudiar la introducción de un grupo *nitro* (NO₂), el que puede establecer los enlaces de hidrógeno necesarios para que el compuesto se une al sitio activo y además tiene carácter electrón atrayente tal como le ocurre al grupo metilsulfona.

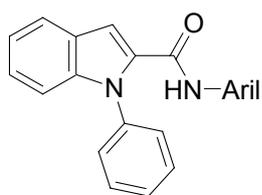
Objetivo 2.b. Introducción en posición 2 del anillo de indol (R₂) de distintos grupos funcionales tales como:

- *Amida.*
- *Tioamida.*
- *Éster.*
- *Ácido.*
- *Nitrilo.*

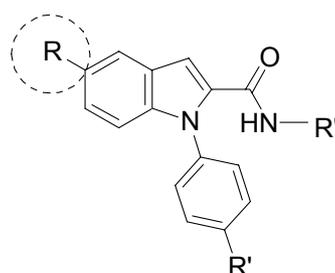
Algunos de estos grupos se introducen en base a que compuestos similares muestran una buena potencia y selectividad inhibitoria frente a COX-2.

-*Amida (CONRR)*: Como se vio en los antecedentes (apartado 3.2.3.1.5.2.1.1) Kalgutkar y col.² y más tarde Olgen y col.³ sintetizaron una serie de compuestos análogos a la indometacina con amidas sustituidas con grupos arilo, alquilo de cadena larga y heterociclos.

Se propone introducir sustituyentes *n*-alquilo de cadena larga y cicloalquilo para estudiar si estos compuestos, que se diferencian de los sintetizados por Olgen y col.³ (**18**) principalmente en la sustitución en 5 del anillo de indol, son activos como inhibidores selectivos de la COX-2. Además, se pretende estudiar como afecta la longitud y el tamaño de la cadena en la actividad.



18



Amidas de indoles

Esquema 3.3. Justificación de la síntesis de la librería de amidas de indoles.

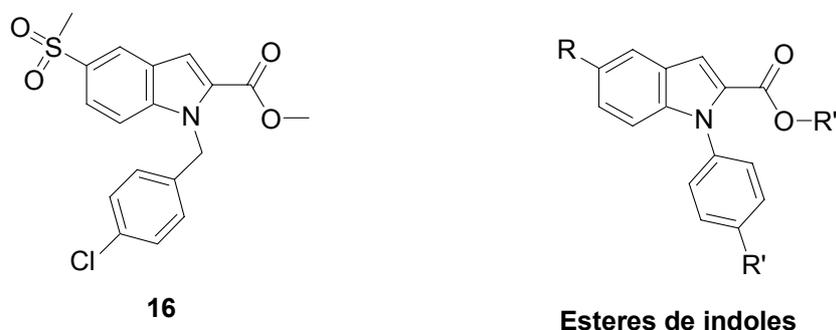
Además también se propone la síntesis de amidas *N,N*-sustituidas por grupos alquilo y grupos arilo.

-*Tioamida (CSNHR)*. Modificaciones de la función amida con objeto de determinar que átomos son necesarios para la interacción con el sitio activo del enzima nos lleva a proponer la síntesis de compuestos que contengan esta función.

² Kalgutkar, A.S.; Marnett, A.B.; Crews, B.C.; Remmel, R.P.; Marnett, L.J., Ester and amide derivatives of the nonsteroidal antiinflammatory drug, indomethacin, as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 2860-2870.

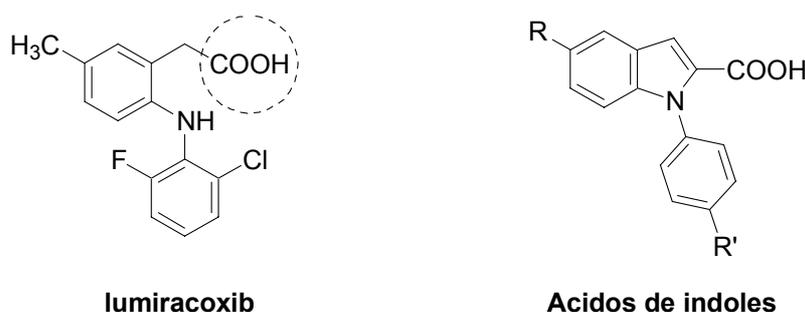
³ Olgen, S.; Güner, E.; Crespo, M.I.; Fabregat, A.M.; Nebioglu, D., Synthesis and biological evaluation of indole-2 and 3-carboxamides: a new selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Die Pharmazie*, **2002**, *57*, 238-241.

-*Éster (COOR)*. El compuesto **16** presenta un función éster en posición 2 del anillo de indol de manera que se propone la síntesis de una serie de compuestos *N*-fenilindólicos con esta función. La sustitución del éster por distintos radicales alquilo que varían en la longitud de la cadena también será objeto de estudio.



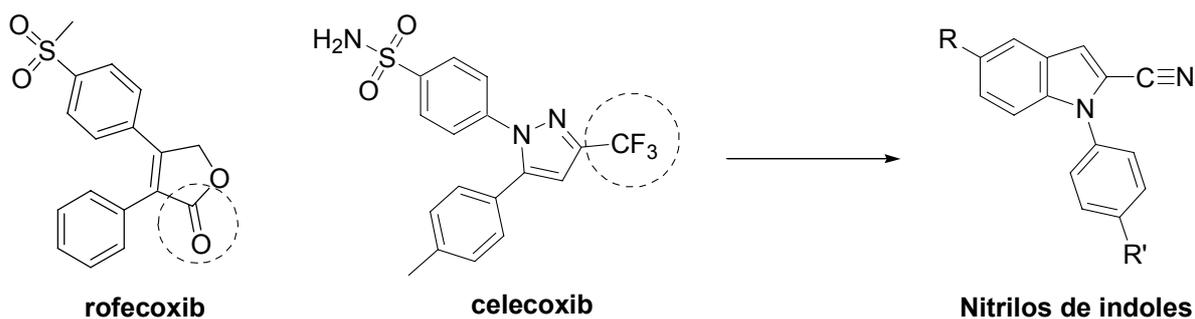
Esquema 3.4. Justificación de la síntesis de la librería de ésteres de indoles.

-*Ácido (COOH)*. Generalmente este grupo era característico de los AINEs clásicos y por tanto su presencia no generaba la selectividad que en Memoria se persigue. Sin embargo, el último coxib introducido en el mercado, lumiracoxib, contiene en su estructura un grupo ácido y presenta una alta potencia y selectividad inhibitoria frente a COX-2. Por tanto, se propone la síntesis de compuestos con este grupo funcional con objeto de estudiar con afecta a la actividad.



Esquema 3.5. Justificación de la síntesis de la librería de ácidos de indoles.

-*Nitrilo (CN)*. Dos de los primeros inhibidores selectivos conocidos rofecoxib y celecoxib, presentan en su estructura un grupo electrón atrayente. En el caso del rofecoxib se encuentra formando parte del heterociclo como una lactona y en el caso del celecoxib es un grupo trifluorometilo unido al heterociclo. Por tanto se propone introducir un grupo fuertemente electrón atrayente como es el ciano.



Esquema 3.6. Justificación de la síntesis de la librería de nitrilos de indoles.

Objetivo 2.c. Introducción en posición para del anillo de fenilo (R') de sustituyentes de distinta naturaleza química, tales como:

- *alquilo:* metilo (Me), etilo (Et), propilo (Pr).
- *halógenos:* cloro (Cl), bromo (Br), yodo (I).
- *donantes de electrones:* metiltio (SMe), metoxilo (OMe).
- *atrayentes de electrones:* metilsulfonilo (SO₂Me), nitro (NO₂).

Además en algún caso también se va a estudiar como afecta la sustitución distinta de la *para*: 3,5-dicloro.

Objetivo nº 3. Búsqueda del método sintético adecuado para llevar a cabo la síntesis de los compuestos propuestos.

Objetivo nº 4. Estudio de la potencia y selectividad inhibitoria frente a COX-1 y COX-2 en enzima purificado y su relación con la actividad en sangre total humana.

Objetivo nº 5. Estudio de modelización molecular de los primeros resultados de actividad obtenidos con objeto de dirigir la síntesis hacia el diseño racional de compuestos altamente potentes y selectivos como inhibidores de la COX-2.

Objetivo nº 6. Análisis de los resultados biológicos obtenidos para establecer las oportunas relaciones estructura actividad con el fin de diseñar fármacos más potentes y selectivos como inhibidores de la COX-2.

4. PARTE TEÓRICA

4. Parte Teórica.

Resumen: En este apartado se detalla el método sintético empleado en la preparación de los cuarenta y seis productos finales. Las dificultades sintéticas presentadas para llevar a cabo la síntesis de algunos compuestos nos lleva a proponer otras rutas alternativas que dan lugar a la obtención de los productos deseados con mejores rendimientos. Se realiza también un análisis espectroscópico de los mismos haciendo un estudio comparativo de los compuestos sustituidos en posición 2 del anillo indólico, con los compuestos que no presentan dicha sustitución. Se han realizado ensayos de actividad *in vitro* mediante la inhibición de los enzimas purificados COX-1 y COX-2 con sustrato exógeno (ácido araquidónico) y por medio de la inhibición del enzima COX-2 en sangre humana. El análisis de estos resultados pone de manifiesto la influencia de los diferentes aspectos estructurales en la actividad biológica. Además, también se ha realizado un estudio de modelado molecular con los primeros resultados de actividad obtenidos, a partir del cual se han propuesto una serie de estructuras que han sido sintetizadas y ensayadas biológicamente.

4.1. Síntesis química y análisis espectroscópico de los compuestos sintetizados.

4.1.1. Consideraciones generales.

Se han preparado cuarenta y seis productos finales con estructura *N*-fenilindólica englobados en ocho familias. Las diferencias entre las familias de compuestos radica en la naturaleza del grupo R_2 unido a la posición 2 del anillo de indol, como se detalla en la Figura 4.1. Dentro de cada familia existen variaciones que afectan tanto a la naturaleza del sustituyente R en la posición 5 del anillo heterocíclico, como a la naturaleza del sustituyente R' en la posición 4 del anillo fenílico (cuando la sustitución del anillo de fenilo es distinta de la posición 4 se indica anteponiendo mediante localizadores para ese sustituyente).

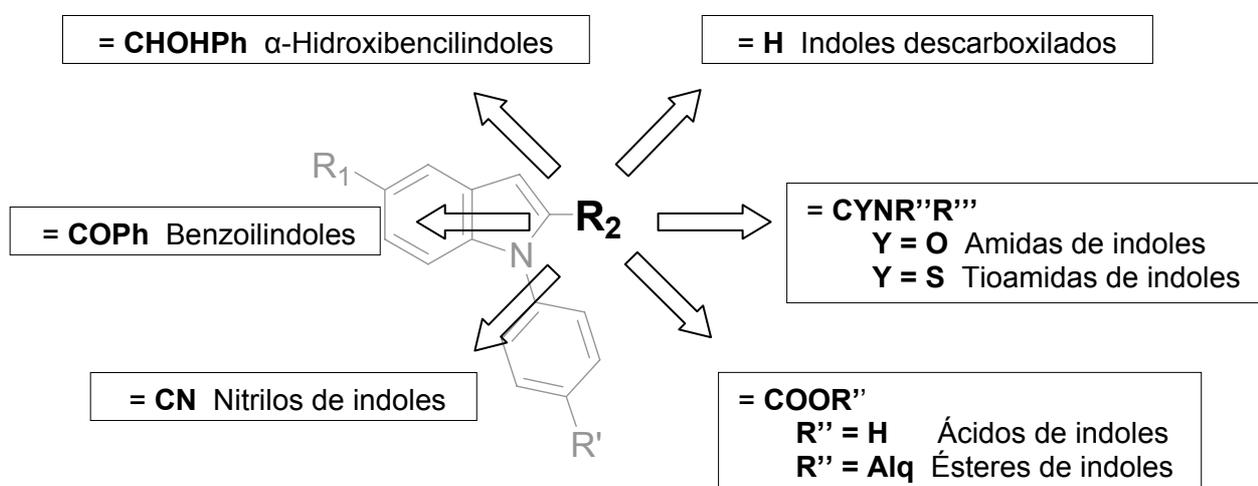
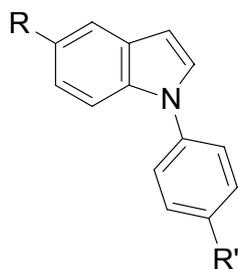


Figura 4.1. Clasificación por familias de compuestos en función del sustituyente R_2 .

Las estructuras de los compuestos finales denominados con las siglas **OCL-1** a **OCL-46**, son las siguientes:

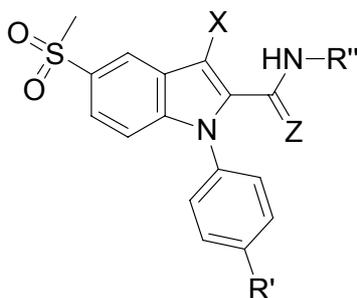
1. Familia de indoles descarboxilados



Compuesto	R	R'
OCL-1	SO ₂ Me	H
OCL-2	SO ₂ Me	Me
OCL-3	SO ₂ Me	Et
OCL-4	SO ₂ Me	<i>n</i> -Pr
OCL-5	SO ₂ Me	Cl
OCL-6	SO ₂ Me	SMe
OCL-7	NO ₂	SMe

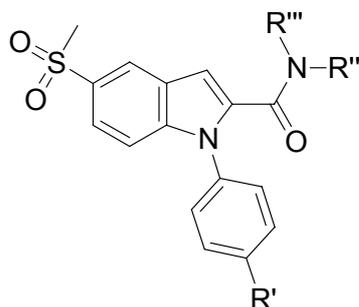
2. Familia de amidas de indoles.

- *N*-amidas de indoles.



Compuesto	X	R''	R'
Z = O			
OCL-8	H	<i>n</i> -Bu	Me
OCL-9	H	<i>n</i> -Bu	Cl
OCL-10	H	<i>n</i> -Bu	3,5-Cl
OCL-11	H	<i>n</i> -Bu	OMe
OCL-12	H	<i>n</i> -Bu	SMe
OCL-13	H	<i>n</i> -Bu	SO ₂ Me
OCL-14	H	<i>n</i> -Pr	SMe
OCL-15	H	<i>i</i> -Bu	SMe
OCL-16	H	<i>n</i> -Pen	SMe
OCL-17	H	<i>c</i> -Pen	SMe
OCL-18	H	<i>c</i> -Hex	SMe
OCL-19	Br	<i>n</i> -Bu	SMe

- ***N,N*-amidas de indoles.**



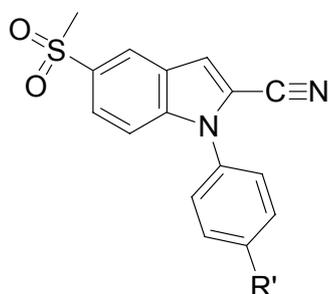
Compuesto	R'''	R''	R'
OCL-20	Tol	Me	Me
OCL-21	PhSMe	<i>n</i> -Bu	SMe
OCL-22	Me	<i>n</i> -Bu	SMe

3. Familia de tioamidas de indoles.

Sólo se ha sintetizado un compuesto con este tipo de estructura **OCL-23**. Tomando como referencia la fórmula general establecida para la *N*-amidas de indoles, se puede definir el compuesto **OCL-23**, siendo **Z = S**.

Compuesto	X	R''	R'
OCL-23	H	<i>n</i> -Bu	SMe

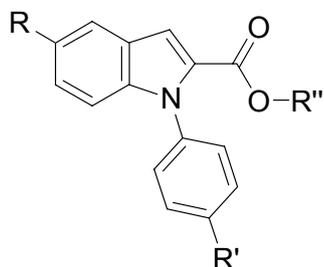
4. Familia de nitrilos de indoles



Compuesto	R'
OCL-24	Me
OCL-25	Et
OCL-26	Cl
OCL-27	Br
OCL-28	I
OCL-29	SMe
OCL-30	SO ₂ Me

Familia de:

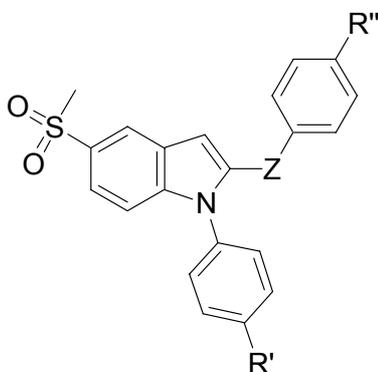
- 5. ácidos de indoles R'' = H.
- 6. ésteres de indoles R'' = Me, Et, *n*-Bu.



Compuesto	R''	R	R'
Ácidos			
OCL-31	H	SO ₂ Me	SMe
Ésteres metílicos			
OCL-32	Me	SO ₂ Me	Me
OCL-33		SO ₂ Me	Cl
OCL-34		SO ₂ Me	3,5-Cl
OCL-35		SO ₂ Me	SMe
OCL-36		SO ₂ Me	SO ₂ Me
Ésteres etílicos			
OCL-37	Et	NO ₂	Cl
OCL-38		NO ₂	SMe
OCL-39		NO ₂	NO ₂
Ésteres butílicos			
OCL-40	<i>n</i> -Bu	SO ₂ Me	SMe

Familia de:

- 7. benzoilindoles Z = CO.
- 8. α-hidroxibencilindoles Z = CHOH.



Compuesto	R''	R'
Z = CO		
OCL-41	Cl	Cl
OCL-42	Cl	SMe
OCL-43	Cl	CF ₃
OCL-44	F	Cl
Z = CHOH		
OCL-45	Cl	Cl
OCL-46	Cl	SMe

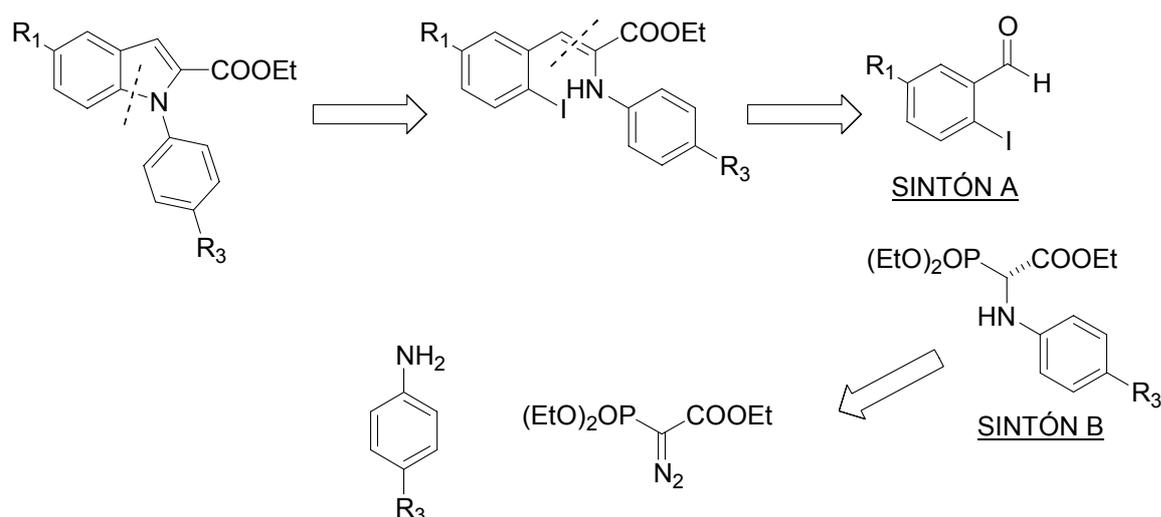
4.1.2. Síntesis química.

La metodología sintética se divide en dos grandes rutas alternativas:

- formación del anillo de indol arilado a través de una ciclación intramolecular, catalizada por paladio.
- arilación directa de los derivados de indoles mediante:
 - reacción de Ullmann con haluros de fenilo.
 - reacción con ácidos borónicos (modificación de la reacción de Ullmann).

4.1.2.1. Formación del anillo de indol arilado a través de una reacción intramolecular catalizada por paladio.

En esta ruta sintética descrita por Brown¹, se propone la formación del núcleo de indol sustituido en posiciones 1,2 y 5, a través de una reacción de aminación intramolecular catalizada por paladio. Es una síntesis total de tipo convergente que tiene lugar a partir del derivado de 2-yodobenzaldehído (sintón A) y el derivado de *N*-aryl- α -fosfoglicina (sintón B).



Esquema 4.2. Análisis retrosintético de la ruta seguida para la formación del anillo de indol arilado, sustituido en 2 por un grupo carboxilato de etilo.

¹ Brown, J. A., Synthesis of *N*-aryl indole-2-carboxylates via an intramolecular palladium-catalysed annulation of didehydrophenylalanine derivatives. *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 1623-1626.

El Esquema 4.2 muestra el análisis retrosintético de la ruta seguida para la formación de *N*-fenilindoles-2-carboxilato de etilo, sustituidos en posición 5 por sustituyentes de distinta naturaleza.

4.1.2.1.1. Síntesis del sintón A: 5-nitro-2-yodobenzaldehído (28).

En el Esquema 4.3. se detalla la síntesis de 5-nitro-2-yodobenzaldehído. En un primer paso se obtuvo el 2-aminobenzaldehído **24** a partir del producto comercial 2-nitrobenzaldehído **23** por reducción con sulfato ferroso heptahidratado ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) e hidróxido amónico (NH_4OH). El derivado amino es un compuesto muy inestable, propenso a sufrir polimerización y por tanto no se pudo aislar. La posterior acetilación del 2-aminobenzaldehído **24** con anhídrido acético $[(\text{AcO})_2\text{O}]$ y piridina (pyr) dio lugar al derivado acetilado **25**. Este fue nitrado con ácido nítrico (HNO_3) fumante y ácido sulfúrico (H_2SO_4) concentrado para obtener 2-acetamido-5-nitrobenzaldehído **26**. El producto nitrado fue hidrolizado con H_2SO_4 al 50% y se obtuvo 2-amino-5-nitrobenzaldehído **27**. El derivado amino fue diazotado, en H_2SO_4 al 75 %, con una solución fría de nitrito sódico (NaNO_2). La solución de la sal de diazonio formada se trató con una solución de yoduro potásico (KI) dando lugar al compuesto deseado 2-yodo-5-nitrobenzaldehído **28**².

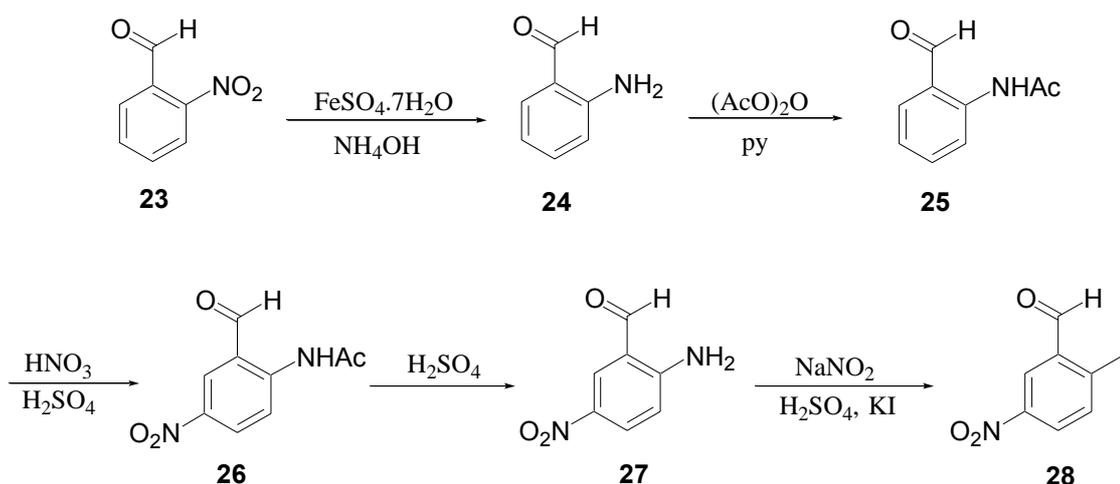


Figura 4.3. Síntesis de 2-yodo-5-nitrobenzaldehído **28**.

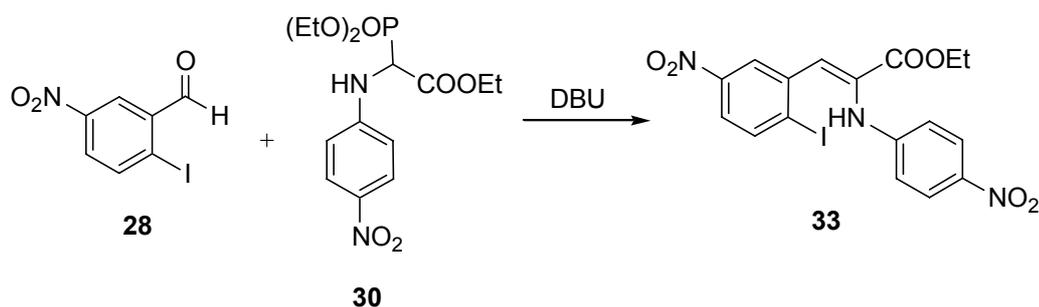
² Dave, R.H.; Hosangadi, B.D., A simple and efficient diastereoselective strecker síntesis of optically pure α -arylglycines. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 11295-11308.

4.1.2.1.3. Formación del producto final 5-nitroindol-2-carboxilato de etilo (OCL-39).

Siguiendo el Esquema 4.2 en el que se describe la ruta retrosintética, una vez sintetizados los dos sintones necesarios, quedan dos pasos sintéticos para la formación del producto final. Las reacciones que se van a llevar a cabo son las siguientes:

1. **Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), para la formación del intermedio 2-(4-nitrofenilamino)-3-(2-yodo-5-nitrofenil)-2-propanoato de etilo (33).**

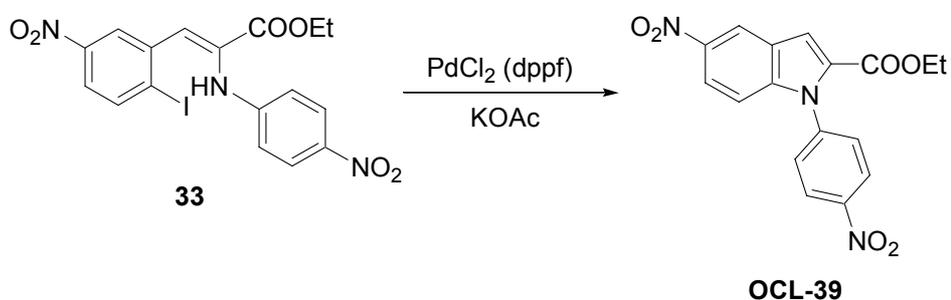
La obtención del intermedio **33** (Esquema 4.6) se llevó a cabo a través de la reacción de HWE (reacción de formación de alquenos a través de fosfonatos), a partir de los sintones A (5-nitro-2-yodobenzaldehído, **28**) y B [2-dietoxifosforil-(4-nitrofenilamino)acetato de etilo, **30**] empleando como base la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecan-7-eno (DBU) en diclorometano y a temperatura ambiente¹, con un buen rendimiento (86%). La inestabilidad presentada por este compuesto no permitió su caracterización y por tanto no fue posible determinar la configuración de éste (*Z* o *E*). Sin embargo es presumible pensar que el isómero obtenido es el *Z*, ya que está descrito que la reacción de HWE entre fosfonilglicinatos y 2-yodobenzaldehídos da lugar a la formación específica de los isómeros *Z*¹.



Esquema 4.6. Formación del intermedio 2-(4-nitrofenilamino)-3-(2-yodo-5-nitrofenil)-2-propanoato de etilo **33**.

2. Reacción de ciclación mediada por un catalizador de Pd para la formación del producto final 5-nitroindol-2-carboxilato de etilo (OCL-36).

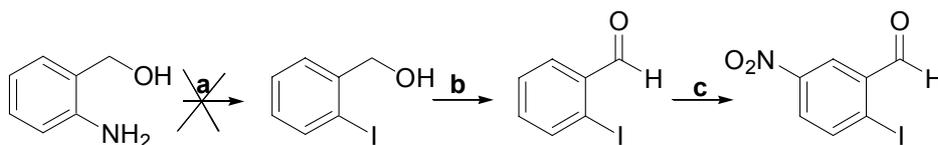
La obtención del producto final 5-nitroindol-2-carboxilato de etilo **OCL-39**, se llevó a cabo a partir del intermedio **33**, mediante una reacción de ciclación intramolecular catalizada por Pd (Esquema 4.7). Las condiciones de reacción empleadas son las descritas por Brown¹ para la síntesis de compuestos similares. Como catalizador se utilizó la sal de paladio (II) unida al ligando 1,1'-bis-(difenilfosforil)ferroceno (pddf) [PdCl_2 (pddf)].



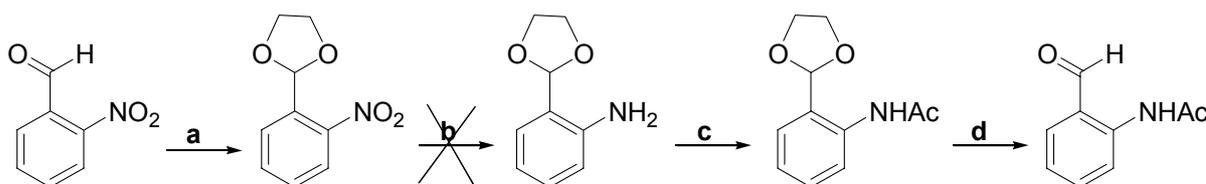
Esquema 4.7. Formación del producto final 5-nitroindol-2-carboxilato de etilo **OCL-39**.

4.1.2.1.4. Inconvenientes presentados en esta ruta sintética.

A partir de esta ruta sólo se sintetizó el compuesto **OCL-39**, clasificado dentro de la familia de compuestos de ésteres etílicos de indoles. La síntesis del sintón A (**28**) resultó problemática en el primer paso de la reducción del grupo nitro a amino (rendimiento de 5.8%). Aunque se plantearon distintas rutas alternativas (Esquema 4.8) para obtener este intermedio con mejores rendimientos, no se obtuvo el producto deseado.



A. a. $i\text{-NaNO}_2$ /aq HCl; ii-KI/ H_2SO_4 ; b.PCC/ CH_2Cl_2 ; c. HNO_3 / H_2SO_4



B. a.Etilenglicol/ $p\text{-TsOH}$; b. SnCl_2 - Fe/FeSO_4 - Pd/C - $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$; c. $(\text{AcCO})_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$; d.HCl

Esquema 4.8. Rutas sintéticas alternativas propuestas par la obtención del intermedio **28** a partir del alcohol 2-aminobencílico (**A**) y por protección del grupo aldehído mediante formación de acetales (**B**).

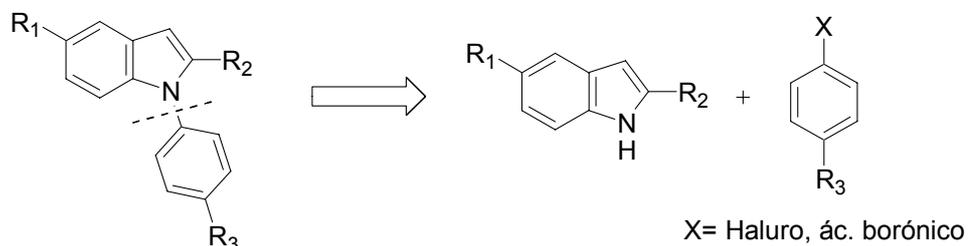
Tanto el problema encontrado en la síntesis de sintón A como el gran número de pasos necesarios para obtener los derivados *N*-fenilindoles, fueron decisivos para proponer otra ruta sintética alternativa.

A partir del producto comercial 5-nitroindol-2-carboxilato de etilo, se obtuvo el producto **OCL-39** con mejores rendimientos.

4.1.2.2. Arilación directa de los derivados de indoles.

Como ruta alternativa para llevar a cabo la síntesis de los compuestos *N*-fenilindólicos se empleó en la arilación directa entre el derivado de indol y el haluro de fenilo (reacción de Ullmann) o el ácido arilborónico correspondiente (reacción de Chan y Lam).

El Esquema 4.9 muestra el análisis retrosintético de la ruta seguida para la formación de *N*-fenilindoles sustituidos en posición 2 y 5 del anillo de indol.



Esquema 4.9. Análisis retrosintético de la ruta seguida para la formación de *N*-fenilindoles sustituidos en posición 2 y 5.

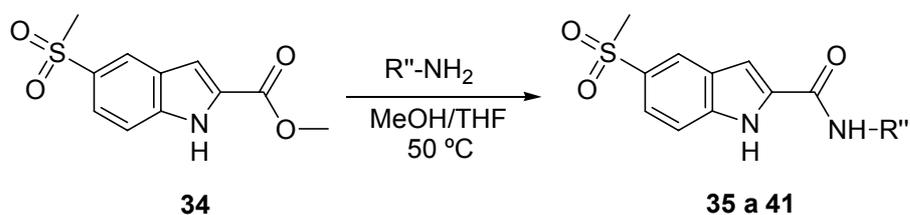
4.1.2.2.1. Síntesis de los derivados de indol.

Para la obtención de los distintos derivados indólicos se parte del indol comercial 5-metilsulfonilindol-2-carboxilato de metilo **34**. La posición 5 está sustituida por un grupo metilsulfona y la posición 2 va a ser modificada tras una serie de transformaciones químicas para obtener los siguientes derivados:

1. Amidas de indoles: *N*-alquil-5-metilsulfonilindol-2-carboxamida **35** a **41**.
2. Tioamidas de indoles: *N*-butil-5-metilsulfonilindol-2-carbotiamida **42**.
3. Nitrilos de indoles: 5-metilsulfonilindol-2-carbonitrilo **43**.
4. Ésteres de indoles: 5-metilsulfonilindol-2-carboxilato de butilo **44**.
5. Benzoilindoles: 2-benzoil-5-metilsulfonilindol **45** y **46**.

4.1.2.2.1.1. Amidas de indoles.

La transformación de un éster en una amida se conoce como aminólisis. Generalmente esta reacción se realiza a través de la formación de cloruros de ácido; sin embargo, la reacción del éster metílico comercial **34** directamente con un exceso de la butilamina en la mezcla de disolventes anhidros metanol (MeOH) y tetrahidrofurano (THF) a 50 °C dio el producto deseado con un rendimiento del 72%. Estas mismas condiciones se aplicaron para formar las demás amidas.



Esquema 4.10. Síntesis de *N*-alquil-5-metilsulfonilindol-2-carboxamida.

Los tiempos de reacción y los rendimientos obtenidos se muestran en la Tabla 4.11.

Tabla 4.11. Tiempos de reacción y rendimientos en la obtención de las amidas de indoles en función de las aminas empleadas.

Producto	R''	Tiempo	Rendimiento
35	Me	48 h	62 %
36	<i>n</i> -Pr	48 h	64 %
37	<i>i</i> -Bu	72 h	72 %
38	<i>n</i> -Bu	72 h	73 %
39	<i>n</i> -Pe	48 h	69 %
40	<i>c</i> -Pe	72 h	36 %
41	<i>c</i> -Hex	72 h	32 %

4.1.2.2.1.2. Tioamidas de indoles.

Para la obtención del derivado *N*-butil-5-metilsulfonilindol-2-carbotiamida **42** (Esquema 4.12) se llevó a cabo mediante tratamiento del derivado de amida correspondiente **38** con el reactivo de Lawesson⁵ (veáse estructura química en la Figura 4.a), según el procedimiento previamente publicado, con un rendimiento del 89%.

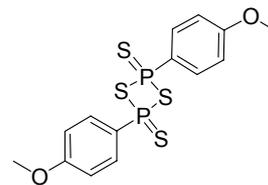
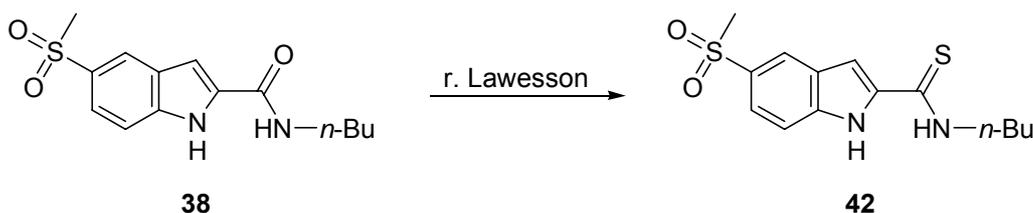


Figura 4.a. R. Lawesson



Esquema 4.12. Síntesis de *N*-butil-5-metilsulfonilindol-2-carbotiamida **42**.

4.1.2.2.1.3. Nitrilos de indoles.

Para la obtención del compuesto 5-metilsulfonilindol-2-carbonitrilo **43** (Esquema 4.13) se llevaron a cabo dos procesos:

1. Transformación del éster metílico en amida. La formación del compuesto 5-metilsulfonil-2-carboxamida **47**, a partir del indol comercial **34**, se realizó utilizando una solución acuosa de hidróxido amónico (NH₄OH) y cloruro amónico (NH₄Cl), según el procedimiento previamente publicado⁶ con un rendimiento del 80%.
2. Transformación de la amida en nitrilo por un método de deshidratación de la amida primaria. La formación de **43**, a partir de **47**, se llevó a cabo utilizando como agente deshidratante el oxiclورو de fósforo (POCl₃) según el procedimiento previamente publicado⁷, con un rendimiento del 94%.

⁵ No, K.; Lee, J.H.; Yang, S.H.; Yu, S.H.; Cho, M.H.; Kim, M.J.; Kim, J.S. Syntheses and conformations of tetrahomodioxacalix[4]arenex tetraamides and tetrathioamides. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3165-3168.

⁶ Mowry, D.T.; Butler, J.M.; Fumaronitrile, *Org. Synth.*, **1955**, CV 4, 486.

⁷ Ketcha, D.M.; Gribble, G.W., A convenient synthesis of 3-acylindoles via Friedel-Crafts acylation of 1-(phenylsulfonyl)indole. A new route to pyridocarbazole-5,11-quinones and ellipticine. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5451-5457.

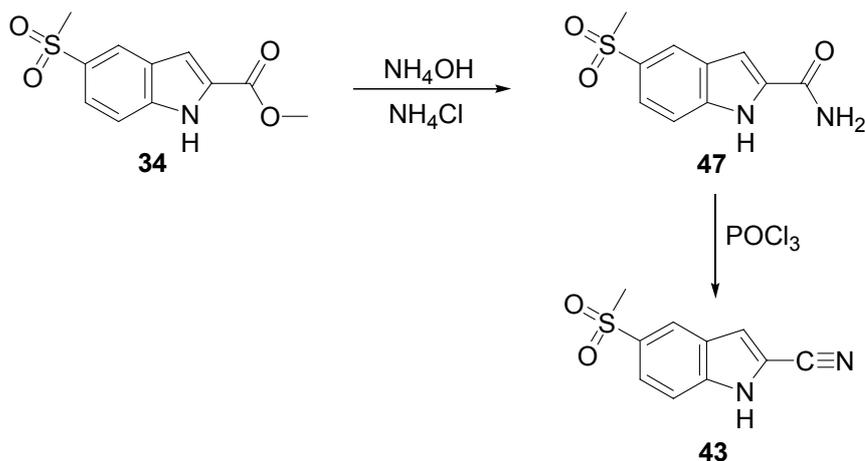
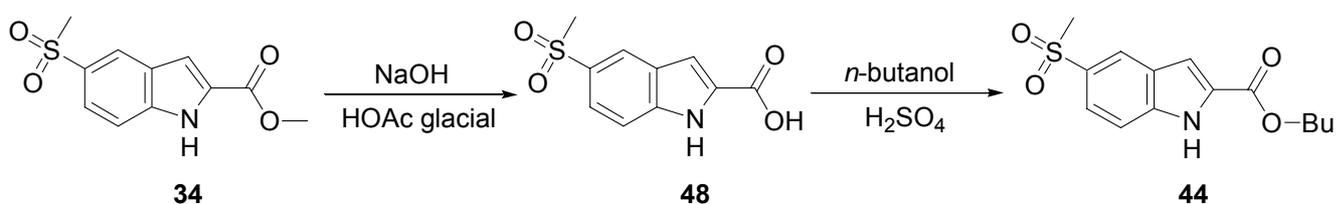


Figura 4.13. Síntesis de 5-metilsulfonilindol-2-carbonitrilo **43**.

4.1.2.2.1.4. Ésteres de indoles.

Para la obtención del compuesto 5-metilsulfonilindol-2-carboxilato de butilo **44**. (Esquema 4.14) se llevaron a cabo dos reacciones:

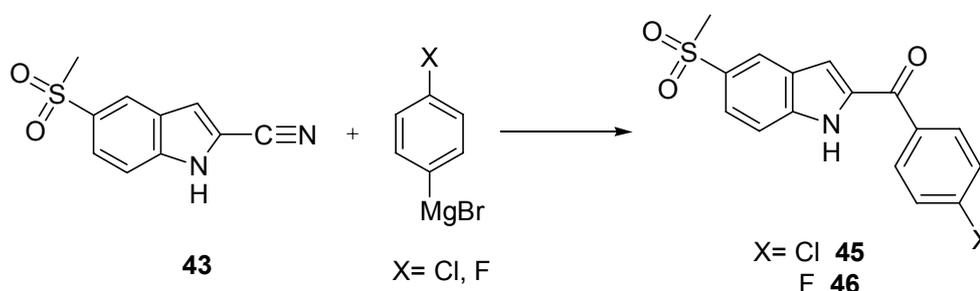
1. Hidrólisis del éster metílico inducida por base. La formación del compuesto ácido 5-metilsulfonil-2-carboxilato **48** se llevó a cabo a partir del indol comercial **34** utilizando una solución 1 N de hidróxido sódico (NaOH) y ácido acético glacial, con un rendimiento del 85%.
2. Esterificación del ácido. La formación del éster butílico **44**, a partir del ácido **48**, se llevó a cabo empleando el correspondiente alcohol *n*-butanol y utilizando como catalizador el ácido sulfúrico. El rendimiento obtenido fue del 85%.



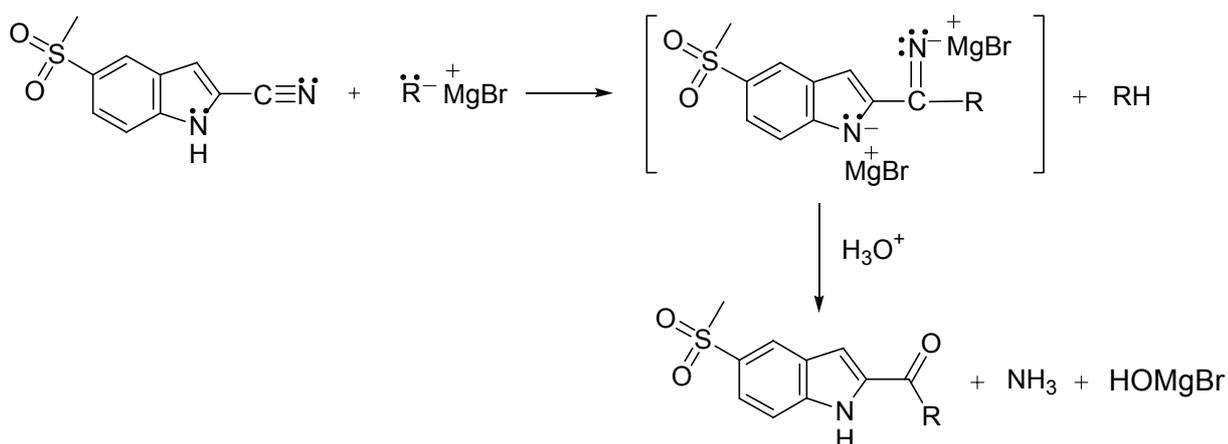
Esquema 4.14. Síntesis de 5-metilsulfonilindol-2-carboxilato de butilo **44**.

4.1.2.2.1.5. Benzilindoles.

Para la obtención de los derivados 2-benzoil-5-metilsulfonilindol **45** y **46** (Esquema 4.15) se parte del derivado de nitrilo **43** que se hace reaccionar con los reactivos de Grignard, bromuro de *p*-clorofenilmagnesio y bromuro de *p*-fluorofenilmagnesio, respectivamente, según el procedimiento previamente publicado⁸. Los reactivos de Grignard experimentan adición a los nitrilos para formar aniones imina intermedios, que se hidrolizan en medio ácido para producir cetonas (Esquema 4.16). Como el indol tiene un átomo de nitrógeno nucleófilo que puede reaccionar con el reactivo de Grignard formando la correspondiente sal, se añade un exceso del reactivo (3 eq). Los rendimientos son del 86 y 70% respectivamente.



Esquema 4.15. Síntesis de 2-benzoil-5-metilsulfonilindol **45** y **46**



Esquema 4.16. Mecanismo de la formación de cetonas a partir de nitrilos.

⁸ Pirrung, M.C.; Shuey, S.W. Photoremovable protecting groups for phosphorylation of chiral alcohols. Asymmetric synthesis of phosphotriesters of (-)-3',5'-dimethoxybenzoic acid. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3890-3897.

4.1.2.2.2. Síntesis de los compuestos finales OCL-1 a OCL-46.

A partir de los derivados de indol previamente sintetizados se va a llevar a cabo la síntesis de los compuestos finales **OCL-1** a **OCL-46**.

La reacción de Ullmann que se explicará a continuación, fue el método que se utilizó para obtener los compuestos *N*-fenilindoles después de la ruta vista anteriormente en la formación del anillo de indol arilado. A partir de esta reacción se obtienen una serie de compuestos finales que se clasifican, según el sustituyente en posición 2, en las distintas familias descritas en el apartado de las consideraciones generales 4.1.1. Esta reacción presenta una serie de inconvenientes que también se detallarán a continuación. En base a los inconvenientes encontrados para obtener algunos comuestos finales se empleó otro método de arilación de indoles en el que se utilizan ácidos borónicos.

4.1.2.2.2.1. Reacción de Ullmann.

La arilación de indoles mediante la reacción de Ullmann ha sido una de las estrategias de síntesis más utilizada para obtener *N*-fenilindoles, empleando como agente arilante haluro de fenilo. Fue en los años 70 cuando Khan y col.⁹ establecieron las condiciones de reacción para la síntesis de *N*-arilazoles y, más tarde, fueron aplicadas a los indoles para obtener *N*-arilindoles. Los catalizadores usados en esta reacción fueron derivados del cobre en su estado de oxidación 0, +1, +2, tales como Cu (0), CuBr (I), CuO (II). Los disolventes utilizados fueron la *N,N*-dimetilformamida (DMF) y la *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), ya que poseen altos puntos de ebullición necesarios para poder llevar a cabo estas reacciones, que tienen lugar a altas temperaturas. Las bases empleadas fueron carbonatos tales como el Na₂CO₃ y K₂CO₃ anhidros.

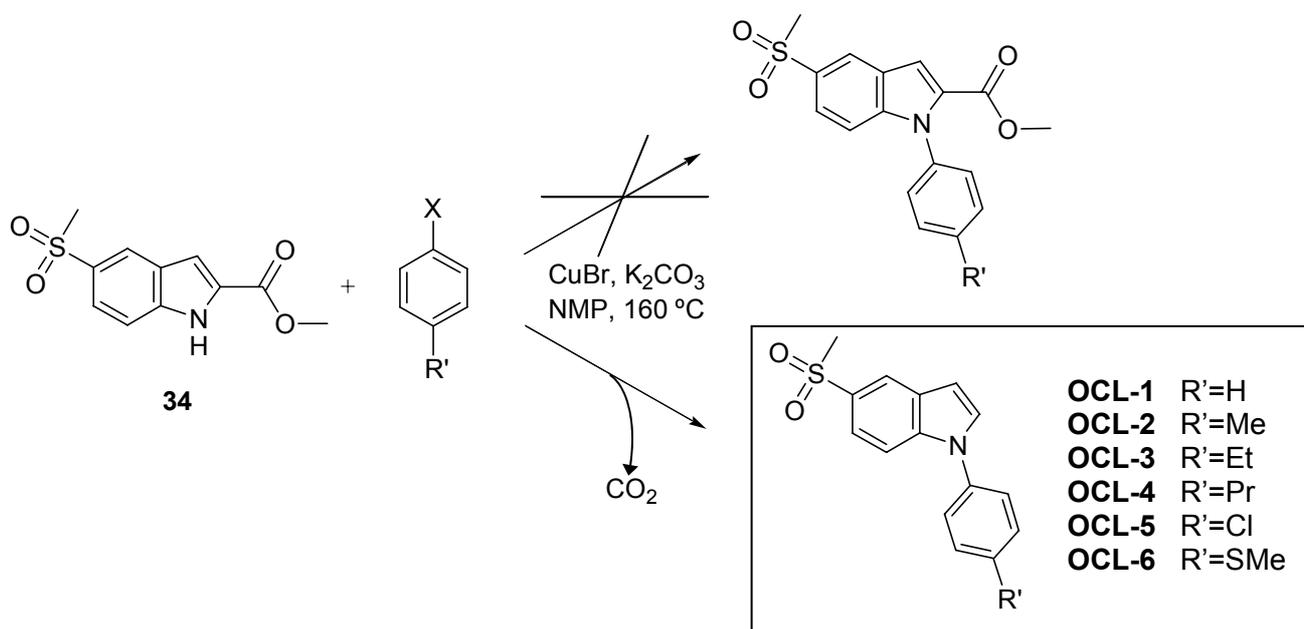
Las condiciones utilizadas para llevar a cabo la arilación de los derivados de indoles y, por tanto, para la obtención de los productos finales, fueron las descritas por

⁹ a. Khan, M.A.; Polea, J.B., Syntheses of heterocyclic compounds. 2. *N*-arylazoles by Ullmann condensation. *J. Chem. Soc.*, **1970**, 1, 85. b. Khan, M.A.; Rocha, E.K., Arylindoles. 1. Synthesis of some *N*-arylindoles. *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, 25, 3110-3114.

Plattner y col.¹⁰: CuBr (I) como catalizador de cobre, K₂CO₃ anhidro como base y en el disolvente NMP a 160 °C.

4.1.2.2.1.1. Familia de indoles descarboxilados.

A partir del derivado comercial **34** y el haluro de fenilo correspondiente se llevó a cabo la reacción de Ullmann en las condiciones anteriormente empleadas.



Esquema 4.16. Síntesis de 1-fenil-5-metilsulfonilindoles descarboxilados.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- No se obtuvo el derivado de éster metílico arilado.
- En su lugar se obtuvo el derivado descarboxilado, con unos rendimientos entre 30 y 38.5%, en función del haluro de fenilo utilizado (Tabla 4.17).
- Generalmente la facilidad en el desplazamiento del halógeno de los anillos aromáticos es I > Br > Cl >> F; sin embargo, en esta reacción se han utilizado

¹⁰ Plattner, J.J.; Parks, J.A., Preparation of new dihydrofuro[2,3-*f*]indole derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, 20, 1059-1062.

indistintamente yoduro y bromuro de fenilo. En los resultados obtenidos no se observa ninguna diferencia importante en cuanto a la utilización de uno u otro.

- En el espectro de RMN-¹H y ¹³C del compuesto **OCL-5**, cuya reacción se llevó a cabo con el bromoclorobenceno, se observa una ligera impureza que puede corresponder al producto en el que la arilación se ha llevado a cabo a través del átomo de cloro permaneciendo, por tanto, el átomo de bromo en posición *para*.
- Los tiempos de reacción se detallan en la Tabla 4.17.

Tabla 4.17. Rendimientos en la obtención de los compuestos finales de la familia de indoles descarboxilados en función del haluro de fenilo empleado.

PRODUCTO	Haluro de fenilo		Tiempo de reacción (horas)	Rendimiento (%)
	X	R'		
OCL-1	I	H	12	34
OCL-2	I	Me	48	32
OCL-3	Br	Et	24	38.5
OCL-4	Br	Pr	24	33.5
OCL-5	Br	Cl	48	34
OCL-6	Br	SMe	24	30

El mecanismo propuesto por el cual puede tener lugar la descarboxilación del éster es el siguiente:

Las altas temperaturas empleadas para llevar a cabo la reacción junto con el medio básico favorecen la formación del ácido. Finalmente las altas temperaturas ayudan al proceso de carboxilación.

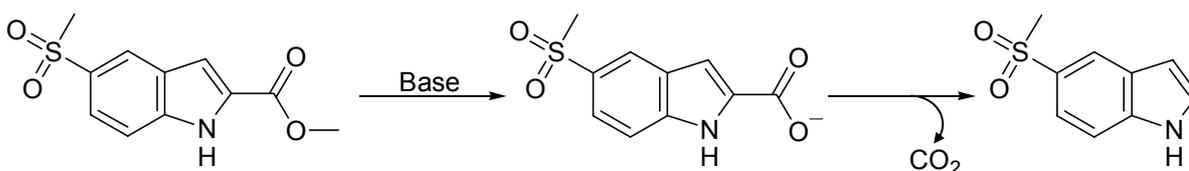


Figura 4.18. Mecanismo de descarboxilación del éster metílico.

Para evitar la descarboxilación se intentó realizar la reacción anterior a menores temperaturas tales como 150 °C, 140 °C y 130 °C; sin embargo, a 150 °C seguía teniendo lugar el producto de descarboxilación y a temperaturas más bajas no tenía lugar la reacción de arilación.

A partir del indol comercial **34** y en las condiciones de reacción descritas anteriormente se obtuvo la serie de compuestos finales **OCL-1** a **OCL-6** que se incluyen dentro de la primera familia de compuestos denominada **familia de indoles descarboxilados**.

4.1.2.2.1.2. Familia de amidas de indoles.

A. Subfamilia de *N*-amidas de indoles.

Para obtener esta subfamilia de compuestos se llevó a cabo la reacción de Ullmann entre la de amida de indol y el haluro de fenilo correspondiente. Las condiciones inicialmente empleadas para obtener estos compuestos fueron las anteriormente descritas para la familia de indoles descarboxilados pero manteniendo la temperatura a 150 °C. Cuando se llevó a cabo la reacción entre el derivado *N*-butilamida **38** y el bromuro de *p*-tioanisol se obtuvo un producto **OCL-21**, que no fue el esperado **OCL-12**, con un rendimiento del 12%.

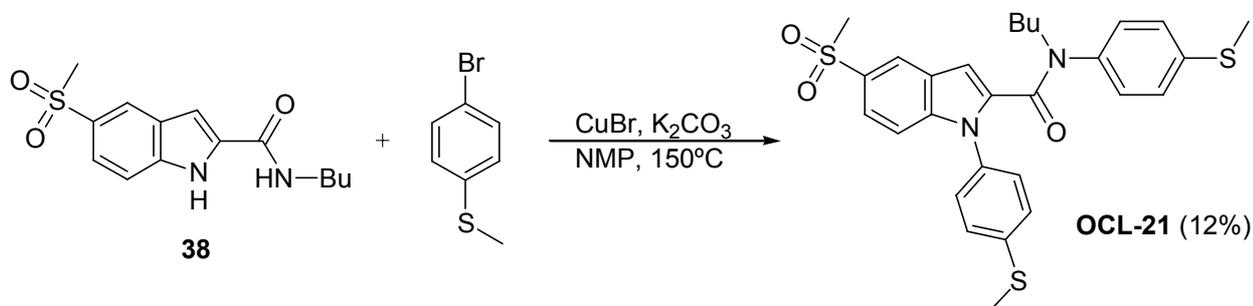


Figura 4.19. Síntesis del producto final *N*-butil-5-metilsulfonil-*N*-(*p*-metiltiofenil)-1-(*p*-metiltiofenil)indol-2-carboxamida **OCL-21**.

En las condiciones de reacción utilizadas tuvo lugar tanto la arilación del nitrógeno indólico como la del nitrógeno amídico. De esta forma se obtuvo como producto una amida terciaria **OCL-21** que también fue evaluada biológicamente y que se englobó dentro de otra subfamilia denominada ***N,N*-amidas de indoles**.

Para obtener los compuestos sin arilar en el nitrógeno amídico se cambiaron las condiciones de reacción y en lugar de utilizar como base K_2CO_3 se empleó la base orgánica DBU (**50**).

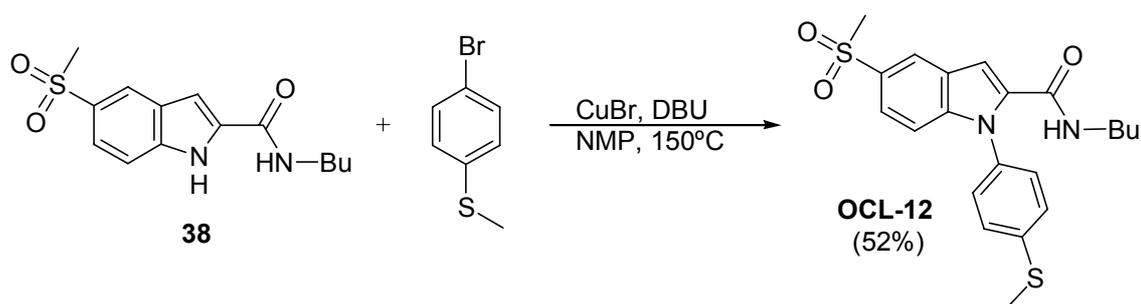
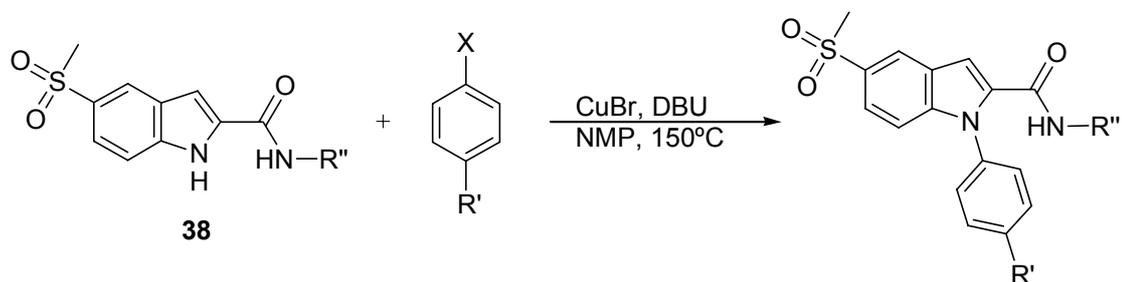


Figura 4.20. Síntesis del producto final *N*-butil-5-metilsulfonyl-1-(*p*-metiltiofenil)indol-2-carboxamida **OCL-12**.

Así se obtuvo el compuesto final deseado con un rendimiento del 52%. Estas mismas condiciones de reacción se utilizaron para obtener los compuestos finales de la familia de *N*-amidas de indoles **OCL-8** a **OCL-12** y **OCL-14** a **OCL-18**. La reacción tuvo lugar entre los derivados de amidas de indoles anteriormente sintetizados **35** a **41** y el haluro de fenilo correspondiente.



Esquema 4.21. Síntesis de *N*-alquil-1-fenil-5-metilsulfonylindol-2-carboxamidas.

Tabla 4.22. Rendimientos obtenidos de los compuestos finales de la familia de amidas de indoles en función del haluro de fenilo empleado y del sustituyente R''.

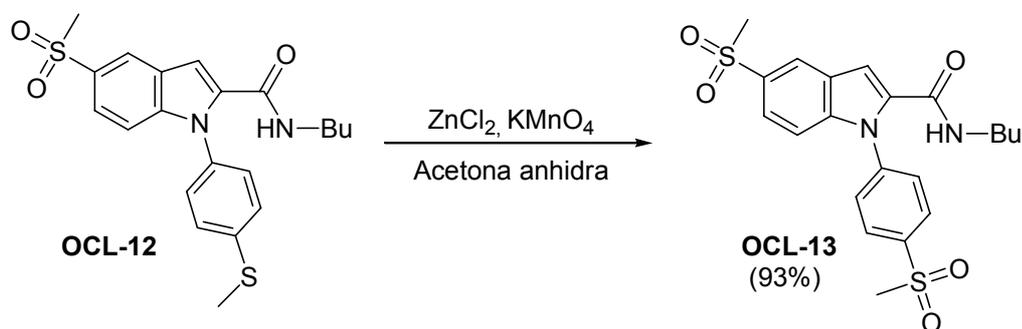
PRODUCTO	Haluro de fenilo		R''	Tiempo	Rendimiento (%)
	X	R'			
OCL-8	I	Me	<i>n</i> -Bu	14 h	77
OCL-9	Br	Cl	<i>n</i> -Bu	18 h	14
OCL-10	Br	3,5Cl	<i>n</i> -Bu	12 h	35
OCL-11	Br	OMe	<i>n</i> -Bu	41 h	30
OCL-12	Br	SMe	<i>n</i> -Bu	40 h	52
OCL-14	Br	SMe	<i>n</i> -Pr	96 h	14
OCL-15	Br	SMe	ⁱ Bu	46 h	57
OCL-16	Br	SMe	<i>n</i> -Pe	46 h	64.5
OCL-17	Br	SMe	<i>c</i> -Pe	22 h	42
OCL-18	Br	SMe	<i>c</i> -Hex	44 h	16

Como se observa en la Tabla 4.22 los tiempos de reacción y los rendimientos obtenidos son muy variables. Los rendimientos más bajos corresponden a los compuestos **OCL-9**, **OCL-14** y **OCL-18**. Sólo es posible justificar el bajo rendimiento de **OCL-14** que puede ser debido al gran tiempo de exposición de la reacción a la alta temperatura. Los demás compuestos se obtienen con unos rendimientos medios. La razón del aumento del tiempo de reacción en este caso fue debida a la permanencia del producto de partida, tal como se hizo evidente mediante TLC.

En el espectro de RMN-¹H y ¹³C del compuesto **OCL-9** y **OCL-10**, cuya reacción se llevó a cabo con el 4-bromoclorobenceno y 1-bromo-3,5-diclorobenceno respectivamente, se observan ligeras impurezas que pueden corresponder a los productos análogos pero sustituidos por bromo, tal como ocurrió en la familia anterior.

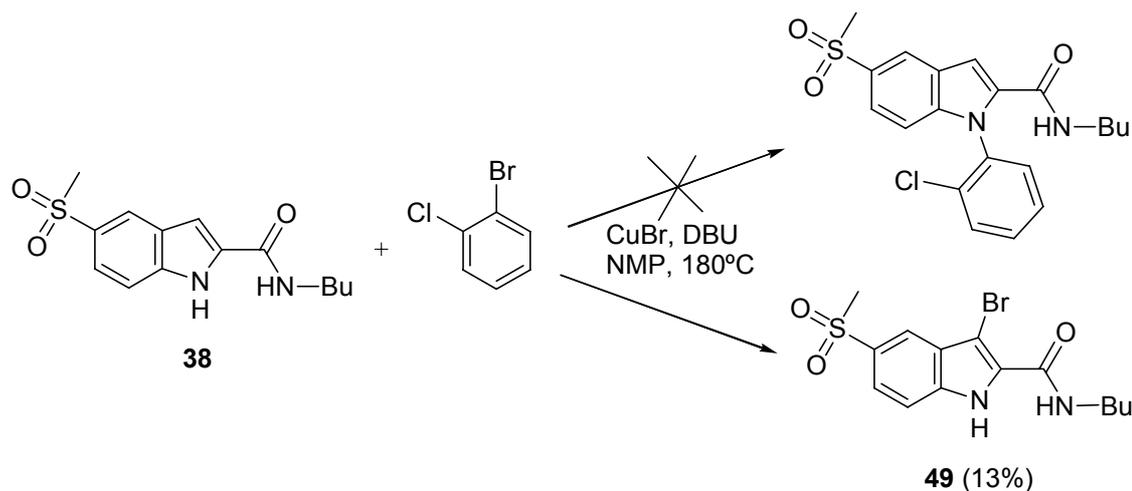
A partir del compuesto **OCL-12** que presenta un grupo sulfuro, y mediante una reacción de oxidación con cloruro de zinc (ZnCl₂) y permanganato potásico (KMnO₄), se obtuvo la sulfona correspondiente **OCL-13** con un rendimiento del 93%. En esta reacción

la función del ácido de Lewis (ZnCl_2) es catalizar la oxidación activando el agente oxidante (KMnO_4) por formación de un complejo permanganato/ácido de Lewis¹¹.



Esquema 4.23. Síntesis del producto final *N*-butil-5-metilsulfonyl-1-(*p*-metilsulfonylfenil)indol-2-carboxamida **OCL-13**.

Cuando el compuesto **OCL-12** se hizo reaccionar con el haluro de fenilo sustituido en posición *orto*, 2-bromoclorobenceno, en las mismas condiciones anteriormente descritas a las 12 horas, no se observó la formación de ningún producto nuevo. Por lo tanto, se aumentó la temperatura a 180 °C durante 24 horas y se obtuvo el compuesto **49**, resultado de la bromación del producto de partida en su posición 3, con un rendimiento muy bajo (13%).



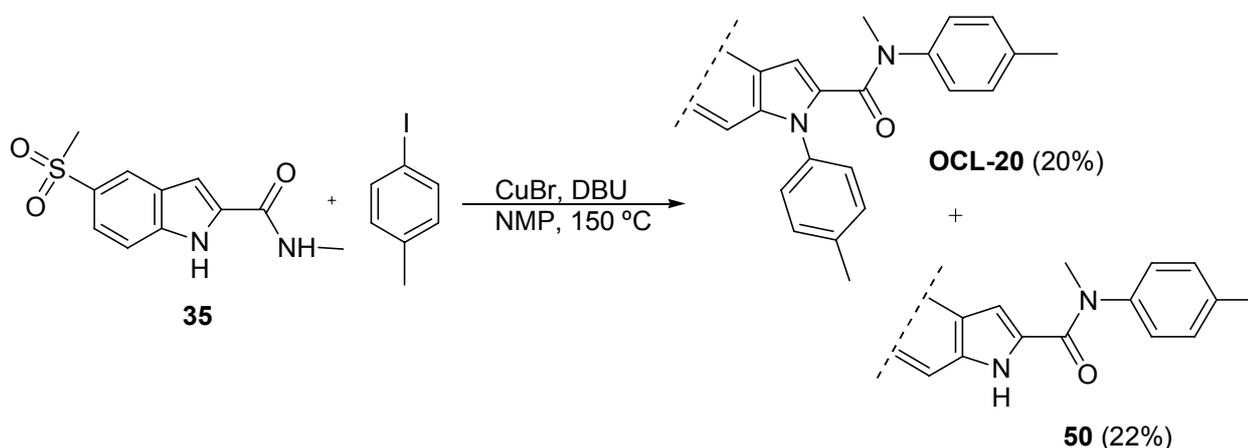
Esquema 4.24. Síntesis de 3-bromo-*N*-butil-5-metilsulfonylindol-2-carboxamida **49**.

¹¹ Xie, N.; Binstead, R.A.; Block, E.; Chandler, W.D.; Lee, D.G.; Meyer, T.J.; Thiruvazhi, M. Reduction of permanganate by thioanisole: Lewis acid catalysis, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 1008-1015.

Las condiciones utilizadas para llevar a cabo la síntesis de los productos finales de *N*-amidas de indoles no se utilizaron para llevar a cabo la arilación del compuesto bromado **49**, ante la posibilidad de ser sustituida la posición C-3 del anillo de indol.

B. Subfamilia de *N,N*-amidas de indoles.

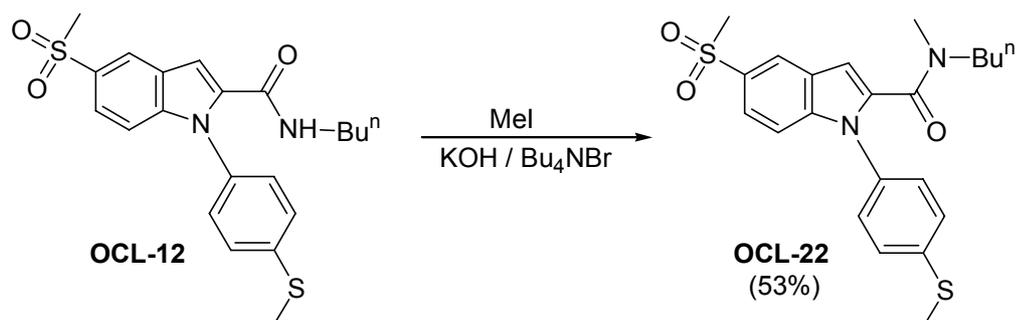
La arilación del derivado **35**, en las condiciones de reacción descritas para la subfamilia anterior, dio lugar a dos productos, **50** y **OCL-20**, que corresponden con el producto de arilación en el nitrógeno amídico y con el producto de la doble arilación del nitrógeno indólico y del nitrógeno amídico, respectivamente. El compuesto **OCL-20** fue ensayado biológicamente.



Esquema 4.25. Síntesis de *N*-metil-5-metilsulfonil-*N*-(*p*-tolil)-1-(*p*-tolil)indol-2-carboxamida **OCL-20** y *N*-metil-5-metilsulfonil-*N*-(*p*-tolil)indol-2-carboxamida **50**.

Se sintetizó otro compuesto perteneciente a esta subfamilia a partir del producto final **OCL-12**. Se llevó a cabo una reacción de *N*-metilación de **OCL-12** por un método de transferencia de fase utilizando yoduro de metilo (MeI) como agente alquilante y como base hidróxido potásico (KOH) y bromuro de tetrabutilamonio (Bu₄NBr)¹².

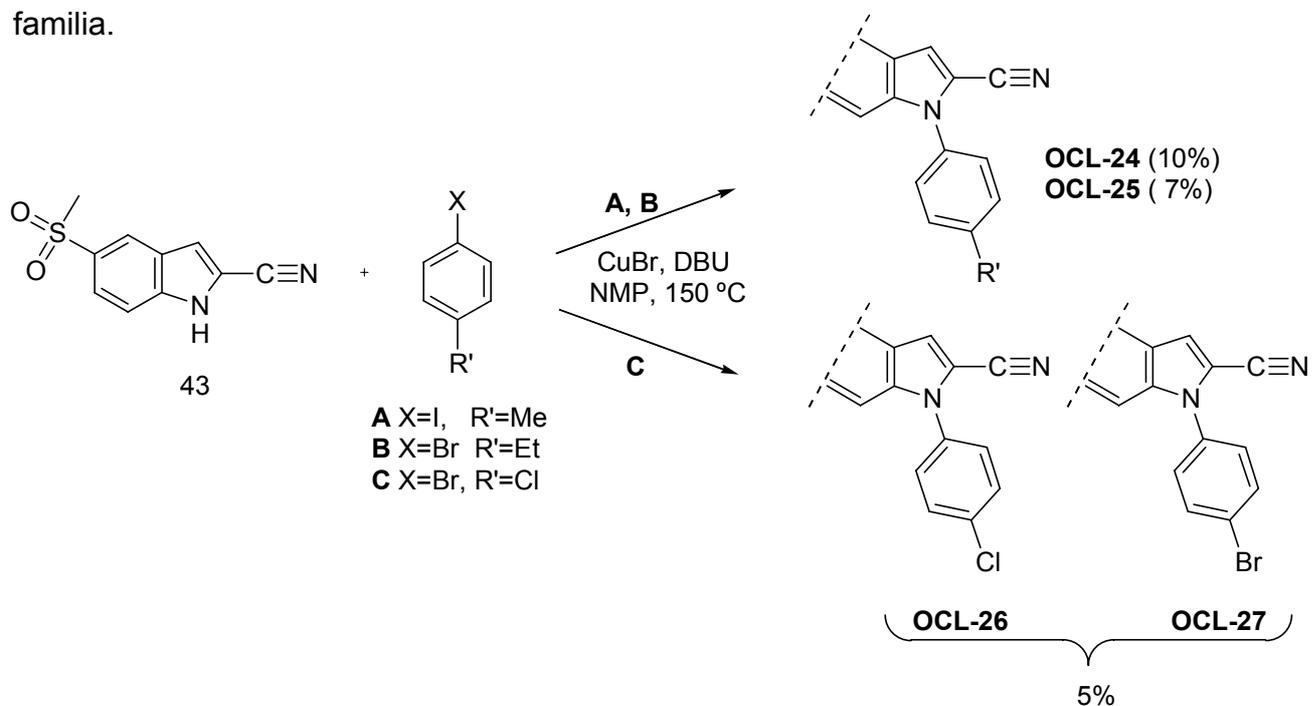
¹² Stauffer, S.R.; Sun, J.; Katzenellenbogen, B.S.; Katzenellenbogen, J. Acyclic amides as estrogen receptor ligands: síntesis, binding, activity and receptor interaction, *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, 8, 1293-1316.



Esquema 4.26. Síntesis de *N*-butil-5-metilsulfonil-1-(*p*-metiltiofenil) indol-2-carboxamida **OCL-22**.

4.1.2.2.2.1.3. Familia de nitrilos de indoles.

Las condiciones de reacción anteriores fueron aplicadas para la obtención de esta familia de compuestos a partir del derivado **43**. Sin embargo, sólo se obtuvieron dos compuestos **OCL-24** y **OCL-25** ya que, los malos rendimientos obtenidos y la poca selectividad encontrada en la formación de **OCL-26**, fueron decisivos para la búsqueda otro método sintético que permitiera la obtención de los demás compuestos de esta familia.



Esquema 4.27. Síntesis de compuestos de la familia de nitrilos de indoles bajo las condiciones de Ullmann.

Cuando se llevó a cabo la reacción entre el derivado de nitrilo **34** y el haluro de fenilo, 4-bromoclorobenceno, se obtuvo una mezcla de los compuestos **OCL-26** y **OCL-27** aproximadamente al 50% y con un rendimiento muy bajo. Esto indica que la reactividad de ambos halógenos con este tipo de estructuras es similar, ya que en los compuestos anteriormente sintetizados en los que se empleaba el mismo haluro de fenilo sólo se observaba una mínima reactividad del cloro. Esta mezcla sólo se observa en los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de los correspondientes derivados, cuyas únicas diferencias se establecen en las señales correspondientes a los protones del anillo bencénico.

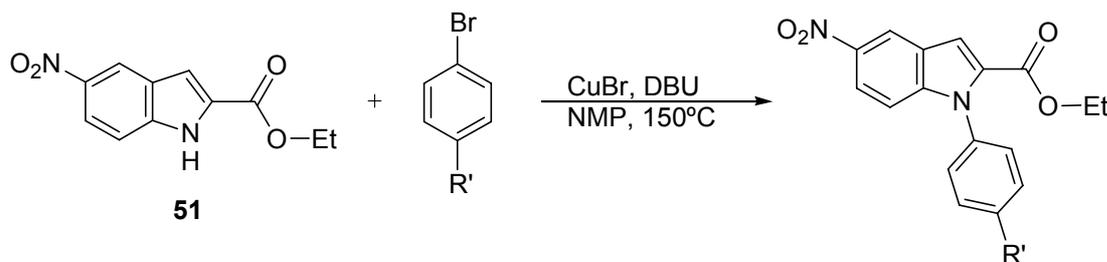
4.1.2.2.1.4. Familia de ésteres de indoles.

A. Subfamilia de ésteres metílicos.

Ya fueron comentados anteriormente y su síntesis, mediante aquel método, no se pudo llevar a cabo porque se producía la descarboxilación del éster metílico.

B. Subfamilia de ésteres etílicos.

Para la obtención de estos compuestos se llevó a cabo la síntesis entre el derivado comercial 5-nitroindol-2-carboxilato de etilo **51** y el haluro de fenilo correspondiente en las condiciones descritas para las familias anteriores: CuBr como catalizador, DBU como base, NMP como disolvente y temperatura de 150 °C.



Esquema 4.28. Síntesis de los compuestos de la subfamilia de ésteres etílicos por la reacción de Ullmann.

Se obtiene como producto mayoritario el producto deseado con unos rendimientos bajos (Tabla 4.29) y también se observa la formación de otro producto muy minoritario que sólo se consigue aislar en cantidades suficientes para su indentificación espectroscópico en la reacción con 4-bromotioanisol y que se corresponde con el producto descarboxilado **OCL-7**.

Tabla 4.29. Tiempos de reacción y rendimientos en la obtención de los compuestos de la subfamilia de ésteres etílicos.

PRODUCTO	R'	Tiempo	Rendimiento (%)
OCL-37	Cl	48h	25
OCL-38	SMe	22 h	30
OCL-39	NO ₂	72 h	27

El éster etílico al contrario de lo que sucedía con el éster metílico, es más estable a la descarboxilación.

El compuesto final **OCL-39** se sintetizó también por la ruta de formación del anillo de indol. Aunque los rendimientos obtenidos en la reacción de arilación no son muy buenos, este método resulta mejor ya que se obtiene el compuesto deseado en un solo paso.

4.1.2.2.1.5. Inconvenientes de la reacción de Ullmann.

A continuación se van a enumerar todos los inconvenientes encontrados en la reacción de Ullmann para la obtención de los compuestos finales *N*-fenilindoles.

- Los compuestos de la subfamilia de ésteres metílicos de indoles no se pueden obtener por este método ya que el éster descarboxila.
- Los rendimientos obtenidos en general en todas las reacciones realizadas no superan el 50%, con excepción de algunas amidas.

- No es un método eficaz para la obtención de los compuestos de la familia de nitrilos de indoles, porque los rendimientos son muy bajos y porque no presenta una selectividad adecuada cuando se emplean diferentes haluros de fenilo sustituidos en *para* por halógenos.

Por todo ello se decidió llevar a cabo otra estrategia sintética para el proceso de arilación.

4.1.2.2.2. Reacción de arilación con ácidos borónicos: Modificación de Chan y Lam de la reacción de Ullmann.

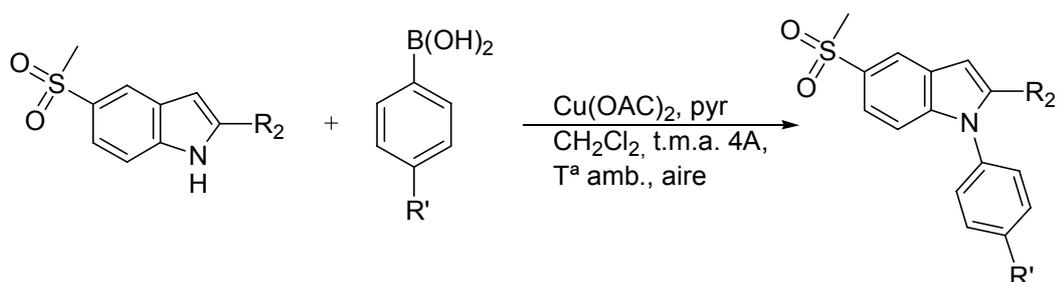
Esta reacción es una modificación de la reacción de Ullmann en el que el objetivo es la formación de un enlace C (aril)-O, C(aril)-N o C(aril)-S entre un ácido aril borónico y un N nucleófilo, utilizando como catalizador el cobre. Chan y Lam junto a Evans, fueron los que establecieron las condiciones de reacción para la *N*-arilación de heterociclos aromáticos (imidazoles, pirazoles, triazoles, tetrazoles, bezoimidazoles e indazoles)¹³. Más tarde Mederski y col.¹⁴ utilizaron estas condiciones para la *N*-arilación de indoles.

Las condiciones de reacción fueron las siguientes: como catalizador se utilizó el acetato de cobre (II) [Cu(OAc)₂], como base la piridina (pyr) y el disolvente empleado fue el diclorometano (CH₂Cl₂) anhidro. Se adicionó tamiz molecular activado (t.m.a.) de 4 Å para captar el agua que se forma durante la reacción por la hidrólisis del ácido borónico y se llevó a cabo a temperatura ambiente. En estas reacciones es muy importante que el medio esté en contacto con el aire ya que actúa como cooxidante del cobre y los rendimientos mejoran notablemente.

Estas condiciones fueron utilizadas para obtener los compuestos finales que a continuación se detallan.

¹³ Lam, P.Y.S.; Clark, C.G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M.P.; Chan, D.M.T.; Combs, A. New aryl/heteroaryl C-N bond cross-coupling reactions via arylboronic acid/cupric acetate arylation. *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 2941-2944.

¹⁴ Mederski, W.K.R.; Lefort, M.; German, M.; Kux, D., N-aryl heterocycles via coupling reactions with arylboronic acids. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12757-12770.



Esquema 4.30. Condiciones generales para la síntesis de N-fenilindoles con ácidos borónicos.

4.1.2.2.2.1. Familia de ésteres de indoles.

Los compuestos finales pertenecientes a la subfamilia de ésteres metílicos y butílicos se obtuvieron por reacción entre el derivado **34** y **38**, respectivamente, y el ácido fenil borónico correspondiente, en las condiciones descritas para éste método.

Los tiempos de reacción y los rendimientos obtenidos se detallan en la Tabla 4.31.

Tabla 4.31. Tiempos de reacción y rendimientos en la obtención de los compuestos de la subfamilia de de ésteres metílicos y butílicos.

PRODUCTO	R'	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)
R₂=COOMe			
OCL-32	Me	28	73
OCL-33	Cl	22	88
OCL-34	3,5Cl	22	88
OCL-35	SMe	48	65
R₂=COOBuⁿ			
OCL-40	SMe	40	72

El compuesto final **OCL-36** se obtuvo a partir de **OCL-35** mediante una reacción de oxidación del grupo sulfuro a un grupo sulfona, empleando otras condiciones distintas a

las utilizadas hasta ahora para esta oxidación. El agente oxidante utilizado fue el oxone (permanganato potásico monosulfato) y la metodología seguida fue la previamente publicada¹⁵. Estas condiciones son mejores que las anteriormente descritas y además el rendimiento es cuantitativo.

4.1.2.2.2.2. Familia de ácidos de indoles.

El compuesto **OCL-31** se obtuvo a partir un producto final **OCL-35** por una reacción de hidrólisis inducida mediante una base bajo las mismas condiciones descritas para la obtención del derivado **48** (véase pág. **194**), con un rendimiento del 90%.

4.1.2.2.2.3. Familia de nitrilos de indoles.

Los compuestos finales **OCL-24** a **OCL-29** pertenecientes a esta familia se obtuvieron por reacción entre el derivado previamente sintetizado **43**, y el ácido fenil borónico correspondiente, en las condiciones descritas para este método. Los tiempos de reacción y los rendimientos obtenidos se detallan en la Tabla 4.32.

Por este método se consigue obtener **OCL-26** puro y con un rendimiento notable (89%). El compuesto final **OCL-36** se obtuvo a partir de **OCL-35** por una reacción de oxidación del grupo sulfuro a un grupo sulfona, empleando la misma metodología descrita para obtener el compuesto **OCL-12** ($\text{ZnCl}_2/\text{KMnO}_4$, véase pág. **201-202**) con un rendimiento del 70%. Esta misma reacción también se llevó a cabo en las condiciones descritas para el compuesto **OCL-30** (oxone) pero los rendimientos fueron menores

¹⁵ Khanapure, S. P.; Garvey, D. S.; Young, D.V.; Ezawa, M.; Earl, R. A.; Gaston, R. D.; Fang, X.; Murty, M.; Martino, A.; Shumway, M.; Trocha, M.; Marek, P.; Tam, S. W.; Janero, D. R.; Letts L.G. Synthesis and structure-activity relationship of novel, highly potent metharyl and methcycloalkyl cyclooxygenase-2 (COX-2) selective inhibitors. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 5484-5504.

(50%). El problema de este producto es es la solubilidad, ya que sólo es soluble en DMSO.

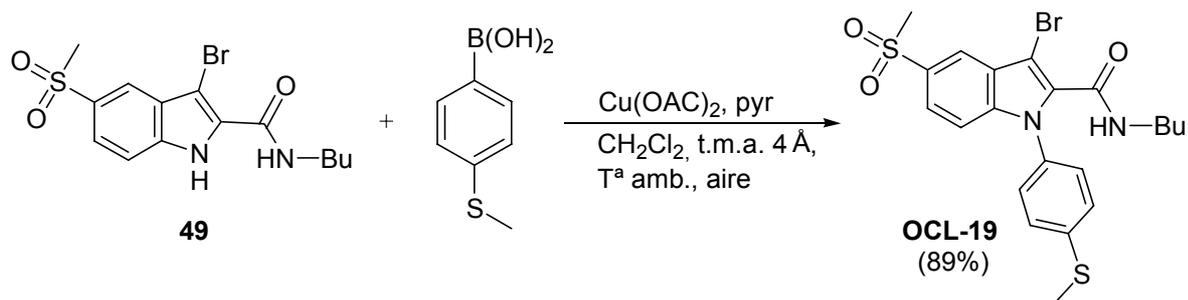
Tabla 4.32. Tiempos de reacción y rendimientos en la obtención de los compuestos de la familia de nitrilos de indoles.

PRODUCTO	R'	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)
OCL-24	Me	6	89
OCL-25	Et	4	98
OCL-26	Cl	22	89
OCL-27	Br	48	65
OCL-28	I	67	63
OCL-29	SMe	72	74

4.1.2.2.2.4. Familia de amidas de indoles.

Este método se utilizó para obtener el compuesto final **OCL-12** que anteriormente fue sintetizado por la reacción de Ullmann. Se partió del derivado previamente sintetizado **38** y se hizo reaccionar con el ácido 4-metiltiofenilborónico en las condiciones descritas para éste método. El rendimiento obtenido fue del 85%, muy superior al obtenido con la reacción de Ullmann (52%).

Otro compuesto final perteneciente a esta misma familia y que se obtuvo por esta metodología, fue el derivado bromado en posición 3 del anillo indólico **OCL-19**. Esta método permite la reacción selectiva sobre el nitrógeno sin afectar al bromo. Se partió del derivado previamente sintetizado y se hizo reaccionar con el ácido 4-metiltiofenilborónico, obteniéndose **OCL-19**, con un rendimiento del 89%.



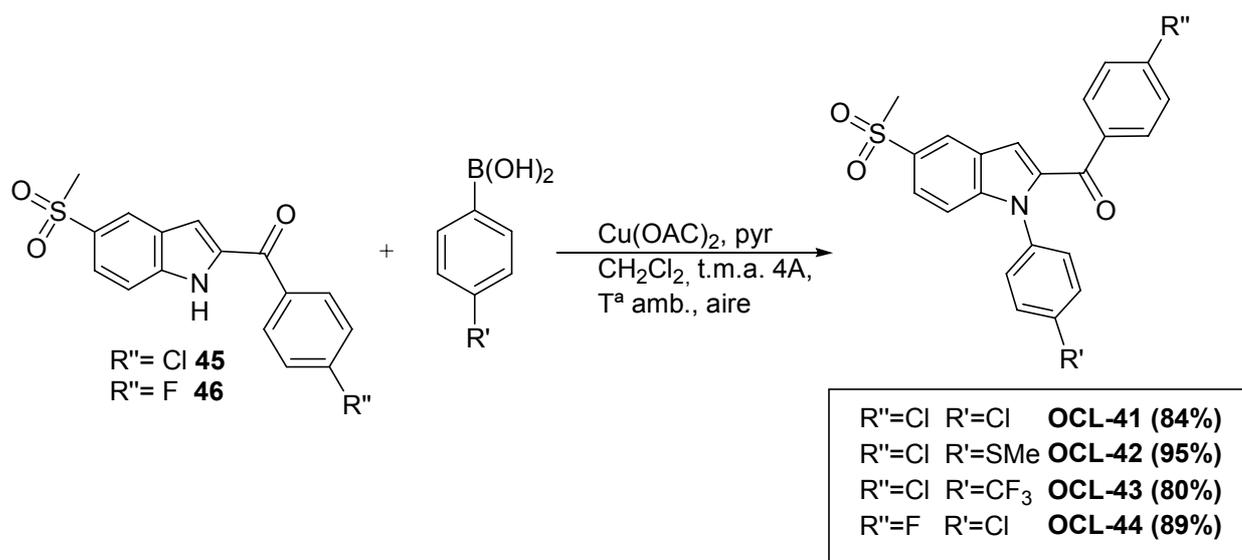
Esquema 4.33. Síntesis del producto final 3-bromo-*N*-butil-5-metilsulfonil-1-(*p*-metiltiofenil)indol-2-carboxamida **OCL-19**.

4.1.2.2.2.5. Familia de tioamidas de indoles.

Cuando se llevó a cabo la reacción entre el derivado tioamídico **42** y el ácido borónico se obtuvo el producto arilado sobre el nitrógeno indólico y en el nitrógeno tioamídico. Por tanto para conseguir el producto desado (sólo arilado en el nitrógeno heterocíclico) se partió del compuesto **OCL-12** y se utilizó el reactivo de Lawesson, obteniéndose el producto **OCL-23**, con un rendimiento del 93%.

4.1.2.2.2.6. Familia de benzoilindoles.

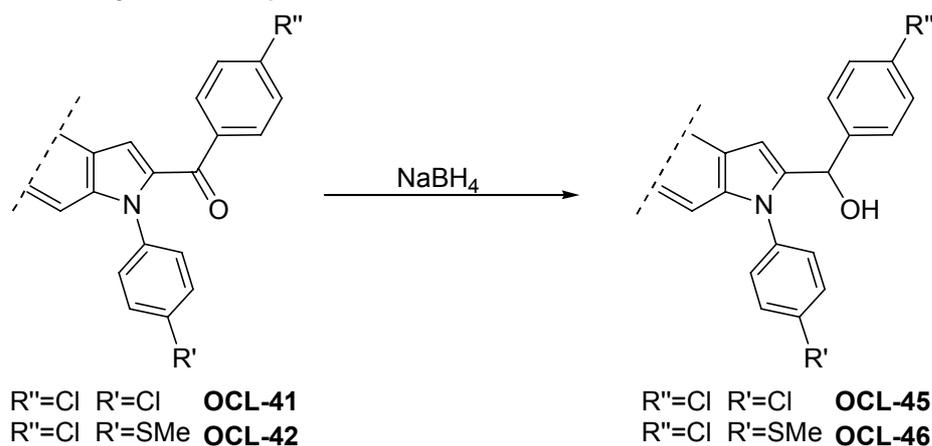
Los compuestos finales pertenecientes a esta familia se obtuvieron por reacción entre los derivados previamente sintetizados **45** y **46**, y el ácido fenil borónico correspondiente, en las condiciones descritas anteriormente para éste método, durante 72 horas.



Esquema 4.35. Síntesis de los compuestos de la familia de benzoilindoles **OCL-41** a **OCL-44**.

4.1.2.2.2.7. Familia de α -hidroxibencilindoles.

Los compuestos de esta familia **OCL-45** y **OCL-46** se obtienen por reducción con borohidruro sódico (NaBH_4) de las respectivas cetonas **OCL-41** y **OCL-42**, con rendimientos del 96 y 97%, respectivamente.



Esquema 4.36. Síntesis de los compuestos de la familia de α -hidroxibencilindoles.

4.1.2.2.2.8. Ventajas de la reacción de arilación con ácidos borónicos.

- Permite la arilación de los indoles sustituidos en posición 2 por distintos grupos funcionales como son ésteres, nitrilos, amidas y benzoilos, con unos rendimientos excelentes.
- Permite la arilación selectiva de *N*-1 cuando el indol está sustituido en posición 3 por un átomo de bromo.
- Permite la obtención de una mayor variabilidad de sustituyentes halogenados en el anillo fenílico.
- Los rendimientos obtenidos por este método de arilación son excelentes y comparados con los obtenidos por la reacción de Ullmann son muy superiores.

4.1.3. Análisis espectroscópico.

La totalidad de los cuarenta y cinco compuestos finales sintetizados en la presente Memoria se han identificado por espectroscopia de RMN, tanto de ^1H (300 MHz) como de ^{13}C (75 MHz), y espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). También se han realizado estudios de resonancia bidimensional RMN- $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de tipo HMBC (*Heteronuclear Multi-Bond Correlation*) y HMQC (*Heteronuclear Multi-Quantum Correlation*)*.

La división de los productos, para facilitar su análisis espectroscópico, se ha realizado siguiendo la clasificación descrita en las consideraciones generales de familias de indoles, en función del grupo R_2 (veáse apart. 4.1.1). Cada familia de compuestos, con distinto grupo funcional en R_2 , se va a comparar espectroscópicamente con la familia de indoles descarboxilados para estudiar la influencia que tiene dicho grupo funcional en el resto de átomos del anillo indólico. A su vez, también se va a realizar una comparación espectroscópica para cada familia de compuestos en función del sustituyente presente en

* Los estudios HMQC asignan a cada carbono su protón correspondiente y viceversa, mientras que los estudios HMBC permiten establecer las correlaciones a larga distancia entre los distintos átomos de carbono e hidrógeno.

la posición *para* del anillo de fenilo (cuando la sustitución no tiene lugar en la posición *para* se indica anteponiendo el localizador del sustituyente).

Para la asignación de los átomos de carbono de los productos finales se han realizado los estudios anteriormente descritos de tipo HMBC y HMQC sobre un compuesto representativo de cada familia. En el resto de los compuestos las señales se asignaron por extrapolación de los valores obtenidos.

4.1.3.1. Análisis espectroscópico de la familia de indoles descarboxilados OCL-1 a OCL-7.

Los datos de desplazamiento químico (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de RMN-¹H correspondientes a esta familia se resumen y comparan en la Tabla 4.37.

Los espectros, que se detallan en la parte Experimental, son concordantes con las estructuras propuestas tanto en lo concerniente a los desplazamientos químicos como a la forma de las señales y a las constantes de acoplamiento observadas.

Los espectros analizados contienen dos zonas de resonancia de protones: a) aromática correspondiente al anillo de indol y al grupo fenilo y b) no aromática correspondiente al metilo del grupo sulfona (**OCL-1** a **OCL-6**) y al sustituyente en *para* del grupo fenilo.

Los compuestos **OCL-1** a **OCL-6** presentan en posición 5 del anillo de indol (R) un grupo metilsulfona a diferencia del compuesto **OCL-7** que presenta un grupo nitro. Por lo tanto, se van a estudiar primero las señales correspondientes a los compuestos **OCL-1** a **OCL-6**, y posteriormente, se compararán con el compuesto **OCL-7**.

En los compuestos **OCL-1** a **OCL-6**, los átomos de hidrógeno aromáticos del anillo indólico muestran sus señales de resonancia de la siguiente forma: H-4 y H-7 aparecen como dobletes debido al acoplamiento con H-6 a larga ($J = 1.8$ Hz) y a corta distancia (J

= 8.8 Hz) respectivamente. H-6, por consiguiente, aparece como un doble doblete, siendo H-4 el que muestra mayor desplazamiento, a campo bajo, debido al efecto $-R$ del sustituyente en posición 5. Los protones H-2 y H-3 aparecen como un doblete por el acoplamiento entre ambos ($J = 3.3$ Hz) y H-3 muestra un mayor desplazamiento a campo alto. Este acoplamiento entre H-2 y H-3 es importante ya que confirma la estructura propuesta de producto descarboxilado. El desplazamiento de las señales resulta prácticamente constante en los compuestos recogidos en la Tabla 4.1.

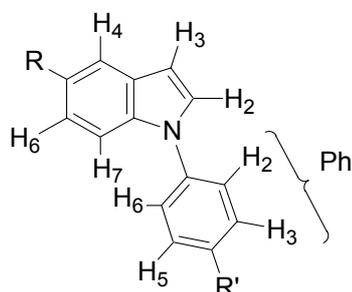
Los átomos de hidrógeno aromáticos del grupo fenilo, que deberían aparecer como dos dobletes correspondientes a un sistema AB, aparecen como singletes y multipletes. Sólo en el caso del compuesto **OCL-5** se observan los dos dobletes característicos de los anillos de fenilo sustituidos en *para*, pero su asignación no está clara. Los desplazamientos de estas señales aparecen entre 7.53 y 7.33 ppm.

En la zona no aromática, la señal correspondiente al metilo del grupo sulfona aparece como un singlete a δ 3.1 ppm. Al igual que ocurría con el resto de señales del anillo de indol, el desplazamiento de esta señal en todos los compuestos es constante.

La resonancia de los átomos de hidrógeno de los sustituyentes en posición *para* del grupo fenilo se corresponde perfectamente con las estructuras propuestas, lo que confirma sus estructuras químicas. Las señales resuenan a campo más alto y aparecen con la forma esperada.

En el compuesto **OCL-7** se observa la influencia que el grupo nitro tiene sobre los protones del anillo de indol H-4, H-6 y H-7, en comparación con el resto de compuestos sustituidos por un grupo metilsulfona. Los protones H-4 y H-6 se encuentran más desapantallados, al contrario que H-7 que aparece a campo más alto. Además, las constantes de acoplamiento de H-6 con H-4 a larga distancia ($J = 2.2$) y con H-7 a corta distancia ($J = 9.1$) son mayores. El resto de las señales permanecen constantes.

Tabla 4.37. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (Hz) de RMN- ^1H de la familia de compuestos indólicos descarboxilados **OCL-1** a **OCL-7**^a.



RMN- ^1H (Cl_3CD)	OCL-1	OCL-2	OCL-3	OCL-4	OCL-5	OCL-6	OCL-7
	R= SO_2Me						R= NO_2
	R'=H	R'=Me	R'=Et	R'=Pr	R'=Cl	R'=SMe	R'=SMe
	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)						
H-4	8.30 d <i>1.8</i>	8.32 d <i>1.7</i>	8.32 d <i>1.8</i>	8.32 d <i>1.8</i>	8.32 d <i>1.8</i>	8.32 d	8.63 d <i>2.2</i>
H-6	7.72 dd <i>8.8 1.8</i>	7.73 dd <i>8.7 1.7</i>	7.73 dd <i>8.8 1.8</i>	7.73 dd <i>8.8 1.8</i>	7.75 dd <i>8.8 1.8</i>	7.74 dd <i>8.7 1.7</i>	8.10 dd <i>9.1 2.2</i>
H-7	7.60 d <i>8.8</i>	7.58 d <i>8.7</i>	7.60 d <i>8.8</i>	7.60 d <i>8.8</i>	7.57 d <i>8.8</i>	7.57 d <i>8.7</i>	7.47 d <i>9.1</i>
H-2	7.52-7.42 m	7.44 d <i>3.3</i>	7.52 d <i>3.3</i>	7.46 d <i>3.3</i>	7.43 d <i>3.3</i>	7.44 d <i>3.2</i>	7.43 d <i>3.3</i>
H-3	6.80 d <i>3.3</i>	6.80 d <i>3.3</i>	6.80 d <i>3.3</i>	6.80 d <i>3.3</i>	6.83 d <i>3.3</i>	6.81 d <i>3.2</i>	6.84 d <i>3.3</i>
H-2,6 Ph	7.52-7.42 m	7.35 s	7.38 s	7.39-7.33 m	7.53 d <i>8.7</i>	7.40 s	7.39 s
H-3,5 Ph					7.42 d <i>8,7</i>		
SO_2CH_3	3.06 s	3.06 s	3.08 s	3.08 s	3.08 s	3.08 s	
H-1'		2.45 s	2.75 c <i>7.6</i>	2.70-2.65 m			
H-2'			1.31 t <i>7.6</i>	1.77-1.65 m			
H-3'				0.99 t <i>7.6</i>			
SMe						2.55 s	2.55 s

a. La multiplicidad de las señales se indica en negrita y las constantes de acoplamiento en cursiva (Hz).

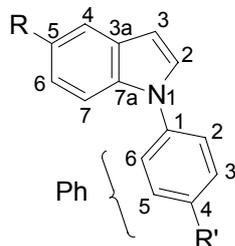
En la Tabla 4.38 se resumen y comparan los desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ^{13}C de la familia de compuestos de indoles descarboxilados. Al igual que para el estudio de los protones, primero se van a estudiar las señales correspondientes a los compuestos **OCL-1** a **OCL-6** y después se compararán con las del compuesto **OCL-7**.

La asignación de los átomos de carbono de esta familia se ha realizado mediante experimentos de tipo HMQC y HMBC, realizados sobre el compuesto **OCL-2**. Los datos obtenidos han sido extrapolados al resto de la serie.

Los aspectos más importantes de los datos espectroscópicos mostrados en la tabla son los siguientes:

- De los átomos de carbono que forman el anillo de indol, el carbono cuaternario C-7a muestra el mayor desplazamiento a campo bajo (δ 138.14-138.78). También aparecen a campo bajo el resto de carbonos cuaternarios C-5 y C-3a. En cuanto a los átomos de carbono terciarios que forman el anillo se encuentran a campo más alto que los átomos de carbono cuaternarios, con excepción del CH-2. Los desplazamientos correspondientes a los compuestos **OCL-1** a **OCL-6** son prácticamente similares.
- Los átomos de carbono cuaternarios y terciarios correspondientes al anillo de fenilo presentan unos desplazamientos variables en función del sustituyente. Para facilitar la elaboración de la tabla se han colocado en la parte de aromáticos pero no siguen una correlación en el desplazamiento como el resto de átomos de carbono. A partir de los experimentos de HMBC realizados sobre **OCL-2** se ha podido asignar los átomos de carbono cuaternarios y terciarios de dicho compuesto y éstos datos han sido extrapolados al resto de compuestos con sustituyentes similares (**OCL-2** a **OCL-4**).
- El resto de señales de los átomos de carbono no aromáticos aparecen a campo alto y en el orden relativo equivalente al del espectro de RMN- ^1H .
- En el compuesto **OCL-7** se observan variaciones sobre los carbonos C-5, CH-4 y CH-6. El carbono cuaternario C-5 presenta un desplazamiento a campo más bajo (δ 142.30 ppm), al contrario que los carbonos terciarios CH-4 y CH-6.

Tabla 4.38. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ^{13}C de la familia de compuestos de indoles descarboxilados **OCL-1** a **OCL-7**.



RMN- ^{13}C (Cl_3CD)	OCL-1	OCL-2	OCL-3	OCL-4	OCL-5	OCL-6	OCL-7
	R=SO ₂ Me						R=NO ₂
	R'=H	R'=Me	R'=Et	R'=Pr	R'=Cl	R'=SMe	R'=SMe
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
C-7a	138.79	138.40	138.36	138.33	138.14	138.56/ 138.30	138.86/ 138.82
C-5	132.38	132.30	132.21	132.19	132.70	132.47	142.30
CH-2	130.82	130.95	130.96	130.97	130.60	130.76	131.30
C-4 Ph	127.68*	137.75	144.03	142.49	137.31	138.56/ 138.30	138.86/ 138.82
C-1 Ph	138.21	136.29	136.42	136.42	133.42	135.80	135.66
CH-3,5Ph	129.99	130.52	129.34	129.91	130.20	127.45	127.75
CH-2,6Ph	124.79	124.74	124.79	124.66	126.00	125.25	125.22
C-3a	128.87	128.76	128.74	128.74	128.96	128.81	128.48
CH-4	122.06	122.02	122.02	122.01	122.16	122.07	118.36
CH-6	120.83	120.72	120.70	120.68	121.11	120.86	118.03
CH-7	111.28	111.29	111.34	111.35	111.09	111.20	110.48
CH-3	104.91	104.63	104.62	104.61	105.36	104.92	105.48
SO₂CH₃	45.27	45.32	45.30	45.30	45.25	45.26	
H-1'		21.20	28.56	37.65			
H-2'			15.61	24.59			
H-3'				13.90			
SMe						15.98	15.97

* Esta señal corresponde con CH-4 Ph

Los siete compuestos estudiados pertenecientes a esta familia, presentan una concordancia en el HRMS entre los valores calculados para las fórmulas empíricas (M + Na)⁺ y los correspondientes valores encontrados.

OCL-1: Calculado para C₁₅H₁₃NO₂SNa (M + Na)⁺ 294.056724; encontrado 294.056470 (desviación -0.9 ppm).

OCL-2: Calculado para C₁₆H₁₅NO₂SNa (M + Na)⁺ 308.072488; encontrado 308.072120 (desviación -1.2 ppm).

OCL-3: Calculado para C₁₇H₁₇NO₂SNa (M + Na)⁺ 322.087907; encontrado 322.087770 (desviación -0.4 ppm).

OCL-4: Calculado para C₁₈H₁₉NO₂SNa (M + Na)⁺ 336.103631; encontrado 336.103421 (desviación -0.6 ppm).

OCL-5: Calculado para C₁₅H₁₂ClNO₂SNa (M + Na)⁺ 328.017595; encontrado 328.017498 (desviación -0.3 ppm).

OCL-6: Calculado para C₁₆H₁₅NO₂S₂Na (M + Na)⁺ 340.044558; encontrado 340.044192 (desviación -1.1 ppm).

OCL-7: Calculado para C₁₅H₁₂N₂O₂SNa (M + Na)⁺ 307.063568; encontrado 307.063294 (desviación -1.0 ppm).

4.1.3.2. Análisis espectroscópico de la familia de amidas de indoles OCL-8 a OCL-22.

A. Subfamilia de N-amidas de indoles

Dentro de esta subfamilia se presentan los compuestos finales **OCL-8** a **OCL-19**.

Para facilitar el estudio de estos doce compuestos se han dividido en tres grupos:

1. Compuestos que presentan una sustitución *N*-butilamida y que varían en función del sustituyente en posición *para* del grupo fenilo **OCL-8** a **OCL-13**.
2. Compuestos que presentan un grupo metiltilio sustituido en *para* del fenilo y que varían en función del sustituyente de la amida **OCL-14** a **OCL-18** y **OCL-12**.

3. Compuesto que presenta la sustitución *N*-butilamida, el grupo metilico en *para* del fenilo y, en posición 3 del sistema heterocíclico, un átomo de bromo **OCL-19**.

Grupo 1: OCL-8 a OCL-13.

Los datos de desplazamiento químico (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de RMN- ^1H correspondientes a este grupo se resumen y comparan en la Tabla 4.39.

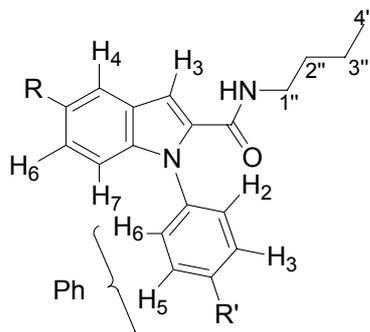
Los espectros analizados contienen tres zonas de resonancia de protones: a) a campo más bajo una zona aromática correspondiente al anillo de indol y al grupo fenilo, b) a campo intermedio la señal del átomo de hidrógeno de la amida y c) a campo mayor la zona no aromática correspondiente al metilo del grupo sulfona, al sustituyente en *para* del grupo fenilo y al sustituyente alquilo o cicloalquilo de la amida.

Los átomos de hidrógeno del anillo de indol H-4, H-6 y H-7 mantienen la multiplicidad descrita para la familia anterior y además los desplazamientos de H-4 y H-6 se mantienen prácticamente constantes.

La introducción de un grupo *N*-butilamida en posición 2 del anillo de indol afecta a los átomos de hidrógeno de la siguiente forma, en comparación con la familia anterior (Tabla 4.37):

- Los desplazamientos de las señales de los átomos de hidrógeno del anillo de indol no se ven muy afectadas por esta sustitución. Sólo se observan variaciones en los protones H-7 y H-3, con desplazamientos hacia campos más altos y más bajos, respectivamente, de 0.3 ppm.
- El átomo de hidrógeno H-3 aparece como un singlete.
- La señal del metilo del grupo sulfona no se ve afectada por esta sustitución.

Tabla 4.39. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (Hz) de RMN- ^1H del Grupo 1 de la subfamilia *N*-amidas de indoles **OCL-8** a **OCL-13**^a.



RMN- ^1H (Cl_3CD)	OCL-8	OCL-9	OCL-10	OCL-11	OCL-12	OCL-13
	R'=Me	R'=Cl	R'=3,5Cl	R'=OMe	R'=SMe	R'=SO ₂ Me
	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)					
H-4	8.27 d 1.7	8.27 s	8.24 d	8.29 d 1.8	8.30 d 1.6	8.32 d 1.7
H-6	7.71 dd 8.8 1.7	7.71 dd 8.8 1.6	7.74 dd 8.8 1.7	7.70 dd 8.8 1.8	7.72 dd 8.8 1.6	7.77 dd 8.8 1.7
H-7	7.23- 7.16 m	7.20 d 8.8	7.28-7.20 m	7.18 d	7.28-7.21 m	7.24 d 8.8
H-3		7.11 s	7.07 s		7.16 s	7.16 s
H-3,5 Ph	7.23- 7.16 m	7.49 d 8.6		7.26 d 8.8	7.38 d 8.6	8.12 d 8.6
H-2,6 Ph		7.32 d	7.28-7.20 m	7.03 d 8.8	7.28-7.21 m	7.56 d 8.6
N-H	6.23 ta	6.37 ta	6.53 ta	6.08 ta	6.20 ta	6.47 ta
H-1''	3.33- 3.26 m	3.37-3.30 m	3.39-3.33 m	3.34-3.27 m	3.37-3.30 m	3.41-3.34 m
SO ₂ CH ₃	3.06 s	3.07 s	3.07 s	3.07 s	3.08 s	3.09 s
H-2''	1.49- 1.39 m	1.57-1.47 m	1.62-1.51 m	1.49-1.40 m	1.52-1.44 m	1.64-1.54 m
H-3''	1.30- 1.18 m	1.39-1.26 m	1.43-1.30 m	1.32-1.17 m	1.36-1.24 m	1.45-1.23 m
H-4''	0.91 t 7.3	0.91 t 7.3	0.93 t 7.3	0.88 t 7.3	0.91 t 7.3	0.95 t 7.3

a. La multiplicidad de las señales se indica en **negrita** y las constantes de acoplamiento en *cursiva* (Hz).

Los átomos de hidrógeno del grupo fenilo aparecen como dobletes correspondientes a un sistema AB ($J = 8.6$ y 8.8 Hz). Los desplazamientos de estas señales varían en función de la naturaleza del sustituyente en *para*.

La señal del átomo de hidrógeno de la amida N-H aparece como un triplete ancho a un desplazamiento 6.08-6.47 ppm.

A campo más alto aparece la señal correspondiente al metilo del grupo sulfona, que tiene un compartamiento similar a la familia anterior, y las señales de los átomos de hidrógeno del grupo butilo aparecen con las multiplicidades esperadas.

Los átomos de hidrógeno que se ven afectados ligeramente por el sustituyente en *para* del grupo fenilo son H-4 y H-3 y, más notablemente, la señal del N-H y los protones del grupo butilo. En general, el sustituyente metilsulfona provoca un desplazamiento de todas las señales a campo más bajo.

En la tabla 4.40 se resumen y comparan los espectros de RMN- ^{13}C de los compuestos finales del Grupo 1, pertenecientes a la subfamilia de *N*-amidas de indoles.

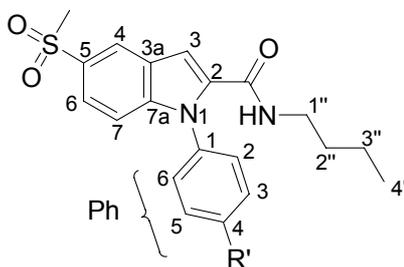
Los experimentos de tipo HMQC y HMBC sobre el compuesto **OCL-13** no han permitido la asignación de todos los átomos de carbono, ya que las señales de CH-4 y CH-6 se solapan. La asignación de estos carbonos se ha realizado por estudios de HMQC sobre el compuesto **OCL-18**, que será descrito en el siguiente grupo. Los datos obtenidos han sido extrapolados al resto de los compuestos.

Los aspectos más importantes de los datos espectroscópicos mostrados en la tabla son los siguientes:

- La primera señal que aparece a campo más bajo (δ 160 ppm) es un átomo de carbono cuaternario que corresponde con el carbonilo del grupo amida.

- La introducción del grupo *N*-butilamida en posición 2 del anillo de indol provoca variaciones en los desplazamientos de los átomos de carbono, tanto del anillo de indol como del grupo fenilo.
- Los átomos de carbono que forman el anillo indólico generalmente se ven afectados por una variación en el desplazamiento hacia campo más bajo, con la excepción de C-3a que lo hace hacia campo más alto. Las mayores diferencias se observan en C-7a y CH-3 que varían en 3 ppm. Además también se observan pequeñas variaciones en el desplazamiento de las señales en función del sustituyente en *para* del grupo fenilo.
- Los átomos de carbono del sistema bencénico presentan unos desplazamientos variables en función del sustituyente, como se comentó en la familia anterior. A partir de los experimentos de HMBC realizados en **OCL-13** se ha podido asignar los átomos de carbono cuaternarios y terciarios de dicho compuesto.
- El resto de señales de átomos de carbono no aromáticas aparecen a campo alto y no se ven afectadas ni por la influencia de la sustitución en 2, ni por la influencia de la sustitución en *para* del fenilo.

Tabla 4.40. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ^{13}C del Grupo 1 de la subfamilia *N*-amidas de indoles **OCL-8** a **OCL-13**.



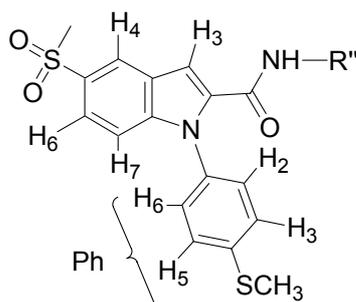
RMN- ^{13}C (Cl_3CD)	OCL-8	OCL-9	OCL-10	OCL-11	OCL-12	OCL-13
	R'=Me	R'=Cl	R'=3,5Cl	R'=OMe	R'=SMe	R'=SO₂Me
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
CO	160.70	160.59	160.37	160.66	160.64	160.50
C-7a	141.52	141.30	140.95	141.86	141.41	140.84
C-2	136.53	136.17/ 136.02	136.10	136.55	136.29	135.94
C-5	133.10	133.42	133.71	133.19	133.12	133.74
C-4 Ph	139.05	136.17/ 136.02	129.09*	159.93	140.03	140.24
C-1 Ph	134.73	134.36	139.40	129.86	134.03	142.50
CH-3,5Ph	130.36	129.80	135.65*	114.92	126.86	128.80
CH-2,6Ph	127.30	128.81	126.25	128.81	127.79	128.22
C-3a	126.01	126.09		125.90	125.96	126.38
CH-4	122.88	122.96	123.02	122.90	122.89	123.01
CH-6	122.32	122.66	122.94	122.38	122.39	
CH-7	112.24	112.06	111.87	112.25	112.14	111.83
CH-3	107.14	106.72	106.87	107.07	106.92	107.27
SO₂CH₃	45.20	45.17	45.19	45.19	45.17	45.13
CH₂-1''	39.50	39.61	39.68	39.50	39.53	39.66
CH₂-2''	31.49	31.58	31.62	31.52	31.50	31.54
CH₂-3''	20.07	20.14	20.18	20.07	20.09	20.14
CH₃-4''	13.77	13.78	13.82	13.75	13.75	13.79

*Las señales de estos carbonos corresponden a CH-4 Ph y a C-3,5 Ph.

Grupo 2: OCL-14 a OCL-18 y OCL-12.

Los datos de desplazamiento químico (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de RMN- ^1H correspondientes a este grupo se resumen y comparan en la tabla 4.41.

Tabla 4.41. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (Hz) de RMN- ^1H del Grupo 2 de la subfamilia *N*-amidas de indoles **OCL-14 a OCL-18 y OCL-12**^a.



RMN- ^1H (Cl_3CD)	OCL-14	OCL-15	OCL-12	OCL-16	OCL-17	OCL-18
	R''= <i>n</i> -Pr	R''= <i>i</i> -Bu	R''= <i>n</i> -Bu	R''= <i>n</i> -Pe	R''= <i>c</i> -Pe	R''= <i>c</i> -Hex
	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)					
H-4	8.32 d 1.7	8.29 d 1.8	8.30 d 1.6	8.30 d 1.7	8.25 d 1.6	8.28 d 1.6
H-6	7.73 dd 8.8 1.7	7.71 dd 8.8 1.8	7.72 dd 8.8 1.6	7.70 dd 8.8 1.7	7.68 dd 8.8 1.6	7.70 dd 8.8 1.6
H-3,5 Ph	7.37 d 8.6	7.37 d 8.6	7.38 d 8.6	7.36 d 8.6	7.37 d 8.5	7.37 d 8.5
H-2,6 Ph	7.27 d 8.6	7.26 d 8.6	7.28-7.21 m	7.25 d 8.6	7.24 d 8.5	7.25 d 8.5
H-7	7.23 d 8.8	7.21 d 8.8	7.28-7.21 m	7.21 d 8.8	7.19 d 8.8	7.21 d 8.8
H-3	7.15 s	7.16 s	7.16 s	7.14 s	7.14 s	7.14 s
N-H	6.09 ta	6.19 ta	6.20 ta	6.21 ta	6.15 ta 7.4	6.02 da 7.9
SO_2CH_3	3.07 s	3.07 s	3.08 s	3.07 s	3.06 s	3.07 s
SCH_3	2.54 s	2.54 s	2.55 s	2.53 s	2.53 s	2.54 s

a. La multiplicidad de las señales se indica en negrita y las constantes de acoplamiento en cursiva (Hz).

El estudio comparativo de las señales de RMN-¹H en este grupo es análogo al realizado para el grupo anterior.

La introducción de sustituyentes alquilo y cicloalquilo en el función amida no afecta a los desplazamientos de los átomos de hidrógeno del anillo de indol y del grupo fenilo (sustituido por un grupo metililo). Sólo se observa una pequeña variación en el hidrógeno N-H ya que está unido directamente a los distintos sustituyentes. Estas variaciones oscilan entre un desplazamiento de δ 6.02 ppm para el ciclohexilo **OCL-18** y δ 6.21 ppm para el *n*-pentilo **OCL-16**.

En la tabla 4.42 se resumen y comparan los espectros de RMN-¹³C de los compuestos finales del Grupo 2, pertenecientes a la subfamilia de *N*-amidas de indoles.

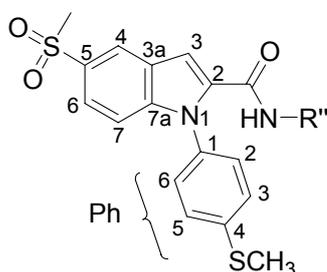
La asignación de los átomos de carbono de este grupo se ha realizado por experimentos de tipo HMQC y HMBC sobre el compuesto **OCL-18**. Los datos obtenidos han sido extrapolados al resto de los compuestos.

Los aspectos más importantes de los datos espectroscópicos mostrados en la tabla son los mismos que se han descrito para el grupo anterior.

Resulta interesante destacar que la introducción de sustituyentes alquilo y cicloalquilo en la función amida no afecta a los desplazamientos de los átomos de carbono del anillo de indol y del grupo fenilo (sustituido por un grupo metililo), al igual que ocurría en las señales de protones. Sólo se observa una variación significativa en el carbonilo (CO) del compuesto **OCL-18**.

Las señales de los átomos de carbono alquílicos y cicloalquílicos no se muestran en la tabla pero se detallan en la parte Experimental.

Tabla 4.42. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ^{13}C del Grupo 2 de *N*-amidas de indoles OCL-14 a OCL-18 y OCL-12.



RMN- ^{13}C (Cl_3CD)	OCL-14	OCL-15	OCL-12	OCL-16	OCL-17	OCL-18
	R''= <i>n</i> -Pr	R''= <i>i</i> Bu	R''= <i>n</i> -Bu	R''= <i>n</i> -Pe	R''= <i>c</i> -Pe	R''= <i>c</i> -Hex
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
CO	160.67	160.70	160.64	160.64	160.22	159.70
C-7a	141.56	141.55	141.41	141.52	141.42	141.48
C-4 Ph	140.16	140.22	140.03	140.14	140.18	140.15
C-2	136.26	136.41	136.29	136.40	136.46	135.50
C-1 Ph	134.07	134.09	134.03	134.12	134.11	134.16
C-5	133.32	133.37	133.12	133.33	133.25	133.33
CH-2,6 Ph	127.88	127.87	127.79	127.87	127.88	127.87
CH-3,5 Ph	126.96	127.08	126.86	127.00	127.07	127.07
C-3a	126.01	126.03	125.96	126.05	126.05	126.05
CH-4	123.00	122.94	122.89	122.93	122.90	122.90
CH-6	122.59	122.53	122.39	122.48	122.43	122.47
CH-7	112.27	112.10	112.14	112.19	112.12	112.15
CH-3	106.91	107.03	106.92	106.97	107.15	106.94
SO ₂ CH ₃	45.21	45.19	45.17	45.19	45.20	45.19
SCH ₃	15.61	15.61	15.53	15.60	15.63	15.67

Grupo 3: OCL-19.

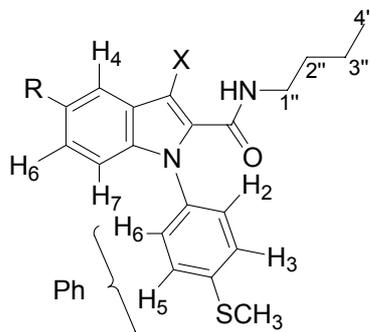
Las señales de RMN- ^1H y ^{13}C de este compuesto se va a comparar con el compuesto **OCL-12**, para estudiar la influencia del átomo de bromo en posición 3 del anillo de indol.

Los datos de desplazamiento químico (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de RMN- ^1H y ^{13}C correspondientes a ambos compuestos se resumen y comparan en la tabla 4.43.

Las señales de los átomos de hidrógeno del anillo de indol y del grupo fenilo no se ven afectadas por la sustitución en posición 3 de un átomo de bromo. Sólo se observa variación en el protón N-H de la amida, apareciendo a campo más bajo.

Las señales de los átomos de carbono del anillo indólico se ven afectadas por ésta sustitución. Los átomos de carbono que sufren variaciones entre 1 y 2 ppm son CO, C-7a y C-2. Los desplazamientos de estos carbonos aparecen a campos más altos. Los demás átomos de carbono sufren variaciones mínimas, a campos más bajos, con la excepción de CH-6.

Tabla 4.43. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (Hz) de RMN- ^1H y de RMN- ^{13}C de los compuestos **OCL-19** y **OCL-12**^a.



RMN- ^1H (Cl_3CD)	OCL-19	OCL-12	RMN- ^{13}C (Cl_3CD)	OCL-19	OCL-12
	X=Br	X=H		X=Br	X=H
	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)		δ (ppm)	δ (ppm)
H-4	8.26 d 1.8	8.30 d 1.6	CO	159.23	160.64
H-6	7.76 dd 8.8 1.8	7.72 dd 8.8 1.6	C-7a	140.28	141.41
H-3,5 Ph	7.35 d 8.6	7.38 d 8.6	C-4 Ph	140.04	140.03
H-2,6 Ph	7.25 d 8.6	7.28-7.21 m	C-2	134.19	136.29
H-7	7.23 d 8.8		C-1 Ph	134.00	134.03
H-3		7.16 s	C-5	133.69	133.12
N-H	6.56 ta	6.20 ta	CH-2,6Ph	127.62	127.79
H-1''	3.42-3.36 m	3.37-3.30 m	CH-3,5Ph	126.96	126.86
SO ₂ CH ₃	3.08 s	3.08 s	C-3a	126.31	125.96
H-2''	1.61-1.51 m	1.52-1.44 m	CH-4	123.50	122.89
H-3''	1.43-1.31 m	1.36-1.24 m	CH-6	121.86	122.39
H-4''	0.92 t 7.3	0.91 t 7.3	CH-7	112.54	112.14
			C-3/CH-3	94.68	106.92

a. La multiplicidad de las señales se indica en **negrita** y las constantes de acoplamiento en **cursiva** (Hz).

Los doce compuestos estudiados pertenecientes a esta subfamilia, presentan una concordancia en el HRMS entre los valores calculados para las fórmulas empíricas (M + Na)⁺ y los correspondientes valores encontrados.

OCL-8: Calculado para C₂₁H₂₅N₂O₃S (M + H)⁺ 385.158325; encontrado 385.158590 (desviación 0.7 ppm).

OCL-9: Calculado para C₂₀H₂₁ClN₂O₃SNa (M + Na)⁺ 427.085795; encontrado 427.085912 (desviación 0.3 ppm).

OCL-10: Calculado para C₂₀H₂₀Cl₂N₂O₃SNa (M + Na)⁺ 461.047034; encontrado 461.046940 (desviación -0.2 ppm).

OCL-11: Calculado para C₂₁H₂₄N₂O₄SNa (M + Na)⁺ 423.135592; encontrado 423.135449 (desviación -0.3 ppm).

OCL-12: Calculado para C₂₁H₂₅N₂O₃S₂ (M + H)⁺ 417.130662; encontrado 417.130662 (desviación 0.0 ppm).

OCL-13: Calculado para C₂₁H₂₄N₂O₅S₂Na (M + Na)⁺ 471.102464; encontrado 471.102435 (desviación -0.1 ppm).

OCL-14: Calculado para C₂₀H₂₂N₂O₃S₂Na (M + Na)⁺ 425.097069; encontrado 425.096956 (desviación -0.3 ppm).

OCL-15: Calculado para C₂₁H₂₄N₂O₃S₂Na (M + Na)⁺ 439.112564; encontrado 439.112606 (desviación 0.1 ppm).

OCL-16: Calculado para C₂₂H₂₆N₂O₃S₂Na (M + Na)⁺ 453.128603; encontrado 453.128256 (desviación -0.8 ppm).

OCL-17: Calculado para C₂₂H₂₄N₂O₃S₂Na (M + Na)⁺ 451.112329; encontrado 451.112606 (desviación 0.6 ppm).

OCL-18: Calculado para C₂₃H₂₆N₂O₃S₂Na (M + Na)⁺ 465.128691; encontrado 465.128256 (desviación -0.9 ppm).

OCL-19: Calculado para C₂₁H₂₃BrN₂O₃S₂Na (M + Na)⁺ 517.022874; encontrado 517.023117 (desviación 0.5 ppm).

B. Subfamilia de *N,N*-amidas de indoles.

A esta subfamilia pertenecen los compuestos **OCL-20** a **OCL-22**.

Los compuestos **OCL-20** y **OCL-21** presentan una sustitución *N*-alquilo-*N*-arilo mientras que el compuesto **OCL-22** presenta una sustitución *N,N*-alquilo.

Los datos de desplazamiento químico (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (*J*, Hz) de RMN-¹H correspondientes a este grupo se resumen y comparan en la tabla 4.44.

Los espectros analizados contienen dos zonas de resonancia de protones: a) una zona aromática correspondiente al anillo de indol y a los grupo fenilo del indol y de la amida y b) una zona no aromática correspondiente al metilo del grupo sulfona, al sustituyente en *para* del grupo fenilo y al sustituyente alquilo de la amida.

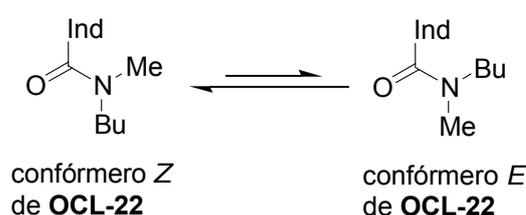
El comportamiento de las señales en cuanto a multiplicidad y a constantes de acoplamiento es similar a la descrita para la subfamilia anterior.

Las señales de los átomos de hidrógeno del anillo de indol y del grupo fenilo unido al sistema indólico varían en función de la sustitución *N,N*-dialquilo o *N*-alquilo-*N*-arilo. Cuando se introduce un grupo arilo (fenilo, **OCL-20** y **OCL-21**) en lugar de un alquilo **OCL-22**, se observa una variación en el desplazamiento de las señales hacia campos más altos. Si se compararan los compuestos **OCL-21** y **OCL-20** se observa que las señales de los átomos de hidrógeno del grupo butilo también se ven afectadas por esta sustitución y al contrario de lo que ocurre para el resto de protones se observa una variación en el desplazamiento hacia campos más bajos. Se observa que la influencia va siendo menor en los carbonos más lejanos CH-2'', CH-3'' y CH-4''.

Con los datos de desplazamiento de **OCL-22** y **OCL-12** (Grupo 1 y 2) se va a estudiar la influencia que tiene en los protones del anillo de indol y del grupo fenilo, la introducción de otro sustituyente alquilo (grupo metilo) en la función amida. Se observa que los protones H-4 y H-6 permanecen constantes mientras que H-3 sufre variaciones hacia campos más altos. El resto de señales aromáticas no pueden ser estudiadas debido a que están solapadas. Las señales de los átomos de hidrógeno del grupo butilo también

se ven afectadas por esta sustitución y tienen un comportamiento similar a H-3, con variaciones en el desplazamiento hacia campos más altos.

En el compuesto **OCL-22** se observa que tanto las señales de los dos átomos de hidrógeno de H-1'' del butilo como del metilo unido a la amida aparecen desdobladas. Además las señales del resto de átomos de hidrógeno del butilo aparecen como señales anchas, sobre todo las de H-2'' y H-3''. Esto es debido a que la rotación alrededor del enlace CO-N es tan lenta que se observan las señales correspondientes a ambos conforméromos.



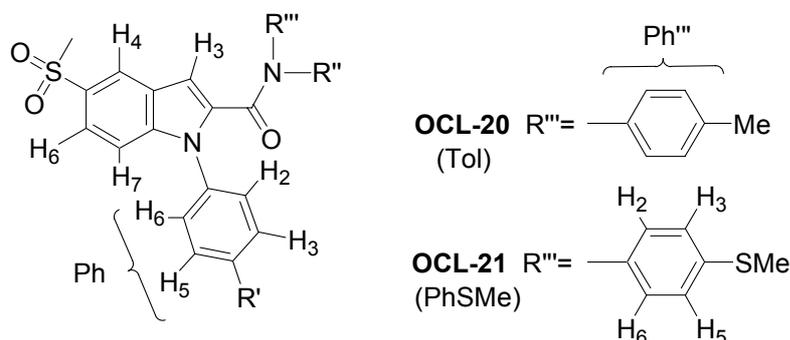
Según la literatura¹⁶ la señal del metilo unido a la amida que aparece a campo más bajo se corresponde con el conforméromo *E*. Observando las señales, la que aparece a campo más alto es mayor, de manera que se puede aproximar que el conforméromo más estable para **OCL-22** es *Z*.

Cuando se se calienta a 60 °C se fuerza el giro alrededor del enlace CO-N y se observa que las señales coalescen.

En el resto de los compuestos no se observa este efecto debido a que la sustitución de la amida con grupos voluminosos como el anillo de fenilo hace que la rotación alrededor del enlace CO-N no esté tan restringida como para observar los dos conforméromos.

¹⁶ Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. Tablas para la determinación estructural por métodos espectroscópicos. Ed. Springer, 3ª ed, **1998**.

Tabla 4.44. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (Hz) de RMN- ^1H de la familia de compuestos de *N,N*-amidas de indoles **OCL-20** a **OCL-22**^a.



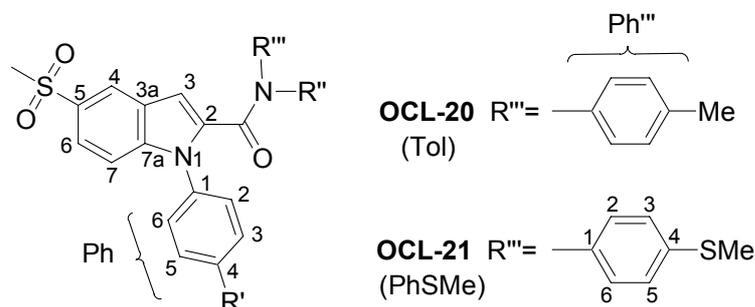
RMN- ^1H (Cl_3CD)	OCL-20	OCL-21	OCL-22	
	R'''=Tol, R''=Me, R'=Me	R'''=PhSMe, R''=n-Bu, R'=SMe	R'''=Me, R''=n-Bu, R'=SMe	
	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)	
H-4	8.15 d	8.16 d 1.7	8.31 d 1.7	
H-6	7.64 dd 8.8 1.8	7.65 dd 8.8 1.7	7.74 dd 8.8 1.7	
H-2,6 Ph	7.30 d 8.2	7.37 d 8.5	7.40-7.30 m	
H-3,5 Ph	7.12 d 8.2	7.14 d 8.5		
H-7	7.23 d 8.8	7.24 d 8.8		
H-2,6 Ph'''	7.00 d 8.2	7.04 d 8.5		
H-3,5 Ph'''	6.79 d 8.2	6.77 d 8.5		
H-3	6.54 s	6.59 s	6.86 s	
H-1''	3.31 s	3.71 t 7.6	3.38 ta	3.18 ta
SO_2CH_3	3.03 s	3.04 s	3.07 s	
H-2''		1.52-1.40 m	1.49-1.32 m	
H-3''		1.33-1.16 m	1.23-1.07 m	
H-4''		0.90-0.80 m	0.91-0.78 m	

a. La multiplicidad de las señales se indica en negrita y las constantes de acoplamiento en cursiva (Hz).

En la tabla 4.45 se comparan y resumen los espectros de RMN-¹³C de los compuestos finales de esta subfamilia de *N,N*-amidas de indoles.

La asignación de los átomos de carbono de este grupo se ha realizado en base a los resultados encontrados en los compuestos de la subfamilia anterior.

Tabla 4.45. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (Hz) de RMN-¹H de la familia de compuestos de *N,N*-amidas de indoles **OCL-20** a **OCL-22**.



RMN- ¹ H (Cl ₃ CD)	OCL-20	OCL-21	OCL-22
	R'''=Tol, R''=Me, R'=Me	R'''=PhSMe, R''= <i>n</i> -Bu, R'=SMe	R'''=Me, R''= <i>n</i> -Bu, R'=SMe
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
CO	162.42	162.02	
C-7a	140.82	139.45/ 139.40	140.62
C-2		136.69	
C-5	134.64	133.14	134.43/ 134.08
C-3a	126.34	126.52	
CH-4	122.66	122.72	123.31
CH-6	121.74	121.94	122.63
CH-7	111.84	111.73	112.48
CH-3			105.49
SO ₂ CH ₃	45.08	45.11	46.01

Los aspectos más importantes de los datos espectroscópicos mostrados en la tabla son los mismos descritos para la subfamilia anterior.

Habría que destacar que el desplazamiento del átomo de carbono del grupo carbonilo de esta subfamilia (*N,N*-amida) aparece ligeramente a campos más bajos (δ 162 ppm) en comparación con la subfamilia anterior (*N*-amida).

Los tres compuestos estudiados, presentan una concordancia en el HRMS entre los valores calculados para las fórmulas empíricas ($M + Na$)⁺ y los correspondientes valores encontrados.

OCL-20: Calculado para $C_{25}H_{24}N_2O_3SNa$ ($M + Na$)⁺ 455.140404; encontrado 455.140534 (desviación 0.3 ppm).

OCL-21: Calculado para $C_{28}H_{30}N_2O_3S_3Na$ ($M + Na$)⁺ 561.132262; encontrado 561.131628 (desviación -1.1 ppm).

OCL-22: Calculado para $C_{22}H_{26}N_2O_3S_2Na$ ($M + Na$)⁺ 453.129189; encontrado 453.128256 (desviación -2.1 ppm).

4.1.3.3. Análisis espectroscópico de la familia de tioamidas de indoles OCL-23.

En esta familia sólo existe un compuesto **OCL-23**.

Las señales de RMN-¹H y ¹³C de este compuesto se va a comparar con el compuesto **OCL-12** del Grupo 1 y 2 de la subfamilia de *N*-amidas de indoles.

Los datos de desplazamiento químico (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de RMN-¹H y RMN-¹³C correspondientes a estos compuestos se resumen y comparan en la tabla 4.46.

En general, las señales de los átomos de hidrógeno de la tioamida **OCL-23** se modifican ligeramente en comparación con la amida **OCL-12**.

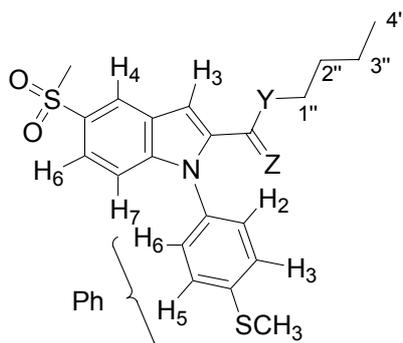
- En la zona aromática sólo se observa variaciones en cuanto a los desplazamientos, hacia campos más altos, en los protones del anillo de indol. Los protones del anillo de fenilo no se modifican.
- En la zona no aromática, el protón N-H sufre una variación importante de aprox. 1.5 ppm a campos más bajos. Este desapantallamiento del protón N-H confirma la mayor acidez de la función tioamida. Los átomos de hidrógeno del sustituyente butilo también se afectan ligeramente de la siguiente forma: H-1'' hacia campos más bajos y H-3'' y H-4'' hacia campos más altos.

Las señales de los todos los átomos de carbono de la tioamida **OCL-23** sufren variaciones en sus desplazamientos, a campo más bajo, en comparación con la amida **OCL-12**. Las variación más grandes se observa en el grupo tiocarbonilo que muestra un desplazamiento de 28 ppm superior al del grupo carbonilo. Otros carbonos que también varían significativamente son C-7a (2 ppm), C-2 (5 ppm) y CH-3 (2 ppm) del anillo de indol, C-4 Ph (2 ppm) del grupo fenilo y H-1'' (7 ppm), H-4''(3 ppm) del sustituyente butilo. Sólo se observa una mínima variación en el desplazamiento de las señales, a campo más alto, para los carbonos no aromáticos H-2'' del sustituyente butilo y el metilo del grupo metiltio unido en *para* en el sistema bencénico.

El compuesto estudiado presenta una concordancia en el HRMS entre los valores calculados para las fórmulas empíricas $(M + Na)^+$ y los correspondientes valores encontrados.

OCL-23: Calculado para $C_{21}H_{24}N_2O_2S_3Na$ $(M + Na)^+$ 455.090349; encontrado 455.089763 (desviación -1.3 ppm).

Tabla 4.46. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (Hz) de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de los compuestos de **OCL-12**, **OCL-23**^a.



RMN- ^1H (Cl_3CD)	OCL-12 Amida	OCL-23 Tioamida
	Z=O, Y=NH	Z=S, Y=NH
	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)
H-4	8.30 d 1.6	8.09 s
H-6	7.72 dd 8.8 1.6	7.61 d 8.8
H-7	7.28-7.21 m	7.21 d 8.8
H-3	7.16 s	7.12 s
H-3,5 Ph	7.38 d 8.6	7.36 d 8.6
H-2,6 Ph	7.28-7.21 m	7.28 d 8.6
N-H	6.20 ta	7.67 sa
H-1''	3.37-3.30 m	3.66-3.60 m
SO_2CH_3	3.08 s	3.01 s
H-2''	1.52-1.44 m	1.51-1.41 m
H-3''	1.36-1.24 m	1.26-1.13 m
H-4''	0.91 t 7.3	0.88 t 7.3

a. La multiplicidad de las señales se indica en **negrita** y las constantes de acoplamiento en *cursiva* (Hz).

RMN- ^{13}C (Cl_3CD)	OCL-12 Amida	OCL-23 Tioamida
	Z=O, Y=NH	Z=S, Y=NH
	δ (ppm)	δ (ppm)
CO/CS	160.64	188.30
C-7a	141.41	143.33
C-4 Ph	140.03	141.99
C-2	136.29	141.06
C-1 Ph	134.03	134.45
C-5	133.12	133.94
CH-2,6 Ph	127.79	128.51
CH-3,5 Ph	126.86	128.00
C-3a	125.96	127.17
CH-4	122.89	123.47
CH-6	122.39	123.11
CH-7	112.14	112.79
CH-3	106.92	108.99
H-1''	39.53	46.67
SO_2CH_3	45.17	46.06
H-2''	31.50	30.69
H-3''	20.09	20.94
SCH $_3$	15.53	14.55
H-4''	13.75	16.42

4.1.3.4. Análisis espectroscópico de la familia de nitrilos de indoles OCL-24 a OCL-30.

Los espectros de los compuestos **OCL-24** a **OCL-29** han sido realizados en CDCl_3 , mientras que **OCL-30** ha sido realizado en $\text{DMSO}-d_6$.

Los datos de desplazamiento químico (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de RMN- ^1H correspondientes a este grupo se resumen y comparan en la Tabla 4.47.

Los espectros analizados contienen dos zonas de resonancia de protones: a) una zona aromática correspondiente al anillo de indol y al grupo fenilo y b) una zona no aromática correspondiente al metilo del grupo sulfona y al sustituyente en *para* del grupo fenilo.

Los átomos de hidrógeno del anillo de indol H-4, H-6, H-7 H-3 mantienen la multiplicidad descrita en las demás familias.

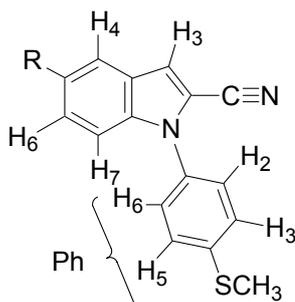
La introducción de un grupo nitrilo en posición 2 del anillo de indol afecta a los átomos de hidrógeno de la siguiente forma (en comparación con la familia de indoles descarboxilados Tabla 4.37):

- Los desplazamientos de las señales de los átomos de hidrógeno del anillo de indol generalmente varían hacia campos más bajos. Los protones H-4 y H-6 muestran una variación, de aproximadamente 0.1 ppm, mientras que H-3 es el más afectado por esta sustitución, con una variación de 0.6 ppm. Sólo se observa un variación del desplazamiento hacia campo más alto para el protón H-7.
- La constante de acoplamiento a corta distancia entre H-4 y H-6 aumenta ligeramente en 0.1 Hz.
- La señal del metilo del grupo sulfona no se ve afectada por esta sustitución.

Las señales de los protones aromáticos del grupo fenilo aparecen como sistemas AB como ocurría en la familia anterior. Los desplazamientos varían en función de la naturaleza del sustituyente en *para*.

La influencia del sustituyente en *para* del grupo fenilo en el resto de los átomos de hidrógeno es nula. Únicamente se ven afectados por el sustituyente metilsulfona que provoca una variación del desplazamiento de las señales hacia un campo más bajo.

Tabla 4.47. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (Hz) de RMN- ^1H de la familia de compuestos de nitrilos de indoles **OCL-24** a **OCL-30**^a.



RMN- ^1H (Cl_3CD)	OCL-24	OCL-25	OCL-26	OCL-27	OCL-28	OCL-29	OCL-30
	R'=Me	R'=Et	R'=Cl	R'=Br	R'=I	R'=SMe	R'=SO ₂ Me (DMSO- <i>d</i> ₆)
	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)						
H-4	8.39 d	8.40 d	8.41 d 1.8	8.41 d 1.8	8.41 d 1.7	8.39 d 1.7	8.46 d
H-6	7.86 dd 8.8 1.8	7.87 dd 8.8 1.8	7.89 dd 8.9 1.8	7.89 dd 8.9 1.8	7.89 dd 8.8 1.7	7.87 dd 8.8 1.7	7.92 dd 8.9 1.8
H-3	7.46-7.32 m	7.47-7.38 m	7.49 s	7.49 s	7.49 s	7.47 s	8.01-7.97 m
H-7			7.46-7.40 m	7.43 d 8.9	7.44 d 8.8	7.44 d 8.8	7.62 d 8.9
H-3,5 Ph			7.60 d 8.7	7.77 d 8.7	7.96 d 8.7	7.45 d 8.7	8.23 d 8.5
H-2,6 Ph			7.46-7.40 m	7.37 d 8.7	7.24 d 8.7	7.38 d 8.7	8.01-7.97 m
SO ₂ CH ₃	3.08 s	3.09 s	3.09 s	3.09 s	3.09 s	3.08 s	3.22 s

a. La multiplicidad de las señales se indica en negrita y las constantes de acoplamiento en cursiva (Hz).

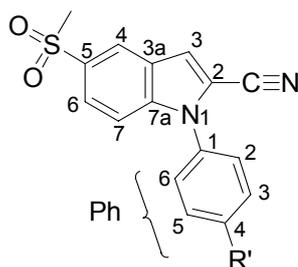
En la tabla 4.48 se resumen y comparan los espectros de RMN-¹³C de los compuestos finales pertenecientes a la familia de nitrilos de indoles.

La asignación de los átomos de carbono de esta familia se ha realizado por experimentos de tipo HMQC y HMBC sobre el compuesto **OCL-27**. Los datos obtenidos han sido extrapolados al resto de los compuestos.

Los aspectos más importantes de los datos espectroscópicos mostrados en la tabla son los siguientes:

- La introducción del grupo nitrilo en posición 2 del anillo de indol provoca variaciones en los desplazamientos de los átomos de carbono (en comparación con la familia de indoles descarboxilados Tabla 4.38) tanto del anillo de indol como del grupo fenilo.
- Los átomos de carbono que forman el anillo indólico generalmente se ven afectados por una variación en el desplazamiento hacia campo más bajo, con la excepción de C-3a que lo hace hacia campo más alto. Las mayores diferencias se observan en CH-3 que varía en 10 ppm, CH-6 en 2.5 ppm y los demás átomos de carbono entre 1 y 1.5 ppm.
- La señal del átomo de carbono del carbonitrilo aparece a un desplazamiento de entre 113-114 ppm.
- Se observan pequeñas variaciones en el desplazamiento de las señales de los átomos de carbono por influencia del sustituyente en *para* del grupo fenilo. La variación más notable es la del sustituyente yodo con desplazamientos hacia campos más bajos.
- El resto de señales de átomos de carbono no aromáticas aparecen a campo alto y se ven afectadas ligeramente por la influencia de la sustitución en 2 hacia desplazamientos más altos.

Tabla 4.48. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ^{13}C de la familia de compuestos de nitrilos de indoles **OCL-24** a **OCL-30**.



RMN- ^{13}C (Cl_3CD)	OCL-24	OCL-25	OCL-26	OCL-27	OCL-28	OCL-29	OCL-30
	R'=Me	R'=Et	R'=Cl	R'=Br	R'=I	R'=SMe	R'=SO ₂ Me (DMSO- <i>d</i> ₆)
	δ (ppm)						
C-7a	140.18	140.12	139.99	139.89	140.68	140.12	139.72
C-5	134.63	134.46	135.02	135.05	135.85/ 135.81	134.70	135.68
C-3a	125.83	125.77	125.97	125.96	126.86	125.86	126.15
C-4 Ph	140.18	146.20	135.96	123.92	96.28	141.56	141.89
C-1 Ph	134.63	132.84	133.79	134.29	135.85/ 135.81	131.90	135.68
CH-3,5 Ph	130.85	129.66	130.63	133.61	140.48	127.08	129.56
CH-2,6 Ph	126.57	126.59	128.10	128.31	129.31	127.37	128.30
CH-6	124.24	124.21	124.68	124.68	125.58	124.41	125.26
CH-4	123.62	123.65	123.80	123.78	124.71	123.72	123.77
CH-3	115.46	115.54	116.12	116.13	117.12	115.71	118.15
CN	113.69	113.59	113.41	113.32	114.10	113.56	113.10
CH-7	112.41	112.58	112.26	112.23	113.18	112.54	112.91
C-2	112.41	112.50	112.18	112.13	113.09	112.38	112.70
SO₂CH₃	45.07	45.08	45.05	45.05	45.95	45.08	44.57

Los siete compuestos estudiados presentan una concordancia en el HRMS entre los valores calculados para las fórmulas empíricas (M + Na)⁺ y los correspondientes valores encontrados.

OCL-24: Calculado para C₁₇H₁₄N₂O₂SNa (M + Na)⁺ 333.067054; encontrado 333.067369 (desviación 0.9 ppm).

OCL-25: Calculado para C₁₈H₁₆N₂O₂SNa (M + Na)⁺ 347.077134; encontrado 347.077432 (desviación 0.8 ppm).

OCL-26: Calculado para C₁₆H₁₂ClN₂O₂S (M + H)⁺ 331.030967; encontrado 331.030802 (desviación -0.5 ppm).

OCL-27: Calculado para C₁₆H₁₃BrN₂O₂SNa (M + Na)⁺ 398.977391; encontrado 398.977880 (desviación 1.2 ppm).

OCL-28: Calculado para C₁₆H₁₁IN₂O₂SNa (M + Na)⁺ 444.948480; encontrado 444.948371 (desviación -0.2 ppm).

OCL-29: Calculado para C₁₇H₁₄N₂O₂S₂Na (M + Na)⁺ 365.039705; encontrado 365.039441 (desviación -0.7 ppm).

OCL-30: Calculado para C₁₇H₁₄N₂O₄S₂Na (M + Na)⁺ 397.028954; encontrado 397.029270 (desviación 0.8 ppm).

4.1.3.5. Análisis espectroscópico de la familia de ésteres de indoles OCL-32 a OCL-40.

A. Subfamilia de ésteres metílicos.

A esta subfamilia pertenecen los compuestos **OCL-32** a **OCL-36**.

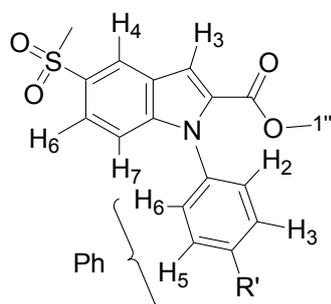
Los datos de desplazamiento químico (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de RMN-¹H correspondientes a esta subfamilia se resumen y comparan en la tabla 4.49.

Los espectros analizados contienen dos zonas de resonancia de protones: a) una zona aromática correspondiente al anillo de indol y a los grupo fenilo del indol y b) una

zona no aromática correspondiente al metilo del grupo sulfona, al sustituyente en *para* del grupo fenilo y al resto de metilo unido a la función éster.

Los átomos de hidrógeno del anillo de indol H-4, H-6, H-7 y H-3 mantienen la multiplicidad descrita en las familias precedentes.

Tabla 4.49. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (Hz) de RMN-¹H de la familia de compuestos de ésteres metílicos de indoles **OCL-32** a **OCL-36**^a.



RMN- ¹ H (Cl ₃ CD)	OCL-32	OCL-33	OCL-34	OCL-35	OCL-36
	R'=Me	R'=Cl	R'=3,5Cl	R'=SMe	R'=SO ₂ Me
	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)				
H-4	8.39 d 1.8	8.40 s	8.40 s	8.39 d 1.7	8.41... d 1.7
H-6	7.76 dd 8.9...1.8	7.79 dd 8.8 1.5	7.83 dd 8.8 1.6	7.77 dd 8.8 1.7	7.80 dd 8.9 1.7
H-3	7.53 s	7.55 s	7.65 s	7.53 s	7.59 s
H-7	7.22-7.18 m	7.19 d 8.8	7.26-7.21 m	7.25-7.20 m	7.21 d 8.9
H-2,6 Ph	7.34 d 8.6	7.27 d 8.7			7.55 d 8.5
H-3,5 Ph	7.22-7.18 m	7.52 d 8.7		7.38 d 8.6	8.13 d 8.5
CH₃-1''	3.80 s	3.80 s	3.84 s	3.81 s	3.81 s
SO₂CH₃	3.08 s	3.08 s	3.08 s	3.08 s	3.07 s

a. La multiplicidad de las señales se indica en negrita y las constantes de acoplamiento en cursiva (Hz).

La introducción de un grupo éster metílico en posición 2 del anillo de indol afecta a los átomos de hidrógeno (en comparación con la familia de indoles descarboxilados Tabla 4.37) de igual forma que lo hacía el grupo nitrilo. La única diferencia observada es que las variaciones en los desplazamientos de las señales correspondientes a los protones H-4 y H-6 son menores, mientras que para el protón H-3 esta variación es superior (0.7 ppm)

Las señales de los protones aromáticos del grupo fenilo aparecen como sistemas AB como ocurría en la familia anterior. Los desplazamientos varían en función del sustituyente en *para*.

La influencia del sustituyente en *para* del grupo fenilo en el resto de los átomos de hidrógeno es mínima.

La señal de los átomos de hidrógeno correspondiente al metilo unido a la función éster aparece a campo más bajo (δ 3.8 ppm) que la señal del metilo del grupo sulfona unido al indol (δ 3.1 ppm) y aparecen como singletes.

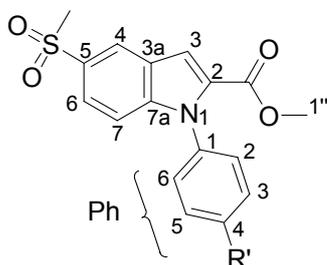
En la tabla 4.50 se resumen y comparan los espectros de RMN-¹³C de los compuestos finales de la subfamilia de ésteres metílicos de indoles.

Los experimentos de tipo HMQC y HMBC sobre el compuesto **OCL-35** han permitido la asignación de todos los átomos de carbono. Los datos obtenidos han sido extrapolados al resto de los compuestos.

Los aspectos más importantes de los datos espectroscópicos mostrados en la tabla son los siguientes:

- La primera señal que aparece a campo bajo (δ 161 ppm) es un átomo de carbono cuaternario que corresponde con el carbonilo del grupo éster.
- La introducción del grupo éster metílico en posición 2 del anillo de indol provoca variaciones en los desplazamientos de los átomos de carbono (en comparación con la familia de indoles descarboxilados, Tabla 4.38) tanto del anillo de indol como del grupo fenilo.

Tabla 4.50. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ^{13}C de la familia de compuestos de ésteres metílicos de indoles **OCL-32** a **OCL-36**.



RMN- ^{13}C (Cl_3CD)	OCL-32	OCL-33	OCL-34	OCL-35	OCL-36
	R'=Me	R'=Cl	R'=3,5Cl	R'=SMe	R'=SO ₂ Me
	δ (ppm)				
CO	161.05	160.96	160.71	161.01	160.85
C-7a	142.45	142.26	142.03	142.44	142.34
C-5	133.47	133.88	134.28	133.71	134.53
C-2	131.34	131.20	131.08	131.33	131.10
C-3a	125.57	125.74	125.86	125.66	126.09
CH-4	123.76	123.90	124.05	123.79	124.03
CH-6	123.25	123.66	123.98	123.42	123.46
CH-7	112.73	112.64	113.04	112.64	112.21
CH-3	112.10	112.45	112.32	112.33	112.33
CH ₃ -1''	52.08	52.20	52.34	52.11	52.27
SO ₂ CH ₃	45.13	45.11	45.10	45.12	45.03

- Los átomos de carbono que forman el anillo de indol generalmente se ven afectados por una variación en el desplazamiento hacia campo más bajo, con la excepción de C-3a que lo hace hacia campo más alto. Las mayores diferencias se observan en CH-3 que varía en 8 ppm, C-7a en 4 ppm. El resto de átomos tienen un comportamiento similar a la familia anterior.

- Los desplazamiento de las señales de los átomos de carbono por influencia del sustituyente en *para* del grupo fenilo no se ven modificados.
- El resto de señales de átomos de carbono no aromáticas aparecen a campo alto y se ven afectadas ligeramente por la influencia de la sustitución en 2 con valores de desplazamientos hacia campos más altos y en el mismo orden descrito para las señales de RMN-¹H.

B. Subfamilia de ésteres etílicos.

A esta subfamilia pertenecen los compuestos **OCL-37** a **OCL-39**.

Los datos de desplazamiento químico (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de RMN-¹H correspondientes a esta subfamilia se resumen y comparan en la tabla 4.51.

Todos estos compuestos tienen en posición 5 del anillo de indol un grupo nitro a diferencia de la otra subfamilia que presentaba un grupo metilsulfona.

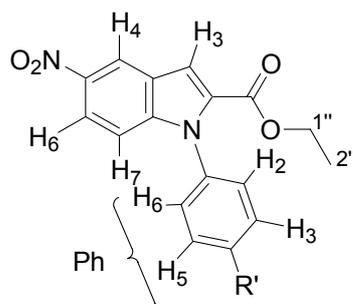
Las diferencias encontradas cuando se comparan las señales de los átomos de hidrógeno de esta subfamilia con respecto al grupo anterior (Tabla 4.49) son las siguientes:

- Los protones H-4 y H-6 se encuentran más desapantallados, al contrario que H-7 que aparece a campo más alto.
- Las constantes de acoplamiento de H-6 con H-4 a larga distancia ($J = 2.2$) y con H-7 a corta distancia ($J = 9.1$) son mayores.
- El resto de las señales tanto del anillo de indol como del grupo fenilo permanecen constantes.

Las pequeñas variaciones en las señales de los átomos de hidrógeno de esta subfamilia son debidos a la sustitución en *para* del grupo fenilo por sustituyentes de

distinta naturaleza. Este fenómeno se ha observado en todas las series de compuestos estudiadas hasta ahora.

Tabla 4.51. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (Hz) de RMN- ^1H de la familia de compuestos de ésteres etílicos de indoles **OCL-37** a **OCL-39**^a.



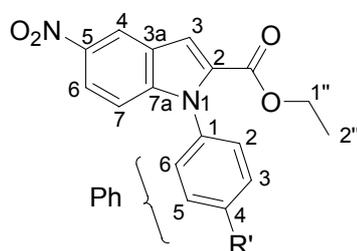
RMN- ^1H (Cl_3CD)	OCL-37	OCL-38	OCL-39
	R'=Cl	R'=SMe	R'=NO₂
	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)
H-4	8.69 d 2.2	8.69 d 2.2	8.72 d 2.2
H-6	8.15 dd 9.2 2.2	8.13 dd 9.3 2.2	8.18 dd 9.3 2.2
H-3	7.59 s	7.57 s	7.65 s
H-7	7.11 d 9.2	7.12 d 9.3	7.14 d 9.3
H-3,5 Ph	7.53 d 8.6	7.39 d 8.5	8.43 d 8.9
H-2,6 Ph	7.28 d 8.6	7.24 d 8.5	7.55 d 8.9
H-1''	4.26 c 7.1	4.25 c 7.1	4.28 c 7.1
H-2''	1.37 t 7.1	1.26 t 7.1	1.30 t 7.1

a. La multiplicidad de las señales se indica en negrita y las constantes de acoplamiento en cursiva (Hz).

En la tabla 4.52 se resumen y comparan los espectros de RMN-¹³C de los compuestos finales de la subfamilia de ésteres metílicos de indoles.

Los experimentos de tipo HMQC y HMBC sobre el compuesto **OCL-37** han permitido la asignación de todos los átomos de carbono. Los datos obtenidos han sido extrapolados al resto de los compuestos.

Tabla 4.52. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN-¹³C de la familia de compuestos de ésteres etílicos de indoles **OCL-38** a **OCL-39**.



RMN- ¹³ C (Cl ₃ CD)	OCL-37	OCL-38	OCL-39
	R'=Cl	R'=SMe	R'=NO ₂
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
CO	160.36	160.43	160.23
C-5	143.16	143.02	143.47
C-7a	142.68	142.83	142.21
C-2	132.31	132.40	132.09
C-3a	125.40	125.27	124.84
CH-6	120.68	120.45	121.15
CH-4	119.85	119.79	119.99
CH-3	113.20	112.89	114.04
CH-7	111.73	111.90	111.40
CH ₂ -1''	61.63	61.37	61.24
CH ₃ -2''	14.17	14.16	14.16

Las diferencias encontradas cuando se comparan las señales de los átomos de carbono del anillo de indol de esta subfamilia con la subfamilia anterior (Tabla 4.50) son las siguientes:

- El carbono cuaternario C-5 aparece a campo más bajo con una variación de aprox. 10 ppm. Los carbonos terciarios CH-4, CH-6 aparecen a campos más altos pero las variaciones son más pequeñas aproximadamente 3 ppm.
- El resto de señales permanecen prácticamente constantes.

Las señales de los átomos de carbono que se presentan en la tabla presentan unas pequeñas variaciones debidas a la influencia de los sustituyentes en *para* del fenilo.

C. Subfamilia de ésteres butílicos.

A esta familia sólo pertenece un compuesto **OCL-40**.

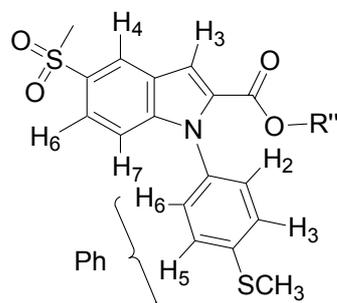
Las señales de RMN-¹H y ¹³C de este compuesto se va a comparar con el compuesto **OCL-35** de la subfamilia de ésteres metílicos, para estudiar la influencia del alargamiento de la cadena sobre el resto de los átomos de hidrógeno y de carbono.

Los datos de desplazamiento químico (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de RMN-¹H y RMN-¹³C correspondientes a estos compuestos se resumen y comparan en la tabla 4.53.

Las señales de los átomos de hidrógeno del anillo de indol y del grupo fenilo no se ven afectadas por este alargamiento de la cadena. Los valores de las señales de desplazamiento, así como la multiplicidad y las constantes de acoplamiento, son iguales.

Las señales de los átomos de carbono tampoco se ven afectadas. Únicamente se observa una mínima variación en el carbono C-2 de 0.6 ppm. Este carbono aparece a campos más altos en el **OCL-40** que presenta cadena más larga (*n*-butilo).

Tabla 4.53. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (Hz) de RMN- ^1H y de RMN- ^{13}C de los compuestos **OCL-40** y **OCL-35** de la familia de ésteres de indoles^a.



RMN- ^1H (Cl_3CD)	OCL-40	OCL-35	RMN- ^{13}C (Cl_3CD)	OCL-40	OCL-35
	R''= <i>n</i> -Bu	R''=Me		R''= <i>n</i> -Bu	R''=Me
	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)		δ (ppm)	δ (ppm)
H-4	8.39 d 1.7	8.39 d 1.7	CO	161.01	160.70
H-6	7.76 dd 8.8 1.7	7.77 dd 8.8 1.7	C-7a	142.44	142.41
H-3	7.54 s	7.53 s	C-5	133.71	133.74
H-3,5 Ph	7.38 d 8.6	7.38 d 8.6	C-2	131.33	131.93
H-2,6 Ph	7.23 d 8.6	7.25-7.20 m	C-3a	125.66	125.68
H-7	7.20 d 8.8		CH-4	123.79	123.69
SO₂CH₃	3.08 s	3.08 s	CH-6	123.42	123.32
			CH-7	112.64	112.60
			CH-3	112.63	112.32

a. La multiplicidad de las señales se indica en negrita y las constantes de acoplamiento en cursiva (Hz).

Los nueve compuestos estudiados pertenecientes a esta familia, presentan una concordancia en el HRMS entre los valores calculados para las fórmulas empíricas (M + Na)⁺ y los correspondientes valores encontrados.

OCL-32: Calculado para C₁₈H₁₇NO₄SNa (M + Na)⁺ 366.077794; encontrado 366.077600 (desviación -0.5 ppm).

OCL-33: Calculado para C₁₇H₁₄ClNO₄SNa (M + Na)⁺ 386.022247; encontrado 386.022977 (desviación 1.9 ppm).

OCL-34: Calculado para C₁₇H₁₃Cl₂NO₄SNa (M + Na)⁺ 419.983987; encontrado 419.984005 (desviación 0.0 ppm).

OCL-35: Calculado para C₁₈H₁₇NO₄S₂Na (M + Na)⁺ 398.049530; encontrado 398.049672 (desviación 0.4 ppm).

OCL-36: Calculado para C₁₈H₁₇NO₆S₂Na (M + Na)⁺ 430.039741; encontrado 430.039501 (desviación -0.6 ppm).

OCL-37: Calculado para C₁₇H₁₃ClN₂O₄Na (M + Na)⁺ 367.046741; encontrado 367.046155 (desviación -1.6 ppm).

OCL-38: Calculado para C₁₈H₁₆N₂O₄SNa (M + Na)⁺ 379.072289; encontrado 379.072849 (desviación 1.5 ppm).

OCL-39: Calculado para C₁₇H₁₃N₃O₆Na (M + Na)⁺ 378.070241; encontrado 378.070205 (desviación -0.1 ppm).

OCL-40: Calculado para C₂₁H₂₃NO₄S₂Na (M + Na)⁺ 440.097104; encontrado 440.096622 (desviación -1.1 ppm).

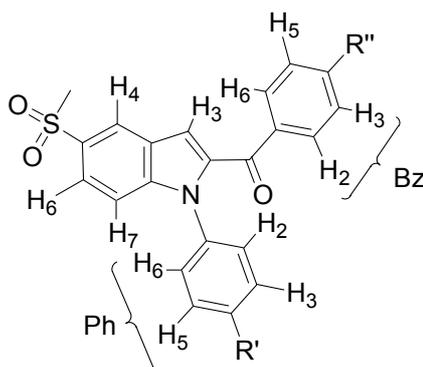
4.1.3.6. Análisis espectroscópico de la familia de benzilindoles OCL-41 a OCL-44.

Los datos de desplazamiento químico (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de RMN-¹H correspondientes a este grupo se resumen y comparan en la Tabla 4.54.

Los espectros analizados contienen dos zonas de resonancia de protones: a) una zona aromática correspondiente al anillo de indol, al grupo fenilo y al grupo benzoilo y b)

una zona no aromática correspondiente al metilo del grupo sulfona y al sustituyente en *para* del grupo fenilo, sólo en el caso de **OCL-42**.

Tabla 4.54. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (Hz) de RMN-¹H de la familia de compuestos de benzilindoles **OCL-41** a **OCL-44**^a.



RMN- ¹ H (Cl ₃ CD)	OCL-41	OCL-42	OCL-43	OCL-44
	R''=Cl, R'=Cl	R''=Cl, R'=SMe	R''=Cl, R'=CF ₃	R''=F, R'=Cl
	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)
H-4	8.42 d <i>1.8</i>	8.41 d <i>1.8</i>	8.44 d <i>1.8</i>	8.42 d <i>1.8</i>
H-2,6 Bz	7.89 d <i>8.5</i>	7.89 d <i>8.5</i>	7.93-7.84 m	7.98 dd <i>8.8 5.4</i>
H-6	7.85 dd <i>8.9 1.8</i>	7.83 dd <i>8.9 1.8</i>		7.86 dd <i>8.8 1.8</i>
H-3,5 Bz	7.53-7.48 m	7.49 d <i>8.5</i>	7.81 d <i>8.4</i>	7.20 t
H-3,5 Ph		7.39-7.33 m	7.54-7.46 m	7.50 d <i>8.6</i>
H-7	7.37 d <i>8.9</i>		7.28-7.23 m	7.36 d <i>8.9</i>
H-3	7.31-7.26 m	7.32 s		
H-2,6 Ph		7.54-7.46 m		
SO ₂ CH ₃	3.09 s	3.09 s	3.10 s	3.09 s

a. La multiplicidad de las señales se indica en negrita y las constantes de acoplamiento en cursiva (Hz).

Los átomos de hidrógeno del sistema indólico H-4, H-6 y H-7 y H-3 mantienen la multiplicidad descrita en las demás familias de doblete, doble doblete, doblete y singlete respectivamente.

La introducción de un grupo benzoilo en posición 2 del anillo de indol afecta a los átomos de hidrógeno de la siguiente forma (en comparación con la familia de indoles descarboxilados Tabla 4.37):

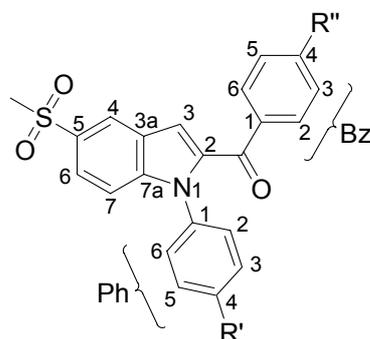
- Los desplazamientos de las señales de los átomos de hidrógeno del anillo de indol generalmente varían hacia campos más bajos. Los protones H-4 y H-6 muestran una variaciones de, aproximadamente, 0.1 ppm mientras que H-3 es el más afectado por esta sustitución, con una variación de 0.6 ppm. Las señales de H-3 están solapadas en casi todos los compuestos con las señales de H-2,6 Ph del grupo fenilo. Sólo se observa un variación del desplazamiento, hacia campo más alto, para el protón H-7 de 0.2 ppm.
- La constante de acoplamiento a corta distancia entre H-4 y H-6 aumenta ligeramente en 0.1 Hz.
- La señal del metilo del grupo sulfona no se ve afectada por esta sustitución.

Las señales de los protones aromáticos del grupo benzoilo aparecen a campos más bajo que las del grupo fenilo. No se observa ninguna diferencia en los desplazamientos cuando el sustituyente en *para* del benzoilo es fluor o cloro. La influencia del sustituyente en *para* del grupo fenilo en el resto de los átomos de hidrógeno es nula.

En la tabla 4.55 se resumen y comparan los espectros de RMN-¹³C de los compuestos finales pertenecientes a la familia de benzoilindoles.

La asignación de los átomos de carbono de esta familia se ha realizado por experimentos de tipo HMQC y HMBC sobre el compuesto **OCL-42**. Los datos obtenidos han sido extrapolados al resto de los compuestos.

Tabla 4.55. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ^{13}C de la familia de compuestos de benzilindoles **OCL-41** a **OCL-44**.



RMN- ^{13}C (Cl_3CD)	OCL-41	OCL-42	OCL-43	OCL-44
	R''=Cl, R'=Cl	R''=Cl, R'=SMe	R''=Cl, R'=CF ₃	R''=F, R'=Cl
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
CO	185.35	185.46	185.25	185.25
C-7a	142.34	142.44	142.13	142.22
C-5	137.54	137.64	137.46	137.67
C-2	134.76	134.26	134.55	134.24
C-3a	125.86	125.75	126.03	125.86
CH-4	124.41	124.18	124.65	124.28
CH-6	124.29	124.13	124.40	124.22
CH-3	115.28	114.89	115.80	115.03
CH-7	112.47	112.65	112.35	112.42
SO ₂ CH ₃	45.11	45.11	45.08	45.10

Los aspectos más importantes de los datos espectroscópicos mostrados en la tabla son los siguientes:

- La primera señal que aparece a campo bajo (δ 185 ppm) es un átomo de carbono cuaternario que corresponde al carbonilo.

- La introducción del grupo benzoilo en posición 2 del anillo de indol provoca variaciones en los desplazamientos de los átomos de carbono (en comparación con la familia de indoles descarboxilados Tabla 4.38) tanto del anillo de indol como en el grupo fenilo.
- Los átomos de carbono que forman el sistema indólico generalmente se ven afectados por una variación en el desplazamiento hacia campo más bajo, con la excepción de C-3a que lo hace hacia campo más alto. Las mayores diferencias se observan en CH-3 que varía en 10 ppm y C-7a, C-5, C-2 y CH-6 que varían entre 4 y 5 ppm.
- No se observan variaciones en el desplazamiento de las señales para los átomos de carbono debido a la influencia del sustituyente en *para* del grupo fenilo, ni del grupo benzoilo.
- La señal del metilo del grupo sulfona se ve afectado ligeramente por la influencia de la sustitución en 2, hacia desplazamientos más altos.

Los cuatro compuestos estudiados pertenecientes a esta familia, presentan concordancia en el HRMS entre los valores calculados para las fórmulas empíricas (M + Na)⁺ y los correspondientes valores encontrados.

OCL-41: Calculado para C₂₂H₁₅Cl₂NO₃SNa (M + Na)⁺ 466.004281; encontrado 466.004740 (desviación 1.0 ppm).

OCL-42: Calculado para C₂₃H₁₈ClNO₃S₂Na (M + Na)⁺ 478.031844; encontrado 478.031435 (desviación -0.9 ppm).

OCL-43: Calculado para C₂₃H₁₆ClF₃NO₃S (M + H)⁺ 478.048965; encontrado 478.049153 (desviación 0.4 ppm).

OCL-44: Calculado para C₂₂H₁₆ClFNO₃S (M + H)⁺ 428.052644; encontrado 428.052346 (desviación -0.7 ppm).

4.1.3.7. Análisis espectroscópico de la familia de α -hidroxi bencilindoles OCL-45 a OCL-46.

Los datos de desplazamiento químico (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C correspondientes a esta familia se resumen y comparan en la Tabla 4.56.

Los espectros de RMN- ^1H se han realizado en el disolvente DMSO- d_6 a 60 °C porque en Cl_3CD y DMSO- d_6 a temperatura ambiente aparecían como señales anchas correspondientes a los protones del anillo, que desaparecían al calentar.

Los espectros analizados contienen tres zonas de resonancia de protones: a) a campo bajo una zona aromática correspondiente al anillo de indol, al grupo fenilo y al grupo bencilo, b) campo intermedio correspondiente al CH_α bencílico y al grupo OH y c) una zona no aromática correspondiente al metilo del grupo sulfona y al sustituyente metililo en *para* del grupo fenilo sólo en el caso de **OCL-46**.

Los átomos de hidrógeno del anillo de indol H-4, H-6 y H-7 y H-3 mantienen la multiplicidad descrita en las demás familias de doblete, doble doblete, doblete y singlete, respectivamente.

La introducción de un grupo benzoilo en posición 2 del anillo de indol afecta a los átomos de hidrógeno del resto de la molécula produciendo un desplazamiento en las señales hacia campos más altos de entre 0.1 ppm en H-4 y 0.5 ppm en H-7.

Las señales de los hidrógenos del grupo fenilo aparecen a campo más bajo que las de los protones del grupo bencilo. La asignación de los protones del anillo de fenilo se hace por comparación con las señales de otros compuestos que presentan los mismos sustituyentes.

A campo intermedio aparecen las señales de los átomos de hidrógeno OH y CH_α que se muestran como un doblete ancho.

La asignación de los carbonos no se ha podido llevar a cabo en estos compuestos por experimentos HMBC y HMQC, debido a que las señales de los protones resuenan en forma de bandas anchas a temperatura ambiente.

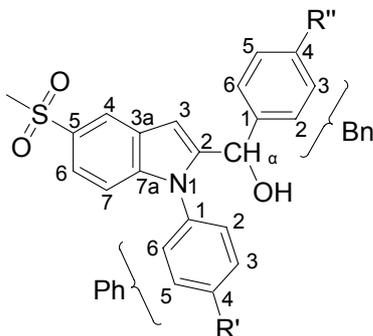
Sin embargo, haciendo un estudio comparativo con las demás señales de carbono de los compuestos ya estudiados se puede observar que los carbonos terciarios CH-6 y CH-4 siempre aparecen a campo más bajo que el resto de carbonos terciarios del anillo de indol y en el mismo orden: CH-6 a campo más alto y CH-4 a campo más bajo, excepto en la familia de nitrilos (por el efecto electrón atrayente de electrones del grupo ciano) y ésteres estílicos (presentan un grupo nitro en posición 5) de indoles. Un efecto parecido se puede observar para el resto de carbonos terciarios CH-3 y CH-7. Únicamente en aquellas familias que presentan un grupo electrón atrayente más fuerte en posición 2 (nitrilos de indoles y benzoilindoles) y la familia de ésteres estílicos de indoles con un grupo nitro en posición 5, el carbono CH-3 aparece a campo más bajo que el carbono CH-7. El resto de familias presentan un comportamiento contrario y es CH-7 el que aparece a campo más bajo.

En base a lo expuesto es posible asignar de forma aproximada los carbonos terciarios para este familia de compuestos.

Para el resto de carbonos también ha sido posible asignar C-7 y C-3a ya que presentan un comportamiento similiar al resto de compuestos estudiados.

Las señales correspondientes al carbono del metileno bencílico α y al carbono 1 del bencilo se han asignados por comparación con datos teóricos.

Tabla 4.56. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (Hz) de RMN- ^1H de la familia de compuestos de α -hidroxibencilindoles **OCL-45** a **OCL-46**^a.



RMN- ^1H (DMSO- d_6 , 60 °C)	OCL-45	OCL-46
	R''=Cl, R'=Cl	R''=Cl, R'=SMe
	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)	δ (ppm) <i>J</i> (Hz)
H-4	8.19 d 1.8	8.18 d 1.8
H-6	7.61-7.53 m	7.58 dd 8.7 1.8
H-3,5 Ph		7.39 d 8.7
H-2,6 Ph	7.33 d 8.7	7.29-7.14 m
H-2,6 Bn	7.28 d 8.5	7.29-7.14 m
H-3,5 Bn	7.18 d 8.5	7.17 d 8.5
H-7	7.11 d 8.9	7.10 d 8.7
H-3	6.65 s	6.64 s
OH	5.95 da	
CH $_{\alpha}$	5.74 da	5.71 da
SO $_2$ CH $_3$	3.09 s	3.11 s

RMN- ^{13}C (DMSO- d_6)	OCL-45	OCL-46
	R''=Cl, R'=Cl	R''=Cl, R'=SMe
	δ (ppm)	δ (ppm)
C-1 Bn	146.21	146.42
C-7a	141.24	141.44
C-5		
C-2		
C-3a	126.30	126.24
CH-4	120.58	120.53
CH-6	120.29	120.11
CH-7	110.46	110.49
CH-3	103.02	102.56
CH $_{\alpha}$	66.96	66.93
SO $_2$ CH $_3$	44.32	44.32

a. La multiplicidad de las señales se indica en **negrita** y las constantes de acoplamiento en **cursiva** (Hz).

4.2. Resultados de actividad biológica.

Los ensayos de actividad biológica fueron realizados por el Departamento de Investigación de FAES FARMA S.A.

La metodología seguida se detalla en la parte experimental. Se realizaron ensayos *in vitro* de la inhibición de los enzimas purificados COX-1 y COX-2 con sustrato exógeno (ácido araquidónico) y en sangre total humana.

Los resultados de actividad se expresan como porcentajes de inhibición del enzima obtenidos a la concentración de 10 μ M en comparación con el vehículo (DMSO). Los valores negativos obtenidos no son significativos en cuanto a la inhibición del enzima ya que en estos casos el vehículo utilizado muestra un porcentaje de inhibición superior al del compuesto ensayado.

Para los productos con una inhibición > 40% se calcularon los valores de CI_{50} y los índices de selectividad, y se establecieron las curvas de concentración respuesta mediante el programa PRISM (GraphPad, 4.0).

Los resultados de actividad comentados se refieren a los valores de inhibición de los enzimas purificados; por otra parte se especificará cuando se refieran a valores de inhibición del enzima en sangre humana.

Se van a estudiar las actividades biológicas de cada familia de compuestos intentando establecer relaciones estructura actividad.

4.2.1. Familia de indoles descarboxilados.

Los resultados de actividad biológica de los compuestos pertenecientes a esta familia se muestran en la Tabla 4.57.

De los resultados obtenidos se observa lo siguiente:

- Los compuestos más potentes son los que presentan un sustituyente metililo en *para* del anillo de fenilo, pero la selectividad es baja. De entre los dos compuestos con este sustituyentes el que tiene un grupo metilsufona en posición 5 del anillo de indol presenta una mayor potencia que el que contiene un grupo nitro.
- Los compuestos con un sustituyente metilo y cloro son los más selectivos ya que no muestran afinidad por el enzima COX-1, pero presentan una muy baja potencia inhibitoria frente a COX-2. En sangre humana, los resultados de actividad obtenidos para el compuesto **OCL-4 y OCL-5** no presentan un comportamiento lógico ya que los porcentajes de inhibición son superiores a los obtenidos con el enzima purificado.
- Los demás compuestos no son selectivos.

Tabla 4.57. Porcentajes de inhibición obtenidos a la concentración de 10 μ M para la familia de indoles descarboxilados.

Compuesto	R	R'	Enzima purificado		Sangre humana
			COX-1	COX-2	COX-2
OCL-1	SO ₂ Me	H	6.82 \pm 4.02	0.01 \pm 2.48	-24.23 \pm 4.25
OCL-2	SO ₂ Me	Me	-18.98 \pm 7.68	4.07 \pm 1.83	-37.76 \pm 7.64
OCL-3	SO ₂ Me	Et	-24.11 \pm 12.61	-13.35 \pm 2.05	-7.52 \pm 3.98
OCL-4	SO ₂ Me	<i>n</i> -Pr	6.15 \pm 8.85	5.60 \pm 1.91	13.02 \pm 3.79
OCL-5	SO ₂ Me	Cl	-10.22 \pm 8.26	14.69 \pm 5.77	29.31 \pm 5.55
OCL-6	SO ₂ Me	SMe	29.50 \pm 3.48	39.20 \pm 11.83	
OCL-7	NO ₂	SMe	19.39 \pm 2.84	28.57 \pm 1.38	

4.2.2. Familia de amidas de indoles.

A. Subfamilia de *N*-amidas de indoles.

Los resultados de actividad biológica de los compuestos pertenecientes a esta familia donde la amida está sustituida por un grupo *n*-butilo se muestran en la Tabla 4.58.

De los resultados obtenidos se observa lo siguiente:

- Destaca el compuesto con un sustituyente metililo (**OCL-12**) por presentar un porcentaje de inhibición superior al 40%, lo que indica una buena potencia inhibitoria.
- En los demás compuestos se observa selectividad en el compuesto con cloro, como sucedía en la familia anterior, pero muy baja potencia y una relativa potencia y selectividad para el compuesto con un sustituyente metoxilo.
- Los demás compuestos no son selectivos, pero presentan un porcentaje de inhibición superior a los compuestos sintetizados por Olgen y col. (5% de inhibición COX-2 en STH a 10 μ M), lo que indica que el grupo metilsulfonilo en posición 5 mejora la potencia frente a la inhibición de COX-2.

Tabla 4.58. Porcentajes de inhibición obtenidos a la concentración de 10 μ M para los compuestos *N*-butilamidas de indoles.

Compuesto	R''	R'	Enzimas purificados		Sangre humana
			COX-1	COX-2	COX-2
OCL-8	<i>n</i> -Bu	Me	23.77 \pm 1.37	27.90 \pm 5.66	
OCL-9	<i>n</i> -Bu	Cl	0	19.82 \pm 3.13	26.38 \pm 5.61
OCL-10	<i>n</i> -Bu	3,5-Cl	0	0	11.69 \pm 7.66
OCL-11	<i>n</i> -Bu	OMe	19.72 \pm 2.84	37.50 \pm 2.08	
OCL-12	<i>n</i> -Bu	SMe	0	>40	
OCL-13	<i>n</i> -Bu	SO ₂ Me	19.51 \pm 3.62	14.92 \pm 1.85	26.27 \pm 1.58

Modificaciones del compuesto OCL-12.

a. Manteniendo el sustituyente metilto se sintetizaron análogos al compuesto **OCL-12** modificando la longitud y el tamaño de la cadena butilo. En la Tabla 4.59 se muestran los resultados de actividad biológica de estos compuestos.

Se observa que al disminuir la longitud y aumentar el tamaño se pierde actividad inhibitoria y selectividad.

Tabla 4.59. Porcentajes de inhibición obtenidos a la concentración de 10 μ M para los compuestos de la familia de *N*-amidas de indoles.

Compuesto	R''	R'	Enzima purificado	
			COX-1	COX-2
OCL-14	<i>n</i> -Pr	SMe	12.71 \pm 3.04	39.43 \pm 2.76
OCL-15	ⁱ Bu	SMe	22.23 \pm 4.86	36.76 \pm 5.26
OCL-12	<i>n</i> -Bu	SMe	0	>40
OCL-16	<i>n</i> -Pen	SMe	0	>40
OCL-17	<i>c</i> -Pen	SMe	13.58 \pm 5.64	33.48 \pm 0.96
OCL-18	<i>c</i> -Hex	SMe	4.71 \pm 3.29	27.34 \pm 2.47

Como se indicó anteriormente, para los compuestos con un porcentaje de inhibición >40%, **OCL-12** y **OCL-16**, se calculan los valores de IC₅₀ y los índices de selectividad, y se establecen las curvas de concentración respuesta.

Como se observa en la Tabla 4.60 cuando se alarga la cadena en un átomo de carbono se observa que la potencia inhibitoria frente a COX-2 purificada y la selectividad disminuyen un poco; sin embargo en sangre total humana aunque la potencia de ambos compuestos disminuye presenta mayor potencia y selectividad inhibitoria el de cadena más larga. Esto puede ser explicado porque para atravesar la membrana celular es necesaria una mayor lipofilia que presenta el de cadena más larga. Este comportamiento

también queda reflejado en las curvas de concentración respuesta obtenidas para estos compuestos (Figura 4.61)

Tabla 4.60. Valores de CI_{50} e índice de selectividad de los compuestos OCL-12 y OCL-16.

Compuesto	Enzima purificado			Sangre humana		
	COX-1	COX-2	I.S	COX-1	COX-2	I.S
OCL-12	> 100 μ M	1.11 μ M	> 90.09	~ 100 μ M	2.87 μ M	~ 34.84
OCL-16	> 100 μ M	1.83 μ M	> 55	> 100 μ M	1.91 μ M	> 52
Indometacina	69.2 nM	0.54 μ M	0.129	0.13 μ M	0.30 μ M	0.434
Rofecoxib	> 100 μ M	0.40 μ M	> 251	21.88 μ M	0.26 μ M	> 85

Curvas Concentración-Respuesta

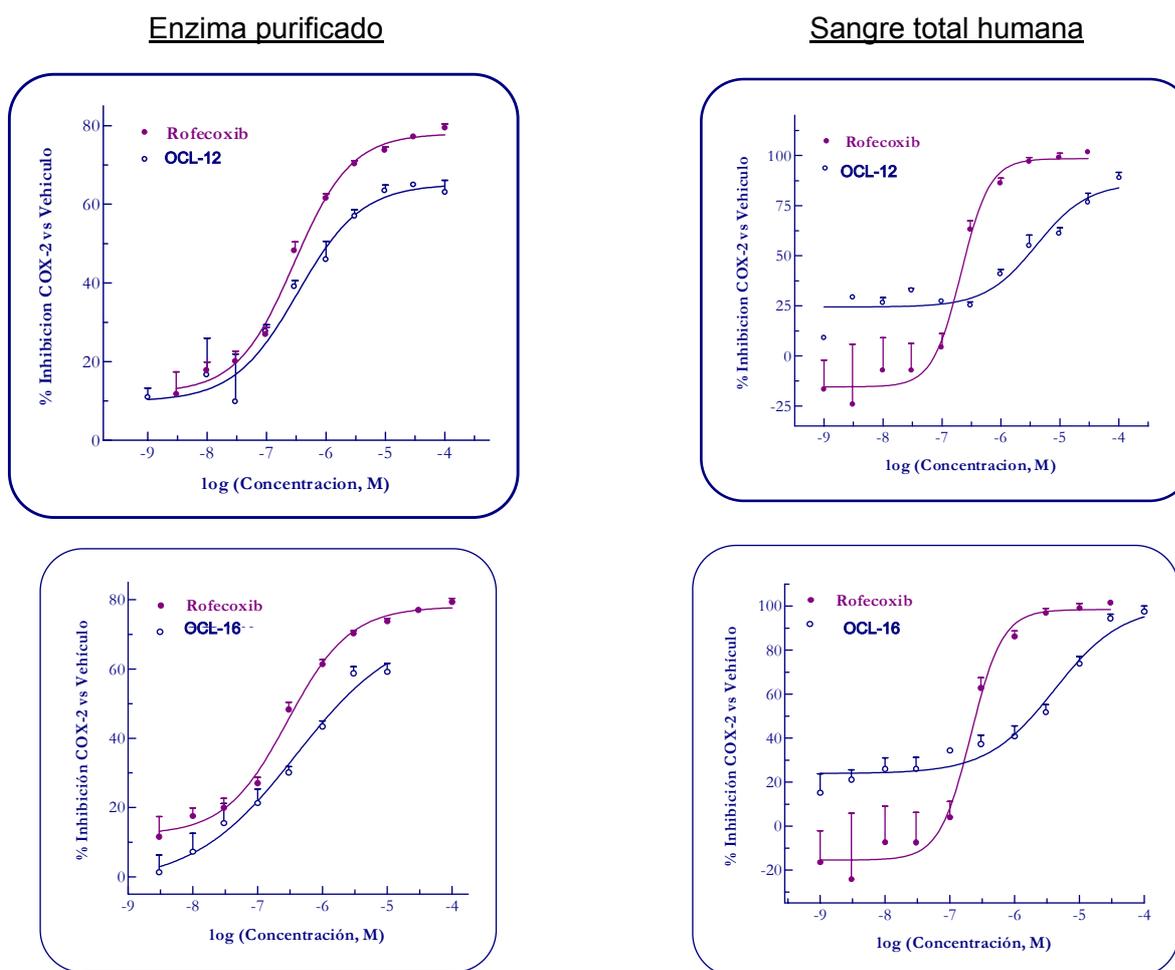


Figura 4.61. Curvas concentración respuesta de los compuestos **OCL-12** y **OCL-16**.

b. Se sintetizaron análogos del compuesto **OCL-12** manteniendo el sustituyente metiltilio y el grupo butilo. Las modificaciones realizadas afectaron a la función amida – introduciendo un grupo metilo **OCL-22**, sustituyendo el oxígeno por un azufre **OCL-16** (tioamida) y sustituyendo el resto NH por un oxígeno **OCL-40** (éster) – e introduciendo un bromo (**OCL-19**) en la posición C-3 del indol.

Como se observa en la Tabla 4.62 todas las modificaciones provocaron una disminución en la potencia inhibitoria frente a COX-2 y en la selectividad.

Tabla 4.62. Porcentajes de inhibición obtenidos a la concentración de 10 μ M para los compuestos análogos a **OCL-12**.

Compuesto	Z	Y	X	Enzima purificado	
				COX-1	COX-2
OCL-12	O	NH	H	0	>40
OCL-22	O	N-Me	H	6.31 \pm 4.80	34.99 \pm 11.83
OCL-16	S	NH	H	25.64 \pm 3.95	30.11 \pm 1.95
OCL-40	O	O	H	27.47 \pm 6.75	31.85 \pm 3.66
OCL-19	O	NH	Br	21.31 \pm 1.25	29.06 \pm 1.81

B. Subfamilia de *N,N*-amidas de indoles.

Los resultados de actividad biológica de los compuestos pertenecientes a esta familia se muestran en la Tabla 4.63.

De los resultados obtenidos se observa que al introducir un sustituyente voluminoso como un anillo de fenilo se pierde actividad y selectividad.

Tabla 4.63. Porcentajes de inhibición obtenidos a la concentración de 10 μ M para los compuestos de la familia de *N*-amidas de indoles.

Compuesto	R'''	R''	R'	Enzima purificado	
				COX-1	COX-2
OCL-20	Tol	Me	Me	9.46 \pm 3.10	19.18 \pm 6.38
OCL-21	PhSMe	<i>n</i> -Bu	SMe	28.26 \pm 7.18	31.03 \pm 3.75
OCL-22	Me	<i>n</i> -Bu	SMe	6.31 \pm 4.80	34.99 \pm 11.83

4.2.3. Familia de nitrilos de indoles.

Los resultados de actividad biológica de los compuestos pertenecientes a esta familia se muestran en la Tabla 4.64.

De los resultados obtenidos se observa los compuestos de esta familia no presentan selectividad ya que los porcentajes de inhibición sobre COX-1 son mayores que sobre COX-2.

Tabla 4.64. Porcentajes de inhibición obtenidos a la concentración de 10 μ M para los compuestos de la familia de *N*-amidas de indoles.

Compuesto	R'	Enzimas purificados	
		COX-1	COX-2
OCL-24	Me	3.90 \pm 6.55	10.01 \pm 4.68
OCL-25	Et	-4.79 \pm 13.44	6.48 \pm 5.62
OCL-26	Cl	8.93 \pm 3.62	7.17 \pm 3.28
OCL-27	Br	35.44 \pm 2.72	7.30 \pm 2.15
OCL-28	I	44.50 \pm 6.03	26.93 \pm 1.90
OCL-29	SMe	31.20 \pm 8.14	0
OCL-30	SO ₂ Me	16.76 \pm 3.98	13.06 \pm 3.17

4.2.4. Familia de ácidos y ésteres de indoles.

Los resultados de actividad biológica de los compuestos pertenecientes a esta familia se muestran en la Tabla 4.65.

De los resultados obtenidos se observa lo siguiente:

- El compuesto perteneciente a la familia de ácidos no es selectivo, siguiendo un comportamiento similar al de los AINEs clásicos que también presentan este grupo.
- Los compuestos que tienen el sustituyente metililo en posición *para* del anillo de fenilo presentan las actividades frente a COX-2 mayores.
- Los compuestos que tienen el sustituyente cloro presentan buena selectividad.
- El alargamiento de la cadena, de un metilo a un butilo, disminuye la selectividad.
- Los compuestos con los sustituyentes metilsulfona y nitro en C-5 presentan actividad inhibitoria y selectividad similares.

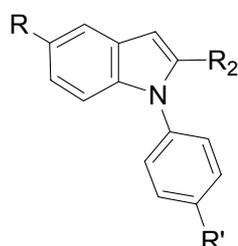
Tabla 4.65. Porcentajes de inhibición obtenidos a la concentración de 10 μ M para los compuestos de la familia de ácidos y ésteres de indoles.

Compuesto	R''	R	R'	Enzima purificado		Sangre humana
				COX-1	COX-2	COX-2
Ácidos						
OCL-31	H	SO ₂ Me	SMe	40.01 \pm 3.04	32.58 \pm 3.66	
Ésteres metílicos						
OCL-32	Me	SO ₂ Me	Me	9.72 \pm 2.20	23.97 \pm 3.83	29.04 \pm 6.43
OCL-33		SO ₂ Me	Cl	0	25.68 \pm 2.59	28.57 \pm 11.66
OCL-34		SO ₂ Me	3,5-Cl	3.91 \pm 3.93	22.02 \pm 7.16	22.01 \pm 6.75
OCL-35		SO ₂ Me	SMe	11.83 \pm 4.58	32.48 \pm 3.28	
OCL-36		SO ₂ Me	SO ₂ Me	30.25 \pm	27.63 \pm	37.13 \pm 4.35
Ésteres etílicos						
OCL-37	Et	NO ₂	Cl	0	32.43 \pm	8.93 \pm 6.88
OCL-38		NO ₂	SMe	10.92 \pm 1.63	29.24 \pm 2.04	
OCL-39		NO ₂	NO ₂	-0.52 \pm 4.49	13.5 \pm 4.71	-29.14 \pm 6.12
Ésteres butílicos						
OCL-40	<i>n</i> -Bu	SO ₂ Me	SMe	27.47 \pm 6.75	31.85 \pm 3.66	

4.2.5. Estudios de Docking de los primeras estructuras *N*-fenilindólicas. Resultados del estudio.

En base a los objetivos propuestos en esta Memoria de tesis se sintetizaron unos primeros compuestos con estructura *N*-fenilindólica. De los resultados de actividad biológica obtenidos se hizo un estudio de modelización con objeto de dirigir la síntesis hacia compuestos más potentes y selectivos. Este estudio fue paralelo al desarrollo y síntesis de todas las familias de compuestos anteriormente comentadas.

Tabla 4.66. Resultados de actividad biológica de los primeros compuestos sintetizados.



Compuesto	R	R2	R'	COX-1	COX-2
OCL-32	CH ₃ SO ₂	COOMe	Cl	0	25.68 ± 2.59
OCL-9	CH ₃ SO ₂	CONHBu	Cl	0	19.82 ± 3.13
OCL-5	CH ₃ SO ₂	H	Cl	-10.22 ± 8.26	14.69 ± 5.77
OCL-38	NO ₂	COOEt	NO ₂	-0.52 ± 4.49	13.5 ± 4.71
OCL-25	CH ₃ SO ₂	CN	Et	-4.79 ± 13.44	6.48 ± 5.62
OCL-2	CH ₃ SO ₂	H	Me	-18.98 ± 7.68	4.07 ± 1.83
OCL-31	CH ₃ SO ₂	COOMe	Me	9.72 ± 2.20	23.97 ± 3.83
OCL-20	CH ₃ SO ₂	CON(CH ₃)(p-Tol)	Me	9.46 ± 3.10	19.18 ± 6.38
OCL-25	CH ₃ SO ₂	CN	Me	3.90 ± 6.55	10.01 ± 4.68
OCL-4	CH ₃ SO ₂	H	Pr	6.15 ± 8.85	5.60 ± 1.91
OCL-1	CH ₃ SO ₂	H	H	6.82 ± 4.02	0.01 ± 2.48
OCL-3	CH ₃ SO ₂	H	Et	-24.11 ± 12.61	-13.35 ± 2.05

En la tabla 4.66 se recogen los compuestos sometidos al estudio de modelización. Entre estos compuestos hay seis que han presentado selectividad en la inhibición de la COX-2, aunque poca potencia. Hay cinco que han mostrado ser capaces de inhibir ambas isoformas en diferentes grados y, por último, un compuesto es inactivo frente a las dos isoformas.

4.2.5.1. Introducción al estudio de Docking.

A modo de repaso de la parte de antecedentes se va a explicar el sitio de activo de la COX-2 para poder entender los resultados de este estudio. En el sitio activo de la COX-2 se han identificado cuatro zonas bien diferenciadas. La estructura cristalizada de la COX-2 con el inhibidor selectivo SC558 (Figura 4.67) ha permitido estudiar las interacciones de esta molécula con los aminoácidos que forman el centro activo (Figura 4.68).

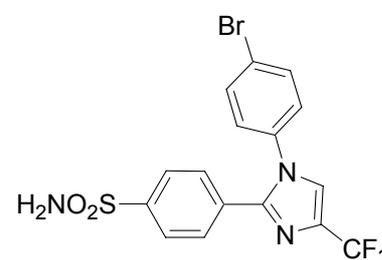


Figura.4.67. SC558

- **Bolsillo hidrofóbico**, constituido por aminoácidos apolares (Phe381, Leu384, Tyr385, Trp387, Phe518 y Ser530), en el que se introduce el grupo bromofenilo.
- **Zona del CF₃**, cuyos aminoácidos (Met113, Val116, Tyr355, Leu359 y Leu531) tienen carácter polar y establecen interacciones electrostáticas con dicho grupo.
- **Zona del fenilo**, cuyos dos aminoácidos (Ile352 y Val523) tienen carácter apolar y un volumen pequeño y rodean a este grupo.
- **Bolsillo de selectividad**, en el que se introduce el grupo sulfonamido y es responsable de la inhibición selectiva por parte de este ligando. Está constituido por tres aminoácidos (His90, Gln192 y Arg513) que forman enlaces de hidrógeno con el grupo sulfonamida.

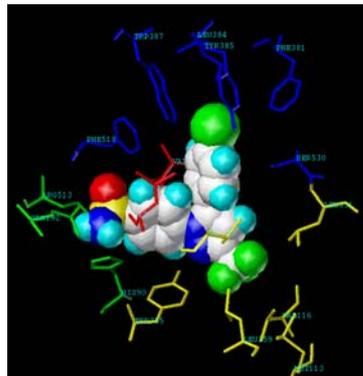


Figura 4.68. Detalle del sitio activo de la COX2 mostrando los aminoácidos que constituyen el bolsillo hidrofóbico (azul), la zona del CF3 (amarillo), la zona del fenilo (rojo) y el bolsillo de selectividad (verde).

El mecanismo molecular de la inhibición selectiva está basado en las ligeras diferencias de los sitios activos de las dos isoformas COX-1 y COX-2, concretamente en el cambio de la Ile523 (COX-1) por Val523 (COX-2) abre el bolsillo de selectividad de esta última isoforma permitiendo que el sitio activo sea ocupado por ligandos que no pueden ser alojados en el sitio activo de COX-1. Por otra parte, el cambio de la His513 (COX-1) por Arg513 (COX-2), aminoácido situado al fondo del bolsillo de selectividad, permite la formación de enlaces de hidrógeno con el inhibidor selectivo.

Basándonos en estas dos consideraciones y en la estructura cristalizada de la ciclooxigenasa 2 con el inhibidor selectivo SC558, hemos estudiado los derivados propuestos y ya ensayados así como nuevos derivados que potencialmente podrían ser inhibidores más potentes y selectivos.

4.2.5.2. Desarrollo del estudio de Docking.

Compuesto OCL-32

Este compuesto es el más potente de los inhibidores selectivos de la COX-2. En su estudio de docking presenta una conformación que es compatible con estas características y que, por tanto, puede explicar su comportamiento. La Figura 4.69 representa la conformación encontrada, junto con el inhibidor selectivo SC558 tal y como se encuentra en la estructura cristalina.

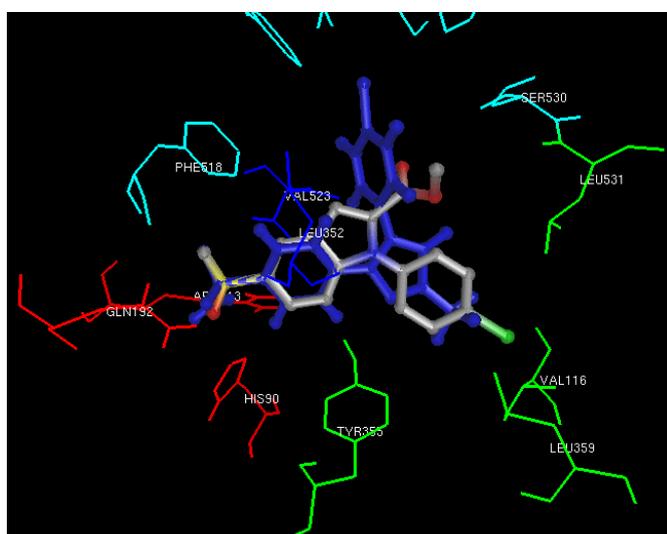


Figura 4.69. Comparación del complejo del SC558 (azul) con la conformación más favorable encontrada para el **OCL-32**. Los átomos de hidrógeno de éste último compuesto no se han representado. Los aminoácidos correspondientes a la bolsa hidrofóbica se han representado en color celeste, los de la zona del CF₃ en verde, el bolsillo de selectividad en rojo y la zona del fenilo en azul.

En este compuesto se pueden observar los tres hechos característicos:

1. Se puede observar que el resto metilsulfonilo se introduce en el bolsillo de selectividad ocupando una posición análoga a la del grupo sulfonilo del SC558, cerca de la Arg513 y de la His90, con los que puede formar enlaces de hidrógeno.

2. El resto clorofenilo de **OCL-32** se sitúa en la zona del CF₃.
3. El bolsillo hidrofóbico queda ocupado parcialmente por el grupo COOMe de la posición 2 de la molécula, el que es demasiado polar y pequeño para ocuparlo totalmente y para dar una unión fuerte.

La razón para este comportamiento quizás sea que el ángulo formado por este grupo clorofenilo con el resto indólico no sea el adecuado para que aquel grupo ocupe el bolsillo hidrofóbico, siendo el adecuado para que se sitúe en la zona del CF₃.

No obstante, el gran volumen del clorofenilo fuerza al resto indólico a introducirse profundamente en el bolsillo de selectividad, lo que hace que el compuesto sea selectivo.

Por último, la ausencia de grupos hidrofóbicos en el bolsillo hidrofóbico podría ser la causa de la poca potencia de este compuesto pues la unión con la enzima no debe ser demasiado fuerte.

Compuesto OCL-9

La Figura 4.70 muestra la conformación más estable encontrada para este compuesto.

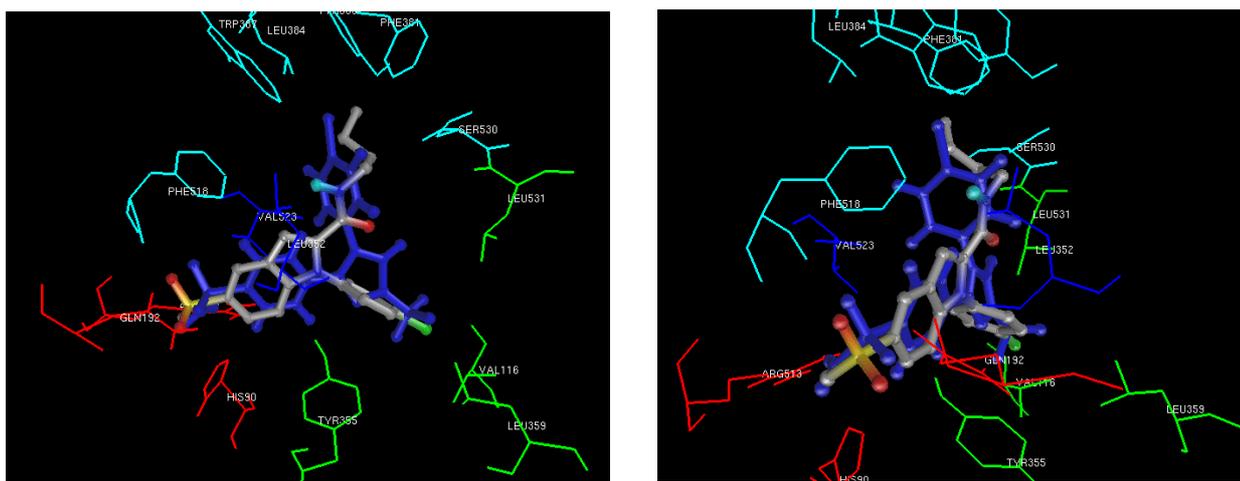


Figura 4.70. Dos vistas de la conformación más favorable encontrada para el **OCL-9**, comparada con SC558 (azul). Los átomos de hidrógeno de aquel no se han representado. Los aminoácidos correspondientes a la bolsa hidrofóbica se han representado en color celeste, los de la zona del CF₃ en verde, el bolsillo de selectividad en rojo y la zona del fenilo en azul.

El complejo encontrado para el compuesto **OCL-9** muestra unas características estructurales similares a las de el anterior:

1. El resto metilsulfonilo de **OCL-9** se introduce en el bolsillo de selectividad.
2. El resto clorofenilo de **OCL-9** se sitúa de nuevo en la zona del CF₃.
3. El bolsillo hidrofóbico queda ocupado parcialmente por el grupo CONHBu de la posición 2 de la molécula, el cual, aunque más flexible y apolar que un un COOMe, aun es demasiado pequeño para ocuparlo totalmente y para dar una unión fuerte.

La razón para este comportamiento quizás sea que el ángulo formado por este grupo clorofenilo con el resto indólico no sea el adecuado para que aquel grupo ocupe el bolsillo hidrofóbico, siendo el adecuado para que se sitúe en la zona del CF₃.

No obstante, el gran volumen del clorofenilo fuerza al resto indolico a introducirse profundamente en el bolsillo de selectividad, lo que hace que el compuesto sea selectivo.

Por último, la ausencia de grupos hidrofóbicos en el bolsillo hidrofóbico podría ser la causa de la poca potencia de este compuesto pues la unión con la enzima no debe ser demasiado fuerte.

Visto este comportamiento, no sorprende que el compuesto **OCL-9** muestra una selectividad de acción y una potencia similar a la de **OCL-32**. De hecho, los datos de actividad varían muy poco entre los dos.

Compuesto OCL-5

El comportamiento de este compuesto ha resultado ser algo diferente de los otros dos. La Figura 4.71 muestra tres de los complejos encontrados para este compuesto, concretamente los de número de orden 1, 3 y 17 en energía de docking decreciente.

Por una parte, en el complejo más estable (nº 1), el anillo indólico se sitúa fuera del bolsillo de selectividad de la COX-2, mientras que el grupo clorofenilo se orienta hacia las inmediaciones del bolsillo hidrofóbico.

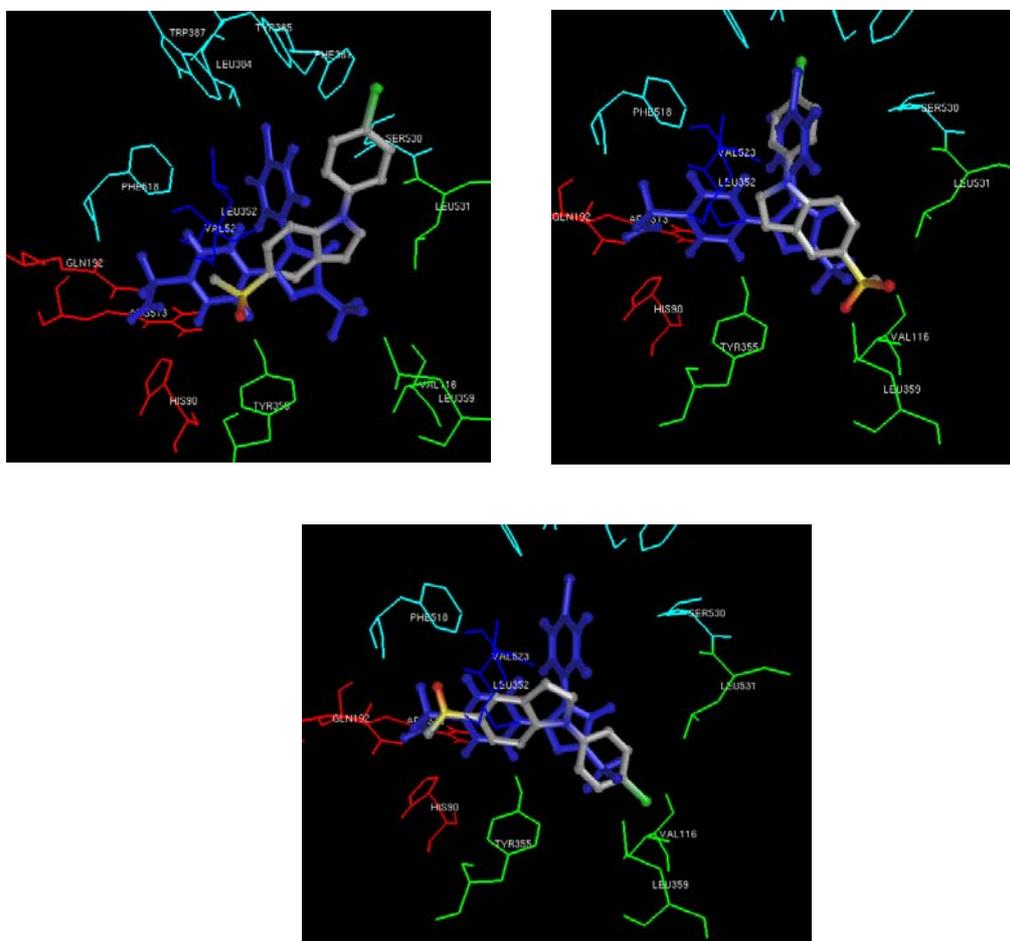


Figura 4.71. Tres complejos del compuesto **OCL-5**, comparados con SC558 (azul). Los complejos corresponden a los números 1 (superior izqda), 3 (superior dcha) y 17 (abajo) en orden de estabilidad de entre los encontrados.

En el segundo complejo mostrado (nº 3), sorprende la orientación encontrada, pues el grupo clorofenilo se introduce en el bolsillo hidrofóbico, pero el grupo metilsulfonilo se halla fuera del bolsillo de selectividad situado en la zona correspondiente al grupo CF₃.

Se puede observar que la orientación preferente del compuesto cambia dentro del sitio activo de la COX-2.

En este caso, el resto indólico es el que se introduce en el bolsillo hidrofóbico y el nitrobenzeno se orienta hacia el bolsillo de selectividad, no llegando a ocuparlo totalmente. El resto etoxicarbólico de la posición 2 se sitúa en la zona del CF₃.

La ausencia del grupo metilsulfonilo y la presencia de dos grupos fuertemente polares pueden estar en la base de comportamiento de este compuesto. Por una parte, el compuesto parece ser capaz de ocupar el bolsillo de selectividad, por lo que no es activo frente a COX-1 y sí frente a COX-2. Por otra parte, la unión no puede ser muy fuerte pues no se forman enlaces de hidrógeno con His90 y Arg513 y, además, el grupo NO₂ adicional es demasiado polar para dar interacciones hidrofóbicas adecuadas en el bolsillo de selectividad.

Compuesto OCL-25

En este compuesto, el grupo situado sobre el anillo bencénico es un etilo. La Figura 4.73 muestra dos de los complejos encontrados.

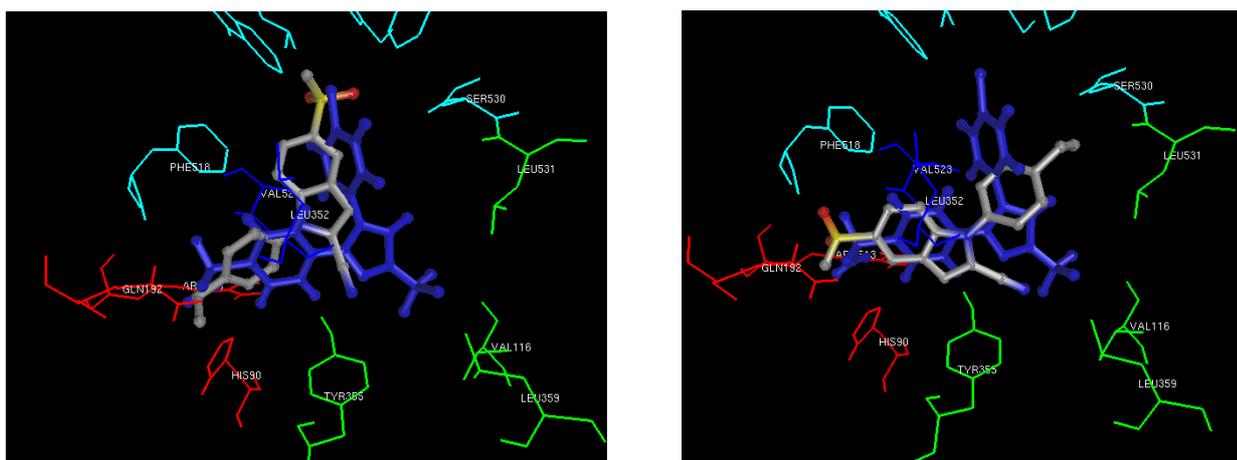


Figura 4.73. Dos complejos del compuesto **OCL-25**, comparados con SC558 (azul). Los complejos corresponden a los números 1 (izqda) y 3 (dcha) en orden de estabilidad de entre los encontrados.

En el complejo 1, el resto de metilsulfonilo se ha situado en bolsillo hidrofóbico, mientras que el etilbenceno se ha introducido en el bolsillo de selectividad. Esta orientación bien pudiera ser un artefacto del algoritmo de búsqueda pues es opuesta a lo que conocemos del sitio activo de la COX-2.

En el complejo 3, el resto indólico se ha introducido en el bolsillo de selectividad con el grupo metilsulfona cercano a His90 y Arg513, tal y como se ha descrito en los 4 primeros compuestos de esta serie. En cambio, el resto etilbenceno se sitúa próximo al bolsillo hidrofóbico, sin llegar a entrar totalmente en él.

Esta última es la orientación que se pretendía inicialmente en el diseño de estos compuestos como inhibidores selectivos de COX-2 y que, sin embargo, no se ha encontrado en los anteriores. No obstante, se puede observar que el ángulo formado por el anillo bencénico con el resto indólico no es la adecuada para ocupar enteramente el bolsillo de selectividad.

En definitiva, se puede observar que este compuesto es capaz de ocupar el bolsillo de selectividad, por lo que es activo frente a COX-2, pero debe dar uniones menos fuertes que las de los compuestos anteriores, por lo que su potencia se ve reducida.

Compuesto OCL-2

Por último, este es el compuesto menos potente de los selectivos. La figura 4.74 muestra el complejo más estable encontrado para este compuesto.

Se puede observar que el compuesto presenta una orientación similar a la del compuesto anterior, es decir, la originalmente diseñada para estos derivados: El anillo indólico llena el bolsillo de selectividad mientras que el resto metilbencénico se sitúa orientado hacia el bolsillo hidrofóbico, aunque no la llena totalmente.

Como no hay otros grupos polares (además del metilsulfonilo), la zona del CF₃ se queda vacía y, por tanto, la unión es más débil y el compuesto es el menos potente de la serie.

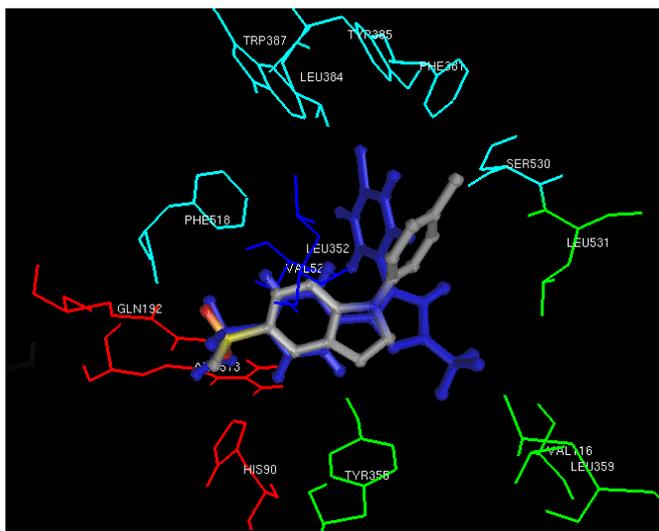


Figura 4.74. Complejo del compuesto **OCL-2**, comparado con SC558 (azul).

En el resto de los compuestos el comportamiento ha sido más variable, con la característica común de que o bien no se llena el bolsillo hidrofóbico o bien se obtienen conformaciones aparentemente no viables y, por tanto, inexistentes.

En definitiva, en todos los compuestos de esta serie, los resultados de docking son mucho menos concluyentes que en la serie anterior, no encontrándose causas claras para la existencia de una selectividad ni para la ausencia de ella.

4.2.5.3. Conclusiones del estudio de Docking.

De los estudios anteriores se pueden sacar varias conclusiones.

1. En los compuestos más activos y selectivos, las moléculas se orientan de forma diferente a lo propuesto originalmente, orientación que, sin embargo, parece ser favorable para la selectividad de acción.
2. Para que exista selectividad de acción parecen aconsejables los grupos metilsulfonilo o, quizás, una sulfonamida en la posición 5 del anillo indólico (R).

3. Asimismo, es necesario que dicho anillo indólico ocupe el bolsillo de selectividad y, para ello, es necesario que en R' exista un grupo polar de tamaño pequeño, como el cloro o, quizás, F, Br. La sustitución de este grupo por radicales alquilo hace que se pierda potencia o selectividad.
4. La falta de potencia parece ser debida a que no se llena el bolsillo hidrofóbico, pues la orientación de la molécula no es la originalmente pensada, sino que se ha alterado.

4.2.5.4. Estructuras propuestas.

Se han analizado varias posibles propuestas (Figura 4.75) al objeto de llenar el bolsillo de selectividad de forma adecuada, manteniendo en lo posible, la orientación encontrada en los compuestos selectivos anteriormente descritos.

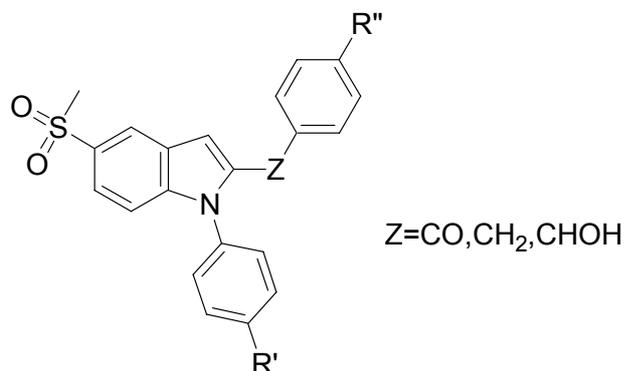
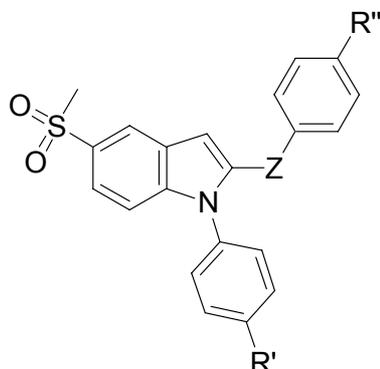


Figura 4.75. Estructuras propuestas como potentes y selectivos inhibidores de la COX-2.

Del estudio de docking de todas las estructuras propuestas parece ser que aquel en el que $Z = \text{CO}$ es el más apropiado para mantener la orientación observada en los compuestos activos de la serie anterior y, a su vez, llenar el bolsillo hidrofóbico. Aunque el compuesto en el que $Z = \text{CH}_2$ parece orientarse al revés, se puede jugar con los sustituyentes de los dos anillos aromáticos al objeto de fijar la orientación adecuada.

De las estructuras propuestas se sintetizaron los compuestos con Z=CO que pertenecen a la familia de benzoilindoles, y Z=CHOH que pertenecen a la familia de α -hidroxibencilindoles.



Compuesto	R''	R'
Z=CO		
OCL-41	Cl	Cl
OCL-42	Cl	SMe
OCL-43	Cl	CF ₃
OCL-44	F	Cl
Z=CHOH		
OCL-45	Cl	Cl
OCL-46	Cl	SMe

4.2.5.6. Resultados de actividad biológica.

4.2.5.6.1. Familia de benzoilindoles Z=CO.

Los resultados de actividad biológica de los compuestos pertenecientes a esta familia se muestran en la Tabla 4.78 y en las curvas de concentración respuesta Figura 4.79 y 4.80

De los resultados obtenidos se observa lo siguiente:

- En enzima purificado todos los compuestos presentan una actividad inhibitoria frente a COX-2 superior a la del rofecoxib y también presentan un índice de selectividad superior del orden de 2 a 10 veces.
- El compuesto más potente y selectivo es el que presenta un cloro en el resto de benzoilo y un grupo CF₃ en el anillo de fenilo **OCL-43**.
- Las actividades disminuyen cuando los ensayos se realizan en sangre humana, y no se corresponden con las obtenidas del enzima purificado de manera que el compuesto más activo es el que presenta un grupo metilitio en el anillo de fenilo **OCL-42**.

Tabla 4.78. Valores de CI_{50} e índice de selectividad de la familia de compuestos de benzoindoles.

Compuesto	Enzima purificado			Sangre humana		
	COX-1 (IC_{50})	COX-2 (IC_{50})	I.S	COX-1 (IC_{50})	COX-2 (IC_{50})	I.S
OCL-41	> 100 μ M	46.23 nM	> 2163	> 100 μ M	1.57 μ M	~ 6
OCL-42	> 100 μ M	222.6 nM	> 449		0.61 μ M	
OCL-43	> 100 μ M	42.90 nM	> 2331		0.68 μ M	
OCL-44	> 100 μ M	86.09 nM	> 1162		2.33 μ M	
Indometacina	69.2 nM	538 nM	0.129	0.13 μ M	0.30 μ M	0.434
Rofecoxib	> 100 μ M	398.1 nM	> 251	21.88 μ M	0.26 μ M	> 85

Curvas Concentración-Respuesta

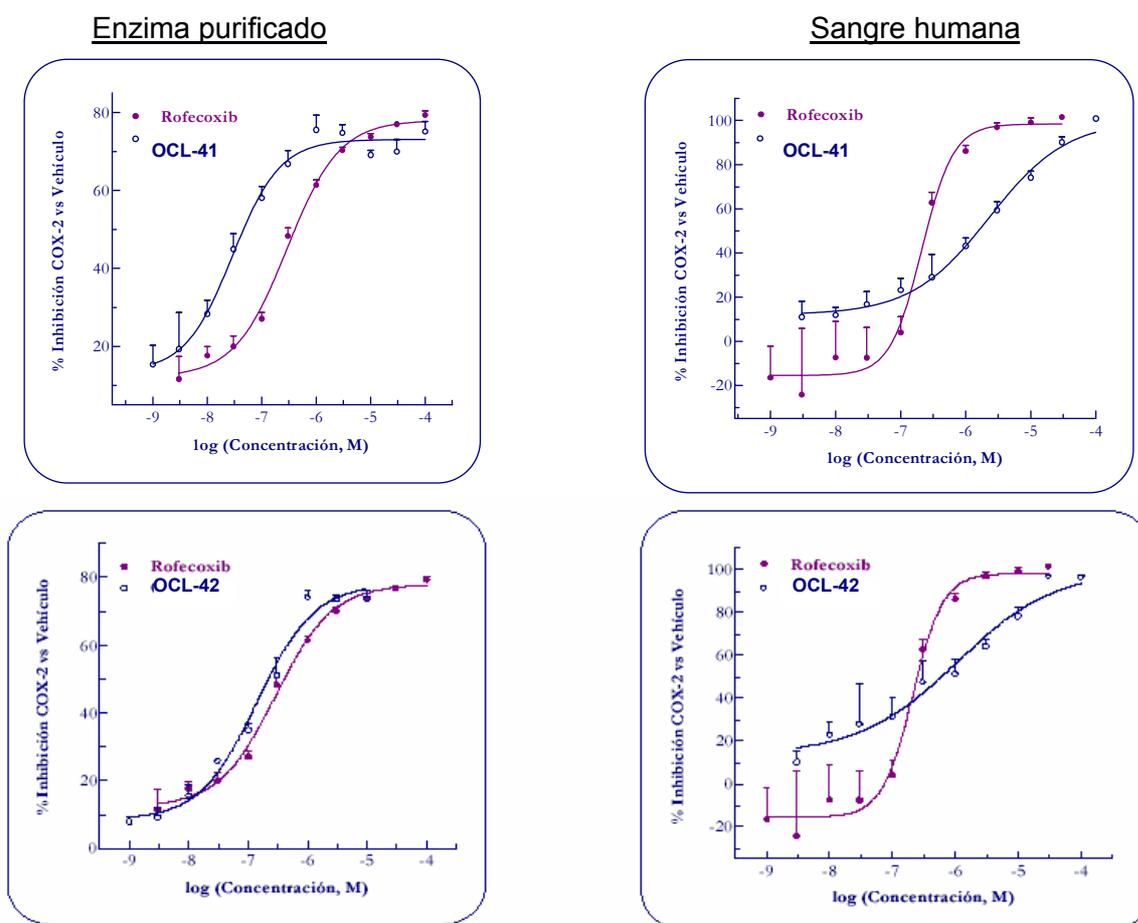


Figura 4.79. Curvas de concentración respuesta de los compuestos **OCL-41** y **OCL-42**.

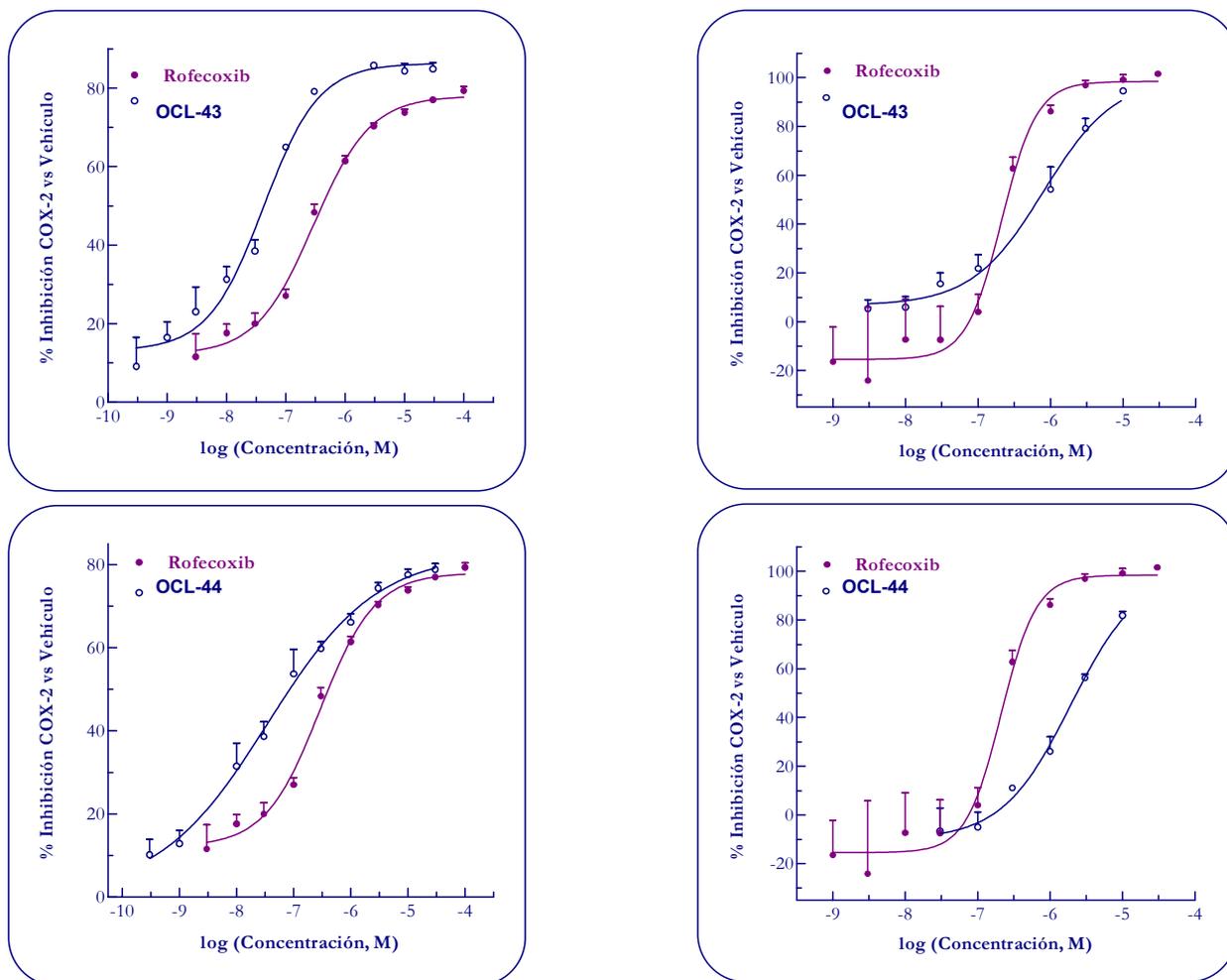


Figura 4.90. Curvas de concentración respuesta de los compuestos **OCL-43** y **OCL-44**.

Los resultados de actividad confirman las previsiones del estudio de modelización con respecto a esta familia de compuestos.

4.2.5.6.2. Familia de α -hidroxibencilindoles $Z=CHOH$.

Los resultados de actividad biológica de los compuestos pertenecientes a esta familia se muestran en la Tabla 4.91.

Estos compuestos se encuentran en forma de racemato. Los valores de actividad inhibitoria y de selectividad no son buenos. Es posible que cuando se consigan separar

los enantiómeros la actividad de uno de ellos sea mucho mayor que la de la mezcla, como se explicaba en los estudios de modelización.

Tabla 4.91. Porcentajes de inhibición obtenidos a la concentración de 10 μM para los compuestos de la familia de ácidos y ésteres de indoles.

Compuesto	R''	R'	Enzima purificado	
			COX-1	COX-2
OCL-45	Cl	Cl	9.18 \pm 3.54	16.74 \pm 2.90
OCL-46	Cl	SMe	17.35 \pm 1.33	25.43 \pm 6.05

De los resultados de actividad obtenidos se observa que al igual que para otras familias de compuestos el compuesto con el sustituyente metilto en el anillo de fenilo resulta ser el más activo frente a la inhibición de COX-2 aunque menos selectivo que el compuesto con un sustituyente cloro.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5. - Parte Experimental.

5.1. Condiciones generales.

Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte de argón en los casos especificados. Los disolventes anhidros se obtuvieron como sigue: THF, por destilación sobre LiAlH_4 ; tolueno, sobre destilación con CaH_2 ; CH_2Cl_2 , sobre destilación con P_2O_5 ; MeOH, sobre destilación con Mg/I ; etanol, sobre destilación con una mezcla de Na/benzofenona; y todos ellos recogidos sobre tamiz molecular de 4 Å. Todos los compuestos obtenidos comercialmente se usaron sin posteriores purificaciones.

Los procesos de reacción se controlaron de forma rutinaria mediante cromatografía en capa fina (ccf) en cromatofolios Merck AL de Silicagel 60 F₂₅₄. Se visualizaron en una lámpara de rayos ultravioleta o sumergiendo en solución de ninhidrina (al 2% en EtOH) y

posterior calentamiento. Como revelador se ha utilizado también yodo. La cromatografía en columna flash se llevó a cabo utilizando Silicagel Merck 60 (230-400 mesh ASTM).

Los puntos de fusión se han medido en un aparato Electrothermal Melting Point Apparatus y están sin corregir.

Los experimentos de resonancia magnética nuclear, a temperatura ambiente y a alta temperatura, se han realizado en espectrómetros Bruker AM-300 y AM-400. Como disolventes deuterados se han utilizado CDCl_3 , acetona- d_6 , CD_3OD y $\text{DMSO}-d_6$. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz (ciclos por segundo). El aspecto y la multiplicidad de señales se indican mediante las siguientes abreviaturas: s, singlete; sa, singlete ancho; d, doblete; da, doblete ancho; dd, doble doblete; t, triplete; ta, triplete ancho; dt, doble triplete; tt, triple triplete; ddt, doble doble triplete; q, cuadruplete; qa, cuadruplete ancho; dq, doble cuadruplete; m, multiplete.

Los espectros de masas de baja resolución (EM) se han realizado en un equipo Platform II (Micromass Instrument) empleando técnicas de ionización química por impacto electrónico (70 eV) y de ionización química (utilizando metano como gas reactivo). Asimismo, los espectros de masas de alta resolución (HR) se han realizado en un equipo Autospec Q (Micromass Instrument) mediante la técnica de iones secundarios en fase líquida (LSIMS) en matrices de tioglicerol o NOBA.

Los espectros han sido realizados por el Centro de Instrumentación Científica (C.I.C.) de la Universidad de Granada.

Todos los rendimientos se expresan sin tener en cuenta el producto de partida que se recupera en cada caso.

5.2. Síntesis de materias primas.

5.2.1. Síntesis de 5-nitro-2-yodobenzaldehido¹ 28.

5.2.1.1. Síntesis de 2-aminobenzaldehido¹ 24.

Una suspensión de 2-nitrobenzaldehido (12 g, 0.08 mol), FeSO₄·7H₂O (210 g, 0.76mol) y HCl (1 mL) en H₂O (350 mL) se calentó a 90 °C. Cuando se alcanzó esta temperatura se adicionó NH₄OH (50 mL) y a continuación en intervalos de 4 minutos se adicionó NH₄OH (3 x 20 mL). Inmediatamente después de la última adición se adaptó un sistema de destilación. La mezcla se destiló rápidamente (aunque para ello fue necesario conectar un sistema de vacío con una bomba de agua) y se recogieron tres fracciones de 100 mL cada una. Se saturaron con NaCl y se mantuvieron a 0 °C hasta su posterior extracción con benceno. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró hasta reducir el volumen a 50 mL. La solución del compuesto **24** en benceno se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción sin purificar.

5.2.1.2. Síntesis de 2-acetamidobenzaldehido¹ 25.

A una solución del compuesto **24** en benceno (50 mL) se adicionó anhídrido acético (7.2 mL, 75 mmol) y piridina (4 mL, 50 mmol) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La mezcla se dejó durante 18 horas en las condiciones anteriores. Transcurrido este tiempo se concentró, se añadió H₂O (100 mL) y se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃. Cuando se completó la neutralización apareció un sólido blanco que se filtró y se lavó con H₂O. Para facilitar su desecación se lavó también varias veces con hexano. Se obtuvo el compuesto **25** en forma de sólido con una ligera coloración amarilla. (2.5 g, rendimiento 20%). P.f.: 71-72 °C [lit.¹ 70 °C].

¹ Dave, R.H.; Hosangadi, B.D., A simple and efficient diastereoselective strecker síntesis of optically pure α -arylglycines. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 11295-11308.

5.2.1.3. Síntesis de 2-acetamido-5-nitrobenzaldehido¹ **26**.

Una solución del compuesto **25** (2.3 g, 14 mmol) en anhídrido acético (10 mL) se adicionó a una mezcla de H₂SO₄ concentrado (5 mL) y HNO₃ fumante (5 mL) a 0 °C. Tras la adición se mantuvo en agitación 45 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se adicionó hielo picado y apareció un sólido amarillo que se filtró y se lavó con H₂O. Para facilitar su desecación se lavó también varias veces con hexano. Se obtuvo el compuesto **26** en forma de sólido amarillo (2.2 g, rendimiento 75%). P.f.: 159-160 °C [lit. ¹ 160 °C].

5.2.1.4. Síntesis de 2-amino-5-nitrobenzaldehido¹ **27**.

Se adicionó el compuesto **26** (2.1 g, 10 mmol) a 8 mL de H₂SO₄ al 50%. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y transcurrido este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente. A continuación se adicionó hielo picado, e inmediatamente apareció un sólido amarillo que se filtró y se lavó con H₂O. Para facilitar su desecación se lavó también varias veces con éter etílico. Se obtuvo el compuesto **27** en forma de sólido amarillo (1.5 g, rendimiento 90%). P.f.: 200-201 °C [lit. ¹ 200 °C].

5.2.1.5. Síntesis de 5-nitro-2-yodobenzaldehido¹ **28**.

Se adicionó el compuesto **27** (1 g, 6 mmol) a 10 mL de H₂SO₄ al 75%, y la mezcla se enfrió a 0 °C. Después se añadió lentamente una solución fría de NaNO₂ (830 mg, 12 mmol) en 8 mL de H₂O. Cuando la adición se completó, la mezcla se filtró rápidamente sobre un matraz que contenía hielo picado e inmediatamente después se añadió a una solución de KI (0.9 g) en 9 mL de H₂O. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, y después se enfrió a 0 °C y se filtró. El sólido obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ y la solución se lavó sucesivamente con H₂O y una solución acuosa de Na₂CO₃. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. Se obtuvo el compuesto **28** en forma de sólido amarillo (700 mg, rendimiento 43%). P.f.: 111-112 °C [lit. ¹ 112 °C].

5.2.2. Síntesis de derivados N-aril- α -fosforilglicinas².

5.2.2.1. Síntesis de tosilazida **32**.

A una solución de cloruro de tosilo (5 g, 26 mmol) en EtOH (250 mL), se le añadió lentamente una solución de NaN₃ (1.55 g, 24 mmol) en EtOH (100 mL). Se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se concentró, se lavó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se obtuvo el compuesto **32** en forma de líquido marrón oscuro (4 g, rendimiento 78%).

5.2.2.2. Síntesis de 2-diazo-2-dietoxifosforilacetato de etilo³ **31**.

A una suspensión de NaH (80%, 0.6 g, 28 mmol) en THF anhidro (50 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añadió gota a gota fosfonoacetato de metilo (4 g, 18 mmol). Se mantuvo en agitación durante 45 minutos y pasado este tiempo se adicionó gota a gota una solución del compuesto **32** (3.5 g, 18 mmol) en THF anhidro (7 mL). La reacción se mantuvo a 0 °C durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se adicionaron éter etílico (50 mL) y H₂O (50 mL), y la fase acuosa se volvió a extraer con éter etílico (3 x 25 mL). La mezcla de las fases orgánicas se lavó sucesivamente con NaOH acuoso (5%, 25 mL), H₂O (2 x 25 mL) y con solución saturada de NaCl. Se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El sólido obtenido se purificó mediante cromatografía flash, usando como eluyente éter etílico. Se obtuvo el compuesto **31** en forma de líquido naranja (2.6 g, rendimiento 58%).

² Ferris, L.; Haigh, D.; Moody, C.J., N-H Insertion reactions of rhodium carbenoids.chem. Part 2. Preparation of N-substituted amino(phosphoryl)acetates (N-substituted phosphorylglycine esters). *J. Soc., Perkin Trans.*, **1996**, *1*, 2885-2888.

³ Moody, C.J.; Sie, E-R.H.B.; Kulagowski, J.J., The use of diazophosponates in the synthesis of cyclic ethers. *Tetrahedron*, **1992**, *49* (19), 3991-4004.

5.2.2.3. Síntesis de derivados N-aril- α -fosforilglicinas².

Método general:

A una solución del compuesto **31** y el derivado de anilina (en relación molar 1:5) en tolueno anhidro y bajo atmósfera de argón, se adicionó acetato de rodio (II) (0.02 eq). La mezcla se calentó a reflujo y los tiempos de reacción variaron entre 5 y 8 horas, dependiendo del derivado de anilina empleado. Transcurrido este tiempo se concentró y el crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, usando como eluyente éter etílico.

5.2.2.3.1. Síntesis de 2-(4-clorofenilamino)-2-dietoxifosforilacetato de etilo **29.**

El compuesto **29** se sintetizó usando la 4-cloroanilina como se describe en el método general de síntesis. El tiempo de reacción fue de 5 horas y se obtuvo **29** en forma de sólido blanco (0.31 g, rendimiento 74%) P.f.: 81-82 °C [lit.² 80-81 °C].

5.2.2.3.2. Síntesis de 2-dietoxifosforil-(4-nitrofenilamino)acetato de etilo **30.**

El compuesto **30** se sintetizó usando la 4-nitroanilina como se describe en el método general de síntesis. El tiempo de reacción fue de 6 horas y se obtuvo **30** en forma de sólido marrón (0.67 g, rendimiento 68%) P.f.: 95-96 °C [lit.² 96-97 °C].

5.2.3. Síntesis de derivados de indoles.

5.2.3.1. Síntesis de ácido 5-metilsulfonilindol-2-carboxílico⁴ **48**.

Una suspensión de 5-metilsulfonilindol-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1.18 mmol) en una solución 1N de NaOH (3 mL), se calentó a reflujo hasta su completa disolución. A continuación se adicionó ácido acético glacial hasta que apareció un precipitado blanco. Se filtró y el sólido obtenido se recristalizó de acetona. Se obtuvo el compuesto **48** en forma de sólido amarillo claro (240 mg, rendimiento 85%). P.f.: >300 °C

RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.31 (s.a., 1H, NH_{ind.}); 12.31 (s, 1H, COOH); 8.30 (s, 1H, H-4); 7.74 (d, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.7$); 7.62 (d, 1H, H-7, $J_{7-6} = 8.7$); 7.32 (s, 1H, H-3); 3.17 (s, 3H, SO₂CH₃).

5.3. Nuevas experiencias. Síntesis de productos intermedios.

5.3.1. Síntesis de 2-(4-nitrofenilamino)-3-(2-yodo-5-nitrofenil)-2-propanoato de etilo⁵ (**33**).

A una solución del compuesto **28** (100 mg, 0.36 mmol) y el compuesto **30** (130 mg, 0.36 mmol) en 7 mL de CH₂Cl₂ se adicionó DBU (0.06 mL, 0.4 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 5 horas. Transcurrido este tiempo se lavó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y una solución saturada de NaCl. Se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El sólido obtenido se recristalizó de éter etílico. Se obtuvo el compuesto **33** en forma de sólido amarillo (150 mg, rendimiento 86%). Este producto no fue caracterizado debido a su inestabilidad, pero la caracterización del producto obtenido en el siguiente paso de reacción (**OCL-39**) confirma la estructura de éste.

⁴ Lawrence, L.; Rugby, A.; Sangene, H.; Springthorpe, B., Síntesis of substituted bipiperidines and their use as H1 antagonists. *PCT Int. Appl.*, **2001**, 134-135.

⁵ Brown, J.A., Synthesis of N-aryl indole-2-carboxylates via intramolecular palladium-catalysed annulation of didehydrophenylalanine derivatives. *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 1623-1626.

5.3.2. Derivados de indoles.

5.3.2.1. Síntesis de amidas de indoles.

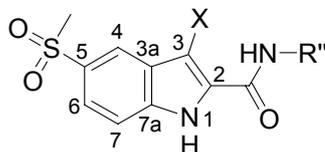


Figura 5.1. Fórmula general.

Método general:

A un matraz de fondo redondo de una boca se añadió 5-metilsulfonilindol-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1,18 mmol) y se tapó con un septum. Bajo argón se adicionó MeOH anhidro (4 mL), THF anhidro (3 mL) y un exceso de la amina correspondiente. Seguidamente se calentó a 50 °C y la reacción se mantuvo en agitación a esta temperatura durante 48-72 horas. Posteriormente se concentró (excepto en **OCL-628** que se filtró) y se purificó, obteniendo la amida correspondiente con rendimientos variables de entre 32-73%.

Todas las amidas fueron obtenidas por este método excepto el compuesto **47**.

5.3.2.1.1. Síntesis de 5-metilsulfonilindol-2-carboxamida **47** (R'', X=H).

Una suspensión de 5-metilsulfonilindol-2-carboxilato de metilo (600 mg, 2,37 mmol), NH₄OH al 32% (10 mL) y NH₄Cl (40 mg), se calentó a 30 °C durante 15 minutos. Después se enfrió a 0 °C durante 10 minutos, y esta operación de calentar y enfriar se repitió 5 veces. A continuación se dejó calentando a 30 °C durante 12 horas. La suspensión obtenida se filtró y se lavó con hexano y éter etílico para facilitar la desecación del producto. Se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, usando como eluyente la mezcla de disolventes CH₂Cl₂/MeOH en proporción 9:1. Se obtuvo el

compuesto **47** en forma de sólido amarillo claro (450 mg, rendimiento 80%). P.f.: 270-271 °C.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.12 (sa, 1H, NH_{ind}); 8.23 (d, 1H, H-4, *J*₄₋₆ = 1.7); 8.15 (sa, 1H, CONH₂); 7.67 (dd, 1H, H-6, *J*₆₋₇ = 8.7, *J*₆₋₄ = 1.7); 7.58 (d, 1H, H-7, *J*₇₋₆ = 8.7); 7.52 (sa, 1H, CONH₂); 7.32 (s, 1H, H-3); 3.15 (s, 3H, SO₂CH₃).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, 60 °C): δ 8.21 (d, 1H, H-4, *J*₄₋₆ = 1.7); 7.98-7.33 (m, 4H, NH₂CO, H-6, H-7); 7.30 (s, 1H, H-3); 3.12 (s, 3H, SO₂CH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 162.01 (CO); 138.21 (C-7a); 134.31 (C-2); 132.07 (C-5); 126.32 (C-3a); 122.01 (CH-4); 121.00 (CH-6); 112.81 (CH-7); 104.27 (CH-3); 44.21 (SO₂CH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₁₀H₁₀N₂O₃SNa (M + Na)⁺ 261.030850; encontrado 261.030984 (desviación 0.5 ppm).

5.3.2.1.2. Síntesis de *N*-metil-5-metilsulfonilindol-2-carboxamida **35** (R''=Me, X=H).

El compuesto **35** se sintetizó usando metilamina 2 M en THF como se describe en el método general. El tiempo de reacción fue de 48 horas. Se purificó mediante cromatografía flash, usando como eluyente la mezcla de disolventes hexano/EtOAc en una proporción 1:1. Se obtuvo **35** en forma de sólido blanco (184 mg, rendimiento 62%). P.f.: >300 °C.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.21 (s, 1H, NH_{ind}); 8.72 (d, 1H, CONH, *J*_{NH-1''} = 3.9); 8.32 (s, 1H, H-4); 7.80-7.60 (m, 2H, H-6, H-7); 7.34 (s, 1H, H-3); 3.23 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.88 (d, 3H, H-1'', *J* = 3.9).

RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160.78 (CO); 138.08 (C-7a); 134.32 (C-2); 132.11 (C-5); 126.33 (C-3a); 122.00 (CH-4); 120.93 (CH-6); 112.83 (CH-7); 103.23 (CH-3); 44.22 (SO₂CH₃); 25.69 (CH₃-1'').

HR EI: Calculado para $C_{11}H_{12}N_2O_3S$ 252.056394 ; encontrado 252.056864 (desviación 1.9 ppm).

5.3.2.1.3. Síntesis de 5-metilsulfonilindol-*N*-propil-2-carboxamida **36** ($R''=n\text{-Pr}$, $X=H$).

El compuesto **36** se sintetizó usando propilamina (5 mL) como se describe en el método general. El tiempo de reacción fue de 48 horas. Se purificó mediante cromatografía flash, usando como eluyente la mezcla de disolventes hexano/EtOAc en una proporción 1:1. Se obtuvo **36** en forma de sólido blanco (280 mg, rendimiento 64%). P.f.: 258-260 °C.

RMN- 1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.10 (s, 1H, NH_{ind}); 8.65 (t, 1H, CONH, $J_{NH-1''}=5.7$); 8.24 (d, 1H, H-4); 7.66 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7}=8.7$, $J_{6-4}=1.8$); 7.59 (d, 1H, H-7, $J_{7-6}=8.7$); 7.31 (d, 1H, H-3, $J_{3-4}=1.6$); 3.23 (c, 2H, H-1''); 3.15 (s, 3H, SO_2CH_3); 1.59-1.47 (m, 2H, H-2''); 0.88 (t, 3H, H-3'', $J_{3''-2''}=7.4$).

RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 160.93 (CO); 138.77 (C-7a); 135.08 (C-2); 132.76 (C-5); 126.00 (C-3a); 122.64 (CH-4); 121.61 (CH-6); 113.49 (CH-7); 104.04 (CH-3); 44.92 (SO_2CH_3); 41.21 (CH_2-1''); 22.96 (CH_2-2''); 11.98 (CH_3-3'').

HR LSIMS: Calculado para $C_{13}H_{16}N_2O_3SNa$ ($M + Na$) $^+$ 303.077624; encontrado 303.077934 (desviación 1.0 ppm).

5.3.2.1.4. Síntesis de *N*-isobutil-5-metilsulfonilindol-2-carboxamida **37** ($R''=i\text{Bu}$, $R=H$).

El compuesto **37** se sintetizó usando isobutilamina (4 mL) como se describe en el método general. El tiempo de reacción fue de 72 horas. Se purificó por recristalización de acetona. Se obtuvo **37** en forma de sólido blanco (250 mg, rendimiento 72%). P.f.: 287-288 °C.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.10 (sa, 1H, NH_{ind}); 8.65 (t, 1H, CONH, $J_{NH-1''}=5.8$ Hz); 8.24 (d, 1H, H-4, $J_{4-6}=1.8$); 7.66 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7}=8.7$, $J_{6-4}=1.8$); 7.58 (d, 1H, H-7, $J_{7-6}=8.7$); 7.34 (s, 1H, H-3); 3.15 (s, 3H, SO₂CH₃); 3.09 (t, 2H, H-1''); 1.91-1.77 (m, 1H, H-2''); 0.88 (d, 6H, H-3'', H-4'' $J_{4''-2''}=6.7$).

RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 161.01 (CO); 138.78 (C-7a); 135.06 (C-2); 132.76 (C-5); 126.99 (C-3a); 122.64 (CH-4); 121.62 (CH-6); 113.49 (CH-7); 104.12 (CH-3); 46.92 (CH₂-1''); 44.92 (SO₂CH₃); 28.73 (CH-2''); 20.72 (CH₃-3'', 4'').

HR LSIMS: Calculado para C₁₄H₁₈N₂O₃SNa (M + Na)⁺ 317.093593; encontrado 317.093584 (desviación 0.0 ppm).

5.3.2.1.5. Síntesis de *N*-butil-5-metilsulfonilindol-2-carboxamida **38** (R''=*n*-Bu, X=H).

El compuesto **38** se sintetizó usando butilamina (5 mL) como se describe en el método general. El tiempo de reacción fue de 72 horas. Se purificó mediante cromatografía flash, usando como eluyente la mezcla de disolventes hexano/EtOAc en una proporción 1:1. Se obtuvo **38** en forma de sólido blanco (255 mg, rendimiento 73%). P.f.: 227-228 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 11.32 (sa, 1H, NH_{ind}); 8.25 (s, 1H, H-4); 8.00 (sa, 1H, CONH); 7.75 (d, 2H, H-6, H-7); 7.28 (d, 1H, H-3); 3.47-3.40 (m, 2H, H-1''); 3.07 (s, 3H, SO₂CH₃); 1.65-1.55 (m, 2H, 2''); 1.46-1.34 (m, 2H, H-3''); 0.92 (t, 3H, 4'', $J_{4',3'}=7.3$).

RMN-¹³C (75 MHz, CD₃COCD₃): δ 161.40 (CO); 139.41 (C-7a); 135.53 (C-2); 134.06 (C-5); 128.14 (C-3a); 123.39 (CH-4); 122.55 (CH-6); 113.76 (CH-7); 103.82 (CH-3); 45.00 (SO₂CH₃); 39.80 (CH₂-1''); 32.49 (CH₂-2''); 20.72 (CH₂-3''); 14.03 (CH₃-4'').

HR LSIMS: Calculado para C₁₄H₁₈N₂O₃SNa (M + Na)⁺ 317.093441; encontrado 317.093584 (desviación 0.5 ppm).

5.3.2.1.6. Síntesis de 5-metilsulfonilindol-*N*-pentil-2-carboxamida **39** (R''=*n*-Pen, R=X).

El compuesto **39** se sintetizó usando pentilamina (6 mL) como se describe en el método general. El tiempo de reacción fue de 48 horas. Transcurrido este tiempo apareció un sólido que fue filtrado y lavado varias veces con éter etílico. Se obtuvo **39** en forma de sólido blanco (250 mg, rendimiento 69%). P.f.: 213-214 °C.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.96 (sa, 1H, NH_{ind}); 8.61 (t, 1H, CONH, $J_{\text{NH-1''}} = 5.7$); 8.16 (d, 1H, H-4); 7.67 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.7$, $J_{6-4} = 1.8$); 7.59 (d, 1H, H-7, $J_{7-6} = 8.7$); 7.30 (s, 1H, H-3); 3.30-3.23 (m, 2H, H-1''); 3.15 (s, 3H, SO₂CH₃); 1.57-1.48 (m, 2H, H-2''); 1.33-1.26 (m, 4H, H-3'', H-4''); 0.84 (t, 3H, H-5'', $J_{5''-4''} = 6.9$).

RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160.89 (CO); 138.78 (C-7a); 135.12 (C-2); 132.79 (C-5); 127.02 (C-3a); 122.64 (CH-4); 121.61 (CH-6); 113.50 (CH-7); 104.05 (CH-3); 44.94 (SO₂CH₃); 39.40 (CH₂-1''); 29.36 (CH₂-2''); 29.23 (CH₂-3''); 22.40 (CH₂-4''); 14.45 (CH₃-5'').

HR LSIMS: Calculado para C₁₅H₂₁N₂O₃SN (M + H)⁺ 309.127402; encontrado 309.127290 (desviación -0.4 ppm).

5.3.2.1.7. Síntesis de *N*-ciclopentil-5-metilsulfonilindol-2-carboxamida **40** (R''=*c*-Pen, X=H).

El compuesto **40** se sintetizó usando ciclopentilamina (4 mL) como se describe en el método general. El tiempo de reacción fue de 72 horas. Se purificó por recristalización de MeOH. Se obtuvo **40** en forma de sólido blanco (130 mg, rendimiento 36%). P.f.: >300 °C.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.87 (sa, 1H, NH_{ind}); 8.47 (d, 1H, CONH, $J_{\text{NH-1''}} = 7.4$); 8.23 (d, 1H, H-4); 7.68 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.7$, $J_{6-4} = 1.8$); 7.58 (d, 1H, H-7, $J_{7-6} =$

8.7); 7.36 (s, 1H, H-3); 4.24 (c, 1H, H-1''); 3.15 (s, 3H, SO₂CH₃); 1.95-1.83 (m, 2H, H-2''_a, H-5''_a); 1.73-1.63 (m, 2H, H-2''_b, H-5''_b); 1.57-1.47 (m, 4H, H-3'', H-4'').

RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160.56 (CO); 138.74 (C-7a); 135.10 (C-2); 132.73 (C-5); 126.98 (C-3a); 122.60 (CH-4); 121.62 (CH-6); 113.47 (CH-7); 104.31 (CH-3); 51.23 (CH-1''); 44.89 (SO₂CH₃); 32.64 (CH₂-2'',5''); 24.16 (CH₂-3'',4'').

HR LSIMS: Calculado para C₁₅H₁₈N₂O₃SNa (M + Na)⁺ 329.093895; encontrado 329.093584 (desviación -0.9 ppm).

5.3.2.1.8. Síntesis de *N*-ciclohexil-5-metilsulfonilindol-2-carboxamida **41** (R''=c-Hex, X=H).

El compuesto **41** se sintetizó usando ciclohexilamina (6 mL) como se describe en el método general. El tiempo de reacción fue de 72 horas. Se purificó mediante cromatografía flash, usando como eluyente la mezcla de disolventes hexano/EtOAc en una proporción 2:1. Se obtuvo **41** en forma de sólido blanco (120 mg, rendimiento 32%). P.f.: 295-296 °C.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.09 (s, 1H, NH_{ind}); 8.39 (d, 1H, CONH, *J*_{NH-1''} = 8.0); 8.23 (d, 1H, H-4); 7.66 (dd, 1H, H-6, *J*₆₋₇ = 8.7, *J*₆₋₄ = 1.8); 7.59 (d, 1H, H-7, *J*₇₋₆ = 8.7); 7.35 (s, 1H, H-3); 3.84-3.70 (m, 1H, H-1''); 3.15 (s, 3H, SO₂CH₃); 1.89-1.54 (m, 5H, H-2'', H-6'', H-3''_a); 1.40-1.21 (m, 4H, H-5, H-3''_b, H-4''_a); 1.19-1.06 (m, 1H, H-4''_b).

RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160.03 (CO); 138.74 (C-7a); 135.15 (C-2); 132.75 (C-5); 126.97 (C-3a); 122.58 (CH-4); 121.61 (CH-6); 113.48 (CH-7); 104.28 (CH-3); 48.70 (CH-1''); 44.92 (SO₂CH₃); 33.00 (CH₂-2'',6''); 25.78 (CH₂-3''); 25.45 (CH₂-4'',5'').

HR LSIMS: Calculado para C₁₆H₂₀N₂O₃SNa (M + Na)⁺ 343.109290; encontrado 343.109234 (desviación -0.2 ppm).

5.3.2.1.9. Síntesis de 3-bromo-*N*-butil-5-metilsulfonilindol-2-carboxamida **49** (R''=*n*-Bu, R=Br).

A una solución de compuesto **38** (500 mg, 1.70 mmol) en NMP (10 mL) se añadió CuBr (510 mg, 1.78 mmol), DBU (271 mg, 1,78 mmol) y 2-bromoclorobenceno (1.11 g, 5.84 mmol). La mezcla se introdujo en un baño de aceite a 150 °C, y se mantuvo a reflujo durante 24 horas. Se observó que no se había formado ningún producto y se aumentó la temperatura a 180 °C. Se mantuvo en estas condiciones durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se observó la formación de un nuevo producto. La reacción se dejó enfriar y se trató con HCl 5% (20 mL) y EtOAc (20 mL). Se filtró sobre celita y el filtrado se extrajo. La fase orgánica se lavó varias veces con una solución saturada de NaCl, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente la mezcla de disolventes hexano/EtOAc en una proporción 3:1,2:1. Se obtuvo el compuesto **49** en forma de sólido blanco (78 mg, rendimiento 13%). P. f.: 213-214 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 11.41 (sa, 1H, NH_{ind}); 8.38 (d, 1H, H-4, *J*₄₋₆ = 1.7); 7.84 (dd, 1H, H-6, *J*₆₋₇ = 8.7, *J*₆₋₄ = 1.7); 7.66 (d, 1H, H-7, *J*₇₋₆ = 8.7); 7.33 (t, 1H, CONH); 3.68-3.59 (m, 2H, H-1''); 3.10 (s, 3H, SO₂CH₃); 1.79-1.67 (m, 2H, H-2''); 1.58-1.45 (m, 2H, H-3''); 1.03 (t, 3H, H-4'', *J*_{4''-3''} = 7.4).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.24 (CO); 137.36 (C-7a); 133.60 (C-2); 129.89 (C-5); 127.22 (C-3a); 123.42 (CH-4); 121.96 (CH-6); 113.79 (CH-7); 92.32 (C-3); 45.15 (SO₂CH₃); 40.01 (CH₂-1''); 31.47 (CH₂-2''); 20.30 (CH₂-3''); 13.83 (CH₃-4'').

HR LSIMS: Calculado para C₁₄H₁₈BrN₂O₃S (M + H)⁺ 373.021580; encontrado 373.022151 (desviación 1.5 ppm).

5.3.2.2. Síntesis de *N*-butil-5-metilsulfonilindol-2-carbotiamida **42**.

Una suspensión del compuesto **38** (160 mg, 0.54 mmol) y el reactivo de Lawesson (286 mg, 0.71 mmol) en tolueno anhidro (5 mL), se calentó a reflujo (110 °C) durante 12 horas. Transcurrido este tiempo se concentró y el sólido obtenido se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente la mezcla de disolventes hexano/EtOAc en una proporción 3:1. Se obtuvo el compuesto **42** en forma de sólido amarillo (150 mg, rendimiento 89%). P. f.: 144-147 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 11.07 (sa, 1H, NH_{ind}); 9.66 (sa, 1H, CSNH); 8.25 (d, 1H, H-4); 7.80 (d, 1H, H-7, $J_{7-6} = 8.7$); 7.74 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.7$, $J_{6-4} = 1.7$); 7.29 (d, 1H, H-3); 3.90-3.83 (m, 2H, H-1''); 3.07 (s, 3H, SO₂CH₃); 1.81-1.71 (m, 2H, H-2''); 1.50-1.37 (m, 2H, H-3''); 0.95 (t, 3H, H-4'', $J_{4''-3''} = 7.4$).

RMN-¹³C (75 MHz, CD₃COCD₃): δ 187.06 (CS); 140.01 (C-7a); 139.42 (C-2); 134.36 (C-5); 128.29 (C-3a); 123.84 (CH-4); 122.88 (CH-6); 113.97 (CH-7); 100.69 (CH-3); 46.20 (CH₂-1''); 44.99 (SO₂CH₃); 30.69 (CH₂-2''); 20.88 (CH₂-3''); 14.06 (CH₃-4'').

HR LSIMS: Calculado para C₁₄H₁₉N₂O₂S₂ (M + H)⁺ 311.088130; encontrado 311.088797 (desviación 2.1 ppm).

5.3.2.3. Síntesis de 5-metilsulfonilindol-2-carbonitrilo **43**.

A una suspensión del compuesto **47** (185 mg, 0.78 mmol), en tolueno anhidro (6 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se le adicionó POCl₃ (0.8 mL, 8.49 mmol). Se calentó a reflujo (120 °C) durante 5 horas. Posteriormente se concentró y se extrajo con EtOAc y una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se obtuvo un sólido que se purificó mediante cromatografía flash, usando como eluyente la mezcla de disolventes hexano/EtOAc en una proporción 1:1. Se obtuvo el compuesto **43** en forma de sólido blanco (160 mg, rendimiento 94%). P.f.: 231-232 °C.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.91 (sa, 1H, NH_{ind}); 8.31 (d, 1H, H-4, $J_{4-6} = 1.7$ Hz); 7.81 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.8$ Hz, $J_{6-4} = 1.7$ Hz); 7.67 (d, 1H, H-7, $J_{7-6} = 8.8$ Hz); 7.59 (s, 1H, H-3); 3.18 (s, 3H, SO₂CH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 138.63 (C-7a); 133.52 (C-5); 125.08 (C-3a); 123.08 (CH-6); 122.45 (CH-4); 114.60 (CH-3); 113.65 (CN); 113.20 (CH-7); 108.44 (C-2); 44.02 (SO₂CH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₁₀H₈N₂O₂SNa (M + Na)⁺ 243.020375; encontrado 243.020419 (desviación -0.2 ppm).

5.3.2.4. Síntesis de 5-metilsulfonilindol-2-carboxilato de butilo 44.

A una suspensión del compuesto **48** (500 mg, 2.09 mmol) en *n*-butanol (14 mL) se le adicionó H₂SO₄ concentrado (1 mL) y se calentó a reflujo (100 °C) durante 20 horas. Transcurrido este tiempo se dejó enfriar y se concentró. Seguidamente se extrajo con EtOAc y una solución 1 N de NaOH. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El sólido obtenido se recrystalizó de EtOH y hexano. Se obtuvo el compuesto **44** en forma de sólido blanco (522 mg, rendimiento 85%). P.f.: 109-110 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 11.42 (sa, 1H, NH_{ind}); 8.35 (d, 1H, H-4, $J_{4-6} = 1.7$); 7.81 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.7$, $J_{6-4} = 1.7$); 7.73 (dt, 1H, H-7, $J_{7-6} = 8.7$, $J_{7-2'} = 0.8$); 7.41-7.40 (m, 1H, H-3); 4.35 (t, 2H, H-1'', $J_{2'-3''} = 6.6$); 3.09 (s, 3H, SO₂CH₃); 1.80-1.70 (m, 2H, H-2''); 1.54-1.42 (m, 2H, H-3''); 0.96 (t, 3H, H-4'', $J_{4''-3''} = 7.4$).

RMN-¹³C (75 MHz, CD₃COCD₃): δ 160.98 (CO); 139.40 (C-7a); 133.83 (C-5); 130.55 (C-2); 126.82 (C-3a); 123.29 (CH-4); 122.84 (CH-6); 113.30 (CH-7); 109.18 (CH-3); 64.68 (CH₂-1''); 44.16 (SO₂CH₃); 30.18 (CH₂-2''); 18.99 (CH₂-3''); 13.14 (CH₃-4'').

HR LSIMS: Calculado para C₁₄H₁₈NO₄S (M + H)⁺ 296.095911; encontrado 296.095655 (desviación -0.9 ppm).

5.3.2.5. Síntesis de benzoilindoles.

Método general⁶:

A una solución del compuesto **43** (1 eq) en THF anhidro (4 mL/ mmol), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le adicionó gota a gota el derivado magnesiano correspondiente (3 eq.). Durante la adición apareció de un precipitado blanco que posteriormente desapareció dando lugar a solución amarilla. Finalizada la adición se dejó 2 horas en las condiciones anteriores. Transcurrido este tiempo se le añadió a la mezcla de reacción HCl 2 N y se dejó con agitación a temperatura ambiente una noche. La suspensión formada se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó varias veces con HCl 2 N y agua. Seguidamente se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se obtuvo un sólido que se purificó mediante cromatografía flash, usando como eluyente la mezcla de disolventes hexano/EtOAc en una proporción 3:1 para el compuesto **45** y en una proporción 3:2 para el compuesto **46**.

5.3.2.5.1. Síntesis de 2-(*p*-clorobenzoil)-5-metilsulfonilindol **45**.

Se partió del compuesto **43** (100 mg, 0.45 mmol) y se obtuvo el producto **45** en forma de sólido blanco (130 mg, rendimiento 86%). P.f.: 246-248 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CD₃COCD₃): δ 11.55 (sa, 1H, NH_{ind}); 8.42 (d, 1H, H-4); 8.05 (d, 2H, H-2,6 Bz, *J*₂₋₃ = 8.6); 7.89 (dd, 1H, H-6, *J*₆₋₇ = 8.8, *J*₆₋₄ = 1.8); 7.82 (d, 1H, H-7, *J*₇₋₆ = 8.8); 7.66 (d, 2H, H-3,5 Bz, *J*₃₋₂ = 8.6); 7.47 (d, 1H, H-3); 3.12 (s, 3H, SO₂CH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CD₃COCD₃): δ 185.16 (CO); 139.92 (C-7a); 138.32 (C-4 Bz); 136.41 (C-5, C-1 Bz); 133.98 (C-2); 130.90 (CH-2,6 Bz); 128.87 (CH-3,5 Bz); 126.96 (C-3a); 124.17 (CH-4); 123.88 (CH-6); 113.50 (CH-3); 112.92 (CH-7); 44.06 (SO₂CH₃).

⁶ Pirrung, M.C.; Shuey, S.W. Photoremovable protecting groups for phosphorylation of chiral alcohols. Asymmetric synthesis of phosphotriesters of (-)-3',5'-dimethoxybenzoic acid. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3890-3897.

HR LSIMS: Calculado para $C_{16}H_{12}ClNO_3SNa$ ($M + Na$)⁺ 255.054168; encontrado 255.054203 (desviación 0.4 ppm).

5.3.2.5.1. Síntesis de 2-(*p*-fluorobenzoil)-5-metilsulfonilindol 46.

Se partió del compuesto **43** (500 mg, 2,27 mmol) y se obtuvo el producto **46** en forma de sólido amarillo (500 mg, rendimiento 70%). P.f.: 222-223 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CD_3COCD_3): δ 11.52 (sa, 1H, NH_{ind}); 8.40 (d, 1H, H-4); 8.12 (dd, 2H, H-2,6 Bz, $J_{2-3} = 8.8$, $J_{2-F} = 5.4$); 7.89 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.8$, $J_{6-4} = 1.7$); 7.81 (d, 1H, H-7, $J_{7-6} = 8.8$); 7.44 (d, 1H, H-3); 7.37 (t, 2H, H-3,5 Bz, $J_{3-2} = 8.8$, $J_{3-F} = 8.8$); 3.12 (s, 3H, SO_2CH_3).

RMN-¹³C (75 MHz, CD_3COCD_3): δ 184.95 (CO); 139.90 (C-7a, C-4 Bz); 136.65 (C-5); 134.39 (C-1 Bz, $J_{C-F} = 3.1$ Hz); 134.07 (C-2); 132.00 (CH-2,6 Bz, $J_{C-F} = 9.2$ Hz); 127.06 (C-3a); 124.14 (CH-4); 123.80 (CH-6); 115.68 (CH-3,5 Bz, $J_{C-F} = 22.0$ Hz); 113.50 (CH-3); 112.69 (CH-7); 44.14 (SO_2CH_3).

HR LSIMS: Calculado para $C_{16}H_{12}FNO_3SNa$ ($M + Na$)⁺ 340.041962; encontrado 340.041963 (desviación 0.0 ppm).

5.4. Síntesis de productos finales.

Procedimiento A⁷

Una solución del derivado de indol (1 eq), CuBr (1.1 eq), K_2CO_3 anhidro (1.1 eq) y el haluro de fenilo correspondiente (3 eq), en NMP (6 mL/ mmol), se calentó a 160 °C, y se mantuvo durante 12-48 horas. Transcurrido este tiempo la reacción se dejó enfriar y se

⁷ Plattner, J.J.; Parks, J.A., Preparation of new dihydrofuro[2,3-*f*]indole derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, **1983**, *20*, 1059-1062.

trató con HCl 5% y EtOAc. Se filtró sobre celita y el filtrado se extrajo. La fase orgánica se lavó varias veces con una solución saturada de NaCl, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash usando como eluyente la mezcla de disolventes hexano/EtOAc.

Procedimiento B

A una solución del derivado de indol (1 eq) en NMP (6 mL/ mmol), se añadió CuBr (1.1 eq), DBU (1.1 eq) y el haluro de fenilo correspondiente (3eq). La mezcla se introdujo en un baño de aceite a 150 °C, y se mantuvo a esta temperatura durante 12-96 horas. Transcurrido este tiempo la reacción se dejó enfriar y se trató con HCl 5% y EtOAc. Se filtró sobre celita y el filtrado se extrajo. La fase orgánica se lavó varias veces con una solución saturada de NaCl, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente la mezcla de disolventes hexano/EtOAc.

Procedimiento C⁸

A un matraz de dos bocas se añadió una punta de espátula de tamiz molecular de 4 Å, se dejó enfriar y seguidamente se adicionó el derivado de indol (1 eq), el ácido fenilborónico correspondiente (3 eq) y el acetato de cobre (II) anhidro (2 eq). Posteriormente se adicionó THF anhidro o CH_2Cl_2 anhidro (según la solubilidad del producto de partida), y finalmente a la solución se añadió piridina (4 eq). La reacción se dejó a temperatura ambiente durante 24-72 horas. Transcurrido este tiempo se filtró sobre celita y se lavó con CH_2Cl_2 y acetona. El filtrado se concentró y el crudo obtenido se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente la mezcla de disolventes hexano/EtOAc.

⁸ Mederski, W.K.R.; Lefort, M.; German, M.; Kux, D., N-aryl heterocycles via coupling reactions with arylboronic acids. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12757-12770.

Procedimiento D⁵

A una solución del producto **33** (1 eq) en DMF bajo atmósfera de argón, y a temperatura ambiente, se añadió PdCl₂ (pddf) (6 mol %) y KOAc (3 eq). La mezcla se calentó a 90 °C, durante 2 horas. Después se lavó con H₂O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente la mezcla de disolventes hexano/EtOAc.

5.4.1. Familia de indoles descarboxilados.

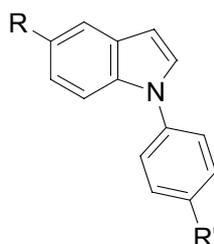


Figura 5.2. Fórmula general.

5.4.1.1. Síntesis de 1-fenil-5-metilsulfonilindol **OCL-1** (R=SO₂Me, R'=H).

El compuesto **OCL-1** se obtuvo a partir de 5-metilsulfonilindol 2-carboxilato de metilo (300 mg, 1.18 mmol) y yodobenceno (0.40 mL, 3.55 mmol), como se describe en el procedimiento A. El tiempo de reacción fue de 12 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 4:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-1** en forma de líquido amarillo (110 mg, rendimiento 34%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.8); 7.72 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8, J_{6-4} = 1.8); 7.60 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 8.8); 7.57-7.42 (m, 6H, H-2, H-Ph); 6.80 (d, 1H, H-3, J_{3-2} = 3.3); 3.06 (s, 3H, SO₂CH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 138.79 (C-7a); 138.21 (C-1 Ph); 132.38 (C-5); 130.82 (CH-2); 129.99 (CH-3,5 Ph); 128.87 (C-3a); 127.68 (CH-4 Ph); 124.79 (CH-2,6 Ph); 122.06 (CH-4); 120.83 (CH-6); 111.28 (CH-7); 104.91 (CH-3); 45.27 (SO₂CH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₁₅H₁₃NO₂SNa (M + Na)⁺ 294.056724; encontrado 294.056470 (desviación -0.9 ppm).

5.4.1.2. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(*p*-tolil)indol OCL-2 (R=SO₂Me, R'=Me).

El compuesto **OCL-2** se obtuvo a partir de 5-metilsulfonilindol 2-carboxilato de metilo (100 mg, 0.39 mmol) y *p*-yodotolueno (258 mg, 1.18 mmol), como se describe en el procedimiento A. El tiempo de reacción fue de 48 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 4:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-2** en forma de sólido marrón claro (35 mg, rendimiento 32%). P. f.: 107-109 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, 1H, H-4, *J*₄₋₆ = 1.7); 7.73 (dd, 1H, H-6, *J*₆₋₇ = 8.7, *J*₆₋₄ = 1.7); 7.58 (d, 1H, H-7, *J*₇₋₆ = 8.7); 7.44 (d, 1H, H-2, *J*₂₋₃ = 3.3); 7.35 (s, 4H, H-Ph); 6.80 (d, 1H, H-3, *J*₃₋₂ = 3.3); 3.08 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.45 (s, 3H, H-1').

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 138.40 (C-7a); 137.75 (C-4 Ph); 136.29 (C-1 Ph); 132.30 (C-5); 130.95 (CH-2); 130.52 (CH-3,5 Ph); 128.76 (C-3a); 124.74 (CH-2,6 Ph); 122.02 (CH-4); 120.72 (CH-6); 111.29 (CH-7); 104.63 (CH-3); 45.32 (SO₂CH₃); 21.20 (CH₃-1').

HR LSIMS: Calculado para C₁₆H₁₅NO₂SNa (M + Na)⁺ 308.072488; encontrado 308.072120 (desviación -1.2 ppm).

5.4.1.3. Síntesis de 1-(*p*-etilfenil)-5-metilsulfonilindol OCL-3 (R=SO₂Me, R'=Et).

El compuesto **OCL-3** se obtuvo a partir de 5-metilsulfonilindol 2-carboxilato de metilo (100 mg, 0.39 mmol) y 1-bromo-4-etilbenceno (0.16 mL, 1.18 mmol), como se describe en el procedimiento A. El tiempo de reacción fue de 24 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 4:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-3** en forma de sirupo naranja (45 mg, rendimiento 38.5%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.8); 7.73 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8, J_{6-4} = 1.8); 7.60 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 8.8); 7.52 (d, 1H, H-2, J_{2-3} = 3.3); 7.38 (s, 4H, H-Ph); 6.80 (d, 1H, H-3, J_{3-2} = 3.3); 3.08 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.75 (c, 2H, H-1', $J_{1'-2'}$ = 7.6); 1.31 (t, 3H, H-2', $J_{2'-1'}$ = 7.6);

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 144.03 (C-4 Ph); 138.36 (C-7a); 136.42 (C-1 Ph); 132.21 (C-5); 130.96 (CH-2); 129.34 (CH-3,5 Ph); 128.74 (C-3a); 124.79 (CH-2,6 Ph); 122.02 (CH-4); 120.70 (CH-6); 111.34 (CH-7); 104.62 (CH-3); 45.30 (SO₂CH₃); 28.56 (CH₂-1'); 15.61 (CH₃-2').

HR LSIMS: Calculado para C₁₇H₁₇NO₂SNa (M + Na)⁺ 322.087907; encontrado 322.087770 (desviación -0.4 ppm).

5.4.1.4. Síntesis de 1-(*p*-propilfenil)-5-metilsulfonilindol OCL-4 (R=SO₂Me, R'=Pr).

El compuesto **OCL-4** se obtuvo a partir de 5-metilsulfonilindol 2-carboxilato de metilo (100 mg, 0.39 mmol) y 1-bromo-4-propilbenceno (0.18 mL, 1.18 mmol), como se describe en el procedimiento A. El tiempo de reacción fue de 24 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 4:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-4** en forma de sirupo naranja (41 mg, rendimiento 33.5%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.8); 7.73 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8, J_{6-4} = 1.8); 7.60 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 8.8); 7.46 (d, 1H, H-2, J_{2-3} = 3.3); 7.39-7.33 (m, 4H, H-Ph); 6.80 (d, 1H, H-3, J_{3-2} = 3.3); 3.08 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.70-2.65 (m, 2H, H-1'); 1.77-1.65 (m, 2H, H-2'); 0.99 (t, 3H, H-3', $J_{3'-2'}$ = 7.6);

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 142.49 (C-4 Ph); 138.33 (C-7a); 136.42 (C-1 Ph); 132.19 (C-5); 130.97 (CH-2); 129.91 (CH-3,5 Ph); 128.74 (C-3a); 124.66 (CH-2,6 Ph); 122.01 (CH-4); 120.68 (CH-6); 111.35 (CH-7); 104.61 (CH-3); 45.30 (SO₂CH₃); 37.65 (CH₂-1'); 24.59 (CH₂-2'); 13.90 (CH₃-3').

HR LSIMS: Calculado para C₁₈H₁₉NO₂SNa (M + Na)⁺ 336.103631; encontrado 336.103421 (desviación -0.6 ppm).

5.4.1.5. Síntesis de 1-(*p*-clorofenil)-5-metilsulfonilindol **OCL-5** (R=SO₂Me, R'=Cl).

El compuesto **OCL-5** se obtuvo a partir de 5-metilsulfonilindol 2-carboxilato de metilo (100 mg, 0.39 mmol) y 4-bromoclorobenceno (226 mg, 1.18 mmol), como se describe en el procedimiento A. El tiempo de reacción fue de 48 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 4:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-5** en forma de sólido blanco (110 mg, rendimiento 34%). P. f.: 108-110 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.8); 7.75 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8, J_{6-4} = 1.8); 7.57 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 8.8); 7.53 (d, 2H, H-Ph, J = 8.7); 7.43 (d, 1H, H-2, J_{2-3} = 3.3); 7.42 (d, 2H, H-Ph, J = 8.7 Hz); 6.83 (d, 1H, H-3, J_{3-2} = 3.3 Hz); 3.08 (s, 3H, SO₂CH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 138.14 (C-7a); 137.31 (C-Ph); 133.42 (C-Ph); 132.70 (C-5); 130.60 (CH-2); 130.20 (2CH-Ph); 128.96 (C-3a); 126.00 (2CH-Ph); 122.16 (CH-4); 121.11 (CH-6); 111.09 (CH-7); 105.36 (CH-3); 45.25 (SO₂CH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₁₅H₁₂ClNO₂SNa (M + Na)⁺ 328.017595; encontrado 328.017498 (desviación -0.3 ppm).

5.4.1.6. Síntesis de 1-(*p*-metiltiofenil)-5-metilsulfonilindol OCL-6 (R=SO₂Me, R'=SMe).

El compuesto **OCL-6** se obtuvo a partir de 5-metilsulfonilindol 2-carboxilato de metilo (100 mg, 0.39 mmol) y 4-bromotioanisol (240 mg, 1.18 mmol), como se describe en el procedimiento A. El tiempo de reacción fue de 24 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 3:1 hexano/EtOAc. El sirupo amarillo resultante fue cristalizado de CH₂Cl₂/éter etílico obteniendo **OCL-6** en forma de sólido blanco cristalino (37 mg, rendimiento 30%). P. f.: 164-165 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, 1H, H-4); 7.74 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.7$, $J_{6-4} = 1.7$); 7.57 (d, 1H, H-7, $J_{7-6} = 8.7$); 7.44 (d, 1H, H-2, $J_{2-3} = 3.2$); 7.40 (s, 4H, H-Ph); 6.81 (d, 1H, H-3, $J_{3-2} = 3.2$); 3.08 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.55 (s, 3H, SCH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 138.56, 138.30 (C-7a, C-Ph); 135.80 (C-Ph); 132.47 (C-5); 130.76 (CH-2); 128.81 (C-3a); 127.45 (2CH-Ph); 125.25 (2CH-Ph); 122.07 (CH-4); 120.86 (CH-6); 111.20 (CH-7); 104.92 (CH-3); 45.26 (SO₂CH₃); 15.98 (SCH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₁₆H₁₅NO₂S₂Na (M + Na)⁺ 340.044558; encontrado 340.044192 (desviación -1.1 ppm).

5.4.1.7. Síntesis de 1-(*p*-metiltiofenil)-5-nitroindol OCL-7 (R=NO₂, R'=SMe).

El compuesto **OCL-7** se obtuvo a partir de 5-nitroindol-2-carboxilato de etilo (250 mg, 1.07 mmol) y 4-bromoclorobenceno (650 mg, 3.20 mmol), como se describe en el procedimiento B. El tiempo de reacción fue de 96 horas y como eluyente se usó la mezcla de disolventes hexano/ CH₂Cl₂ en una proporción 1:1 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-7** en forma de sólido amarillo (30 mg, rendimiento 10%). P. f.: 116.5-117.4 °C. En esta misma reacción se obtuvo como producto mayoritario **OCL-38**, que será descrito posteriormente en la familia de ésteres etílicos.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 2.2); 8.10 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 9.1, J_{6-4} = 2.2); 7.47 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 9.1); 7.43 (d, 1H, H-2, J = 3.3); 7.39 (s, 4H, H-Ph); 6.84 (d, 1H, H-3, J = 3.3); 2.55 (s, 3H, SCH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 142.30 (C-5); 138.86, 138.82 (C-Ph, C-7a); 135.66 (C-Ph); 131.30 (CH-2); 128.48 (C-3a); 127.75 (2CH-Ph); 125.22 (2CH-Ph); 118.36 (CH-4); 118.03 (CH-6); 110.48 (CH-7); 105.69 (CH-3); 15.97 (SCH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₁₅H₁₂N₂O₂SNa (M + Na)⁺ 307.063568; encontrado 307.063294 (desviación -1.0 ppm).

5.4.2. Familia de amidas de indoles.

5.4.2.1. Síntesis de *N*-amidas de indoles.

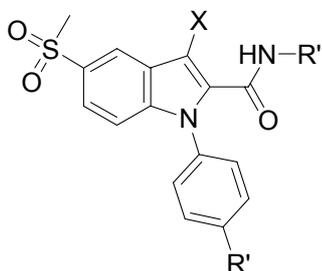


Figura 5.3. Fórmula general.

5.4.2.1.1. Síntesis de *N*-butil-5-metilsulfonil-1-(*p*-tolil)indol-2-carboxamida OCL-8 (R=Me, R''=*n*-Bu, X=H).

El compuesto **OCL-8** se obtuvo a partir del derivado **38** (200 mg, 0.68 mmol) y *p*-yodotolueno (445 mg, 2.04 mmol), como se describe en el procedimiento B. El tiempo de reacción fue de 14 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 2:1

hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-8** en forma de sólido blanco (200 mg, rendimiento 77%). P. f.: 175-176 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.7); 7.71 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8, J_{6-4} = 1.7); 7.32 (d, 2H, H-Ph); 7.23-7.16 (m, 4H, H-7, H-3, H-Ph); 6.23 (ta, 1H, CONH); 3.33-3.26 (m, 2H, H-1''); 3.06 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.44 (s, 3H, H-1'); 1.49-1.39 (m, 2H, H-2''); 1.30-1.18 (m, 2H, H-3''); 0.91 (t, 3H, H-4'', $J_{4''-3''}$ = 7.3).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.70 (CO); 141.52 (C-7a); 139.05 (C-4 Ph); 136.53 (C-2); 134.73 (C-1 Ph); 133.10 (C-5); 130.36 (2CH-Ph); 127.30 (2CH-Ph); 126.01 (C-3a); 122.88 (CH-4); 122.32 (CH-6); 112.24 (CH-7); 107.14 (CH-3); 45.20 (SO₂CH₃); 39.50 (CH₂-1''); 31.49 (CH₂-2''); 21.35 (CH₃-1'); 20.07 (CH₂-3''); 13.77 (CH₃-4'').

HR LSIMS: Calculado para C₂₁H₂₅N₂O₃S (M + H)⁺ 385.158325; encontrado 385.158590 (desviación 0.7 ppm).

5.4.2.1.2. Síntesis de *N*-butil-1-(*p*-clorofenil)-5-metilsulfonilindol-2-carboxamida **OCL-9** (R = Cl, R'' = *n*-Bu, X = H).

El compuesto **OCL-9** se obtuvo a partir del derivado **38** (295 mg, 1.00 mmol) y 4-bromoclorobenceno (574 mg, 3.00 mmol), como se describe en el procedimiento B. El tiempo de reacción fue de 18 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 2:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-9** en forma de sólido blanco (110 mg, rendimiento 14%). P. f.: 170-173 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (s, 1H, H-4); 7.71 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8, J_{6-4} = 1.6); 7.49 (d, 2H, H-Ph, J = 8.6); 7.27 (d, 2H, H-Ph, J = 8.6); 7.20 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 8.8); 7.11 (s, 1H, H-3); 6.37 (ta, 1H, CONH); 3.37-3.30 (m, 2H, H-1''); 3.07 (s, 3H, SO₂CH₃); 1.57-1.47 (m, 2H, H-2''); 1.39-1.26 (m, 2H, H-3''); 0.91 (t, 3H, H-4'', $J_{4''-3''}$ = 7.3).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.59 (CO); 141.30 (C-7a); 136.17, 136.02 (C-2, C-Ph); 134.76 (C-Ph); 133.42 (C-5); 129.80 (2CH-Ph); 128.81 (2CH-Ph); 126.09 (C-3a);

122.96 (CH-4); 122.66 (CH-6); 112.06 (CH-7); 106.72 (CH-3); 45.17 (SO₂CH₃); 39.61 (CH₂-1''); 31.58 (CH₂-2''); 20.14 (CH₂-3''); 13.78 (CH₃-4'').

HR LSIMS: Calculado para C₂₀H₂₁ClN₂O₃SNa (M + Na)⁺ 427.085795; encontrado 427.085912 (desviación 0.3 ppm).

5.4.2.1.3. Síntesis de *N*-butil-1-(3,5-diclorofenil)-5-metilsulfonil indol-2-carboxamida **OCL-10** (R=3,5-Cl, R''=*n*-Bu, X=H).

El compuesto **OCL-10** se obtuvo a partir del derivado **38** (200 mg, 0.68 mmol) y 1,3-dicloro-5-yodobenceno (557 mg, 2.04 mmol), como se describe en el procedimiento B. El tiempo de reacción fue de 12 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 2:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-10** en forma de sólido blanco (100 mg, rendimiento 35%). P. f.: 194-195 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (d, 1H, H-4); 7.74 (dd, 1H, H-6, *J*₆₋₇ = 8.8, *J*₆₋₄ = 1.7); 7.47 (t, 1H, H-4 Ph, *J*₄₋₂ = 1.8); 7.28-7.20 (m, 3H, H-7, H-2,6 Ph); 7.07 (s, 1H, H-3); 6.53 (ta, 1H, CONH); 3.39-3.33 (m, 2H, H-1''); 3.07 (s, 3H, SO₂CH₃); 1.62-1.51 (m, 2H, H-2''); 1.43-1.30 (m, 2H, H-3''); 0.93 (t, 3H, H-4'', *J*_{4''-3''} = 7.3).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.37 (CO); 140.95 (C-7a); 139.40 (C-1 Ph); 136.10 (C-2); 135.65 (C-3,5 Ph); 133.71 (C-5); 129.09 (CH-4 Ph); 126.25 (CH-2,6 Ph); 123.02 (CH-4); 122.94 (CH-6); 111.87 (CH-7); 106.87 (CH-3); 45.19 (SO₂CH₃); 39.68 (CH₂-1''); 31.62 (CH₂-2''); 20.18 (CH₂-3''); 13.82 (CH₃-4'').

HR LSIMS: Calculado para C₂₀H₂₀Cl₂N₂O₃SNa (M + Na)⁺ 461.047034; encontrado 461.046940 (desviación -0.2 ppm).

5.4.2.1.4. Síntesis de *N*-butil-5-metilsulfonil-1-(*p*-metoxifenil)indol-2-carboxamida OCL-11 (R=OMe, R''=*n*-Bu, X=H).

El compuesto **OCL-11** se obtuvo a partir del derivado **38** (200 mg, 0.68 mmol) y 4-bromoanisol (0.26 mL, 2.04 mmol), como se describe en el procedimiento B. El tiempo de reacción fue de 41 horas. Se usó como eluyente una mezcla de disolventes CH₂Cl₂/MeOH en una proporción 100-0.2. Se aisló **OCL-11** en forma de sólido blanco (80 mg, rendimiento 30%). P. f.: 167-168 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (d, 1H, H-4, *J*₄₋₆= 1.8); 7.70 (dd, 1H, H-6, *J*₆₋₇= 8.8, *J*₆₋₄= 1.8); 7.26 (d, 2H, H-Ph, *J*= 8.8); 7.18 (d, 2H, H-7, H-3); 7.03 (d, 2H, H-Ph, *J*= 8.8); 6.08 (ta, 1H, CONH); 3.88 (s, 3H, OCH₃); 3.34-3.27 (m, 2H, H-1''); 3.07 (s, 3H, SO₂CH₃); 1.49-1.40 (m, 2H, H-2''); 1.32-1.17 (m, 2H, H-3''); 0.88 (t, 3H, H-4'', *J*_{4''-3''}= 7.3).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.66 (CO); 159.93 (C-4 Ph); 141.86 (C-7a); 136.55 (C-2); 133.19 (C-5); 129.86 (C-1 Ph); 128.81 (CH-2,6 Ph); 125.90 (C-3a); 122.90 (CH-4); 122.38 (CH-6); 114.92 (CH-3,5 Ph); 112.25 (CH-7); 107.07 (CH-3); 55.63 (OCH₃); 45.19 (SO₂CH₃); 39.50 (CH₂-1''); 31.52 (CH₂-2''); 20.07 (CH₂-3''); 13.75 (CH₃-4'').

HR LSIMS: Calculado para C₂₁H₂₄N₂O₄SNa (M + Na)⁺ 423.135592; encontrado 423.135449 (desviación -0.3 ppm).

5.4.2.1.5. Síntesis de *N*-butil-5-metilsulfonil-1-(*p*-metiltiofenil)indol-2-carboxamida OCL-12 (R = SMe, R''=*n*-Bu, X = H).

El compuesto **OCL-12** se obtuvo por dos procedimientos:

1. a partir del derivado **38** (200 mg, 0.68 mmol) y 4-bromotioanisol (414 mg, 2.04 mmol), como se describe en el procedimiento B. El tiempo de reacción fue de 40 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 2:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-12** en forma de sólido amarillo (145 mg, rendimiento 52%). P. f.: 172-173 °C.

2. a partir del derivado **38** (76 mg, 0.26 mmol) y ácido 4-metiltiofenilborónico (131 mg, 0.78 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 36 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 2:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-12** en forma de sólido blanco (92 mg, rendimiento 85%). P. f.: 172-173 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.6); 7.72 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8, J_{6-4} = 1.6); 7.38 (d, 2H, H-3,5 Ph, J = 8.6); 7.28-7.21 (m, 3H, H-7, H-2,6 Ph); 7.16 (s, 1H, H-3); 6.20 (ta, 1H, CONH); 3.37-3.30 (m, 2H, H-1''); 3.08 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.55 (s, 3H, SCH₃); 1.52-1.44 (m, 2H, H-2''); 1.36-1.24 (m, 2H, H-3''); 0.91 (t, 3H, H-4'', $J_{4''-3''}$ = 7.3).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.64 (CO); 141.41 (C-7a); 140.03 (C-4 Ph); 136.29 (C-2); 134.03 (C-1 Ph); 133.12 (C-5); 127.79 (CH-2,6 Ph); 126.86 (CH-3,5 Ph); 125.96 (C-3a); 122.89 (CH-4); 122.39 (CH-6); 112.14 (CH-7); 106.92 (CH-3); 45.17 (SO₂CH₃); 39.53 (CH₂-1''); 31.50 (CH₂-2''); 20.09 (CH₂-3''); 15.53 (SCH₃); 13.75 (CH₃-4'').

HR LSIMS: Calculado para C₂₁H₂₅N₂O₃S₂ (M + H)⁺ 417.130662; encontrado 417.130662 (desviación 0.0 ppm).

5.4.2.1.6. Síntesis de *N*-butil-5-metilsulfonil-1-(*p*-metilsulfonilfenil) indol-2-carboxamida **OCL-13** (R=SO₂Me, R''=*n*-Bu, X=H).

Una suspensión de **OCL-12** (95 mg, 0.23 mmol) y ZnCl₂ (62 mg, 0.46 mmol) en acetona anhidra (5 mL) bajo atmósfera de argón, se enfrió a -25 °C. A continuación se le añadió KMnO₄ (72 mg, 0.46 mmol) y se dejó en agitación durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se concentró y el residuo sólido se lavó con H₂O y se extrajo CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash usando como eluyente la mezcla de disolventes hexano/EtOAc en una proporción 1:3 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-13** en forma de sólido blanco (95 mg, rendimiento 93%). P. f.: 227-228 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.7); 8.12 (d, 2H, H-3,5 Ph, J = 8.6); 7.77 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8, J_{6-4} = 1.7); 7.56 (d, 2H, H-2,6 Ph, J = 8.6); 7.24 (d, H-7, J_{7-6} = 8.8); 7.16 (s, 1H, H-3); 6.47 (ta, 1H, CONH); 3.41-3.34 (m, 2H, H-1''); 3.17 (s, 3H,

SO₂CH₃-Ph); 3.09 (s, 3H, SO₂CH₃ ind); 1.64-1.54 (m, 2H, H-2''); 1.45-1.33 (m, 2H, H-3''); 0.95 (t, 3H, H-4'', $J_{4''-3''} = 7.3$).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.50 (CO); 142.50 (C-1 Ph); 140.84 (C-7a); 140.24 (C-4 Ph); 135.94 (C-2); 133.74 (C-5); 128.80 (CH-3,5 Ph); 128.22 (CH-2,6 Ph); 126.38 (C-3a); 123.01 (CH-4,6); 111.83 (CH-7); 107.27 (CH-3); 45.13 (SO₂CH₃ ind); 44.58 (SO₂CH₃-Ph); 39.66 (CH₂-1''); 31.54 (CH₂-2''); 20.14 (CH₂-3''); 13.79 (CH₃-4'').

HR LSIMS: Calculado para C₂₁H₂₄N₂O₅S₂Na (M + Na)⁺ 471.102464; encontrado 471.102435 (desviación -0.1 ppm).

5.4.2.1.7. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(*p*-metiltiofenil)-*N*-propil indol-2-carboxamida OCL-14 (R=SMe, R''=*n*-Pr, X=H).

El compuesto **OCL-14** se obtuvo a partir del derivado **36** (150 mg, 0.54 mmol) y 4-bromotioanisol (329 mg, 1.62 mmol), como se describe en el procedimiento B. El tiempo de reacción fue de 96 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 2:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-14** en forma de sólido amarillo (30 mg, rendimiento 14%). P. f.: 191-192 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, 1H, H-4, $J_{4-6} = 1.7$); 7.73 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.8$, $J_{6-4} = 1.7$); 7.37 (d, 2H, H-3,5 Ph, $J = 8.6$); 7.27 (d, 2H, H-2,6 Ph, $J = 8.6$); 7.23 (d, 1H, H-7, $J_{7-6} = 8.8$); 7.15 (s, 1H, H-3); 6.09 (ta, 1H, CONH); 3.33-3.26 (m, 2H, H-1''); 3.07 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.54 (s, 3H, SCH₃); 1.59-1.47 (m, 2H, H-2''); 0.89 (t, 3H, H-3'', $J_{3''-2''} = 7.4$).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.67 (CO); 141.56 (C-7a); 140.16 (C-4 Ph); 136.26 (C-2); 134.07 (C-1 Ph); 133.32 (C-5); 127.88 (CH-2,6 Ph); 126.96 (CH-3,5 Ph); 126.01 (C-3a); 123.00 (CH-4); 122.59 (CH-6); 112.27 (CH-7); 106.91 (CH-3); 45.21 (SO₂CH₃); 41.53 (CH₂-1''); 22.86 (CH₂-2''); 15.61 (SCH₃); 11.42 (CH₃-3'').

HR LSIMS: Calculado para C₂₀H₂₂N₂O₃S₂Na (M + Na)⁺ 425.097069; encontrado 425.096956 (desviación -0.3 ppm).

5.4.2.1.8. Síntesis de *N*-isobutil-5-metilsulfonil-1-(*p*-metiltiofenil) indol-2-carboxamida OCL-15 (R=SMe, R''=ⁱBu, X=H).

El compuesto **OCL-15** se obtuvo a partir del derivado **37** (200 mg, 0.68 mmol) y 4-bromotioanisol (414 mg, 2.04 mmol), como se describe en el procedimiento B. El tiempo de reacción fue de 46 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 2:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-15** en forma de sólido marrón claro (160 mg, rendimiento 57%). P. f.:204-205 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (d, 1H, H-4, $J_{4-6} = 1.8$); 7.71 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.8$, $J_{6-4} = 1.8$); 7.37 (d, 2H, H-3,5 Ph, $J = 8.6$); 7.26 (d, 2H, H-2,6 Ph, $J = 8.6$); 7.21 (d, 1H, H-7, $J_{7-6} = 8.8$); 7.16 (s, 1H, H-3); 6.19 (ta, 1H, CONH); 3.16 (t, 2H, H-1''); 3.07 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.54 (s, 3H, SCH₃); 1.84-1.71 (m, 1H, H-2''); 0.87 (d, 6H, H-3'', H-4'', $J_{3''-2''} = 6.7$).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.70 (CO); 141.55 (C-7a); 140.22 (C-4 Ph); 136.41 (C-2); 134.09 (C-1 Ph); 133.37 (C-5); 127.87 (CH-2,6 Ph); 127.08 (CH-3,5 Ph); 126.03 (C-3a); 122.94 (CH-4); 122.53 (CH-6); 112.20 (CH-7); 107.03 (CH-3); 47.11 (CH₂-1''); 45.19 (SO₂CH₃); 28.56 (CH-2''); 20.10 (CH₃-3'',4''); 15.61 (SCH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₂₁H₂₄N₂O₃S₂Na (M + Na)⁺ 439.112564; encontrado 439.112606 (desviación 0.1 ppm).

5.4.2.1.9. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(*p*-metiltiofenil)-*N*-pentil indol-2-carboxamida OCL-16 (R=SMe, R''=*n*-Pe, X=H).

El compuesto **OCL-16** se obtuvo a partir del derivado **39** (100 mg, 0.32 mmol) y ácido 4-metiltiofenilborónico (163 mg, 0.73 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 46 horas. Se usó como eluyente una mezcla de disolventes CH₂Cl₂/ MeOH en una proporción 100-0.1. Se aisló **OCL-16** en forma de sólido blanco (90 mg, rendimiento 64.5%). P. f.: 205-206 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.7); 7.70 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8, J_{6-4} = 1.7); 7.36 (d, 2H, H-3,5 Ph, J = 8.6); 7.25 (d, 2H, H-2,6 Ph, J = 8.6); 7.21 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 8.8); 7.14 (s, 1H, H-3); 6.21 (ta, 1H, CONH); 3.34-3.28 (m, 2H, H-1''); 3.07 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.53 (s, 3H, SCH₃); 1.54-1.45 (m, 2H, H-2''); 1.34-1.19 (m, 4H, H-3'', 4''); 0.87 (t, 3H, H-5'').

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.64 (CO); 141.52 (C-7a); 140.14 (C-4 Ph); 136.40 (C-2); 134.12 (C-1 Ph); 133.33 (C-5); 127.87 (CH-2,6 Ph); 127.00 (CH-3,5 Ph); 126.05 (C-3a); 122.93 (CH-4); 122.48 (CH-6); 112.19 (CH-7); 106.97 (CH-3); 45.19 (SO₂CH₃); 39.83 (CH₂-1''); 29.20 (CH-2''); 29.09 (CH-3''); 22.38 (CH₂-4''); 15.60 (SCH₃); 14.03 (CH₃-5'').

HR LSIMS: Calculado para C₂₂H₂₆N₂O₃S₂Na (M + Na)⁺ 453.128603; encontrado 453.128256 (desviación -0.8 ppm).

5.4.2.1.10. Síntesis de *N*-ciclopentil-5-metilsulfonil-1-(*p*-metilfenoil)indol-2-carboxamida OCL-17 (R=SMe, R''=c-Pen, X=H).

El compuesto **OCL-17** se obtuvo a partir del derivado **40** (110 mg, 0.36 mmol) y 4-bromotioanisol (219 mg, 1.08 mmol), como se describe en el procedimiento B. El tiempo de reacción fue de 22 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 2:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-17** en forma de sólido blanco (65 mg, rendimiento 42%). P. f.: 204-205 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.6); 7.68 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8, J_{6-4} = 1.6); 7.37 (d, 2H, H-3,5 Ph, J = 8.5); 7.24 (d, 2H, H-2,6 Ph, J = 8.5); 7.19 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 8.8); 7.14 (s, 1H, H-3); 6.15 (da, 1H, CONH, $J_{NH-1''}$ = 7.4); 4.30-4.19 (m, 1H, H-1''); 3.06 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.53 (s, 3H, SCH₃); 2.01-1.88 (m, 2H, H-2''_a, 5''_a); 1.66-1.53 (m, 4H, H-2''_b, 5''_b, 3''_a, 4''_a); 1.44-1.30 (m, 2H, H-3''_b, 4''_b).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.22 (CO); 141.42 (C-7a); 140.18 (C-4 Ph); 136.46 (C-2); 134.11 (C-1 Ph); 133.25 (C-5); 127.88 (CH-2,6 Ph); 127.07 (CH-3,5 Ph); 126.05 (C-3a); 122.90 (CH-4); 122.43 (CH-6); 112.12 (CH-7); 107.15 (CH-3); 51.58 (CH-1''); 45.20 (SO₂CH₃); 33.07 (CH₂-2'', 5''); 23.75 (CH₂-3'', 4''); 15.63 (SCH₃).

HR LSIMS: Calculado para $C_{22}H_{24}N_2O_3S_2Na$ ($M + Na$)⁺ 451.112329; encontrado 451.112606 (desviación 0.6 ppm).

5.4.2.1.11. Síntesis de *N*-ciclohexil-5-metilsulfonil-1-(*p*-metiltiofenil)indol-2-carboxamida OCL-18 (R=SMe, R''=c-Hex, X=H).

El compuesto **OCL-18** se obtuvo a partir del derivado **41** (90 mg, 0.28 mmol) y 4-bromotioanisol (171 mg, 0.84 mmol), como se describe en el procedimiento B. El tiempo de reacción fue de 44 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 5:2 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-18** en forma de sólido blanco (20 mg, rendimiento 16%). P. f.: 203-205 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, 1H, H-4, $J_{4-6} = 1.6$); 7.70 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.8$, $J_{6-4} = 1.6$); 7.37 (d, 2H, H-3,5 Ph, $J = 8.5$); 7.25 (d, 2H, H-2,6 Ph, $J = 8.5$); 7.21 (d, 1H, H-7, $J_{7-6} = 8.8$); 7.14 (s, 1H, H-3); 6.02 (da, 1H, CONH, $J_{NH-1''} = 7.9$); 3.89-3.76 (m, 1H, H-1''); 3.07 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.54 (s, 3H, SCH₃); 1.94-1.83 (m, 2H, H-2''_a, 6''_a); 1.71-1.52 (m, 3H, H-2''_b, 6''_b, 3''_a); 1.41-1.06 (m, 5H, H-3''_b, 5'', 4'').

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 159.70 (CO); 141.48 (C-7a); 140.15 (C-4 Ph); 136.50 (C-2); 134.16 (C-1 Ph); 133.33 (C-5); 127.87 (CH-2,6 Ph); 127.07 (CH-3,5 Ph); 126.05 (C-3a); 122.90 (CH-4); 122.47 (CH-6); 112.15 (CH-7); 106.94 (CH-3); 48.61 (CH-1''); 45.19 (SO₂CH₃); 32.90 (CH₂-2'', 6''); 25.50 (CH₂-4''); 24.74 (CH₂-3'', 5''); 15.67 (SCH₃).

HR LSIMS: Calculado para $C_{23}H_{26}N_2O_3S_2Na$ ($M + Na$)⁺ 465.128691; encontrado 465.128256 (desviación -0.9 ppm).

5.4.2.1.12. Síntesis de 3-bromo-*N*-butil-5-metilsulfonil-1-(*p*-metiltiofenil)indol-2-carboxamida OCL-19 (R=SMe, R''=*n*-Bu, X=Br).

El compuesto **OCL-19** se obtuvo a partir del derivado **49** (50 mg, 0.14 mmol) y ácido 4-metiltiofenilborónico (70 mg, 0.42 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 48 horas, y la proporción de disolventes usada para su

purificación fue 2:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-19** en forma de sólido blanco (62 mg, rendimiento 89%). P. f.: 198-200 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.8); 7.76 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8, J_{6-4} = 1.8); 7.35 (d, 2H, H-Ph, J = 8.6); 7.25 (d, 2H, H-Ph, J = 8.6); 7.23 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 8.8); 6.56 (ta, 1H, CONH); 3.42-3.36 (m, 2H, H-1''); 3.08 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.53 (s, 3H, SCH₃); 1.61-1.51 (m, 2H, H-2''); 1.43-1.31 (m, 2H, H-3''); 0.92 (t, 3H, H-4'', $J_{4''-3''}$ = 7.3).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 159.23 (CO); 140.28 (C-7a); 140.04 (C-4 Ph); 134.19 (C-2); 134.00 (C-1 Ph); 133.69 (C-5); 127.62 (CH-2,6 Ph); 126.96 (CH-3,5 Ph); 126.31 (C-3a); 123.50 (CH-4); 121.86 (CH-6); 112.54 (CH-7); 94.68 (C-3); 45.17 (SO₂CH₃); 39.73 (CH₂-1''); 31.47 (CH₂-2''); 20.14 (CH₂-3''); 15.57 (SCH₃); 13.74 (CH₃-4'').

HR LSIMS: Calculado para C₂₁H₂₃BrN₂O₃S₂Na (M + Na)⁺ 517.022874; encontrado 517.023117 (desviación 0.5 ppm).

5.4.2.2. Síntesis de *N,N*-amidas de indoles.

5.4.2.2.1. Síntesis de *N*-metil-5-metilsulfonil-*N*-(*p*-tolil)-1-(*p*-tolil) indol-2-carboxamida **OCL-20**.

El compuesto **OCL-20** se obtuvo a partir del derivado **35** (200 mg, 0.79 mmol) y *p*-yodotolueno (519 mg, 2.38 mmol), como se describe en el procedimiento B. El tiempo de reacción fue de 36 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 2:1 hexano/EtOAc. En esta reacción se obtuvieron dos compuestos: el producto arilado en N-1 del indol y en el nitrógeno amídico **OCL-20** y el producto arilado sólo en el nitrógeno amídico **50**.

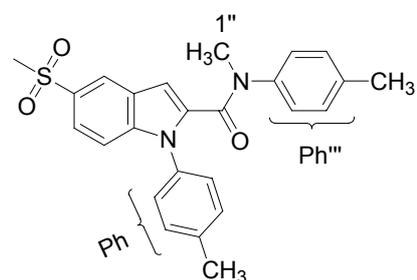


Figura 5.4. OCL-20

El compuesto **OCL-20** se aisló en forma de sólido blanco (67 mg, rendimiento 20%). P. f.: 205-206 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, 1H, H-4); 7.64 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.8$, $J_{6-4} = 1.8$); 7.30 (d, 2H, H-Ph, $J = 8.2$); 7.23 (d, 1H, H-7, $J_{7-6} = 8.8$); 7.12 (d, 2H, H-Ph, $J = 8.2$); 7.00 (d, 2H, H-Ph''', $J = 8.2$); 6.79 (d, 2H, H-Ph''', $J = 8.2$); 6.54 (s, 1H, H-3); 3.31 (s, 3H, H-1''); 3.03 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.45 (s, 3H, CH₃-Ph); 2.22 (s, 3H, CH₃-Ph''').

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 162.42 (CO); 140.82 (C-7a); 139.64 (C-Ph); 138.33 (C-Ph); 137.19 (C-Ph); 136.39 (C-2); 134.64 (C-5); 132.80 (C-Ph); 130.09 (2CH-Ph); 129.92 (2CH-Ph); 126.68 (2CH-Ph); 126.34 (C-3a); 126.17 (2CH-Ph); 122.66 (CH-4); 121.74 (CH-6); 111.84 (CH-7); 45.08 (SO₂CH₃); 37.95 (CH₃-1''); 21.33 (CH₃-Ph); 21.05 (CH₃-Ph''').

HR LSIMS: Calculado para C₂₅H₂₄N₂O₃SNa (M + Na)⁺ 455.140404; encontrado 455.140534 (desviación 0.3 ppm).

El compuesto **50** se aisló en forma de sólido blanco (60 mg, rendimiento 22%). P. f.: **205-206** °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 10.74(s, 1H, NH_{ind}); 8.05 (s, 1H, H-4); 7.72 (d, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.7$); 7.58 (d, 1H, H-7, $J_{7-6} = 8.7$); 7.30 (d, 2H, H-Ph, $J = 8.2$); 7.20 (d, 2H, H-Ph, $J = 8.2$); 5.36 (s, 1H, H-3); 3.53 (s, 3H, H-1''); 3.01 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.47 (s, 3H, CH₃-Ph''').

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 161.56 (CO); 140.97 (C-7a); 139.13 (C-Ph'''); 137.60 (C-2); 136.39 (C-2); 132.23, 132.12 (C-5, C-Ph); 130.80 (2CH-Ph); 127.61 (2CH-Ph); 127.12 (C-3a); 126.17 (2CH-Ph); 123.55 (CH-4); 122.20 (CH-6); 112.74 (CH-7); 108.27 (CH-3); 45.08 (SO₂CH₃); 39.22 (CH₃-1''); 21.34 (CH₃-Ph''').

HR LSIMS: Calculado para C₁₈H₁₉N₂O₃S (M + H)⁺ **343.1111**; encontrado **343.1116** (desviación 1.4 ppm).

5.4.2.2. Síntesis de *N*-butil-5-metilsulfonil-*N*-(*p*-metiltiofenil)-1-(*p*-metiltiofenil)indol-2-carboxamida OCL-21.

El compuesto **OCL-21** se obtuvo a partir del derivado **38** (200 mg, 0.68 mmol) y 4-bromotioanisol (414 mg, 2.04 mmol), como se describe en el procedimiento A. El tiempo de reacción fue de 55 horas y se usó como eluyente una mezcla de disolventes CH₂Cl₂/MeOH en una proporción 100-0.1. Se obtuvo **OCL-21** en forma de sólido blanco (44 mg, rendimiento 12%). P. f.: 258-260 °C.

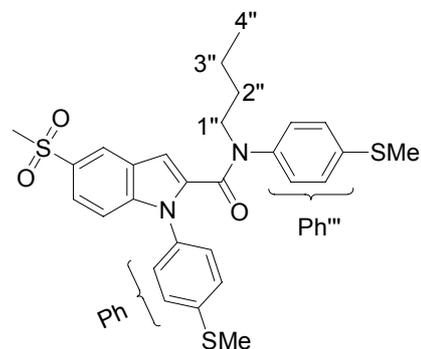


Figura 5.5. OCL-21

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (d, 1H, H-4, $J_{4,6} = 1.7$); 7.65 (dd, 1H, H-6, $J_{6,7} = 8.8$, $J_{6,4} = 1.7$); 7.35 (d, 2H, H-Ph, $J = 8.5$); 7.24 (d, 1H, H-7, $J_{7,6} = 8.8$); 7.14 (d, 2H, H-Ph, $J = 8.5$); 7.04 (d, 2H, H-Ph''', $J = 8.5$); 6.77 (d, 2H, H-Ph''', $J = 8.5$); 6.59 (s, 1H, H-3); 3.71 (t, 2H, H-1'', $J_{1'',2''} = 7.6$); 3.04 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.55 (s, 3H, SCH₃-Ph); 2.43 (s, 3H, SCH₃-Ph'''); 1.52-1.40 (m, 2H, H-2''); 1.33-1.16 (m, 2H, H-3''); 0.90-0.80 (m, 3H, H-4'').

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 162.02 (CO); 139.45, 139.40 (C-7a, C-4 Ph); 138.17 (C-4 Ph); 136.69 (C-2); 134.02 (C-1 Ph); 133.14 (C-5); 127.66 (2CH-Ph); 127.24 (2CH-Ph); 126.93 (2CH-Ph); 126.72 (2CH-Ph); 126.52 (C-3a); 122.72 (CH-4); 121.94 (CH-6); 111.73 (CH-7); 49.98 (CH₂-1''); 45.11 (SO₂CH₃); 29.67 (CH₂-2''); 20.08 (CH₂-3''); 15.75 (SCH₃-Ph); 15.60 (SCH₃-Ph'''); 13.82 (CH₃-4'').

HR LSIMS: Calculado para C₂₈H₃₀N₂O₃S₃Na (M + Na)⁺ 561.132262; encontrado 561.131628 (desviación -1.1 ppm).

5.4.2.2.3. Síntesis de *N*-butil-5-metilsulfonil-1-(*p*-metiltiofenil) indol-2-carboxamida OCL-22.

A una suspensión de **OCL-12** (48 mg, 0.12 mmol), KOH (13 mg, 0.24) y bromuro de tetrabutilamonio (1.8 mg, 0.006 mmol) en tolueno anhidro (3 mL) a temperatura ambiente a bajo atmósfera de argón, se le adicionó gota a gota una solución de MeI (22 μ L, 0.36 mmol) en tolueno anhidro (1.5 mL). La mezcla se calentó a 80 °C durante 12 horas. Después se lavó con H₂O y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash usando como eluyente la mezcla de disolventes hexano/EtOAc en una proporción 2:1. Se obtuvo **OCL-22** en forma de un sirupo incoloro (26 mg, rendimiento 53%).

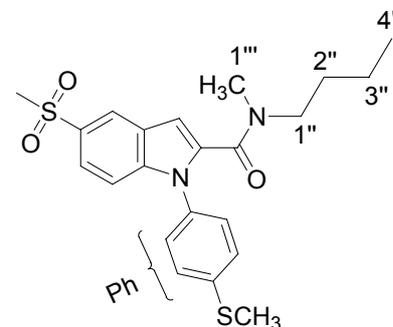


Figura 5.6. OCL-22

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (d, 1H, H-4, $J_{4-6} = 1.7$ Hz); 7.74 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.8$, $J_{6-4} = 1.7$); 7.40-7.30 (m, 5H, H-7, H-Ph); 6.86 (s, 1H, H-3); 3.38 (ta, 1H, CH₂-1''); 3.18 (ta, 1H, CH₂-1''); 3.07 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.88 (d, 3H, H-1'''); 2.53 (s, 3H, SCH₃); 1.49-1.32 (m, 2H, H-2''); 1.23-1.07 (m, 2H, H-3''); 0.91-0.78 (m, 3H, H-4'').

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, 60 °C): δ 8.29 (d, 1H, H-4, $J_{4-6} = 1.8$); 7.71 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.8$, $J_{6-4} = 1.8$); 7.45-7.31 (m, 5H, H-7, H-Ph); 7.00 (s, 1H, H-3); 3.28 (ta, 2H, CH₂-1'', $J_{1''-2''} = 7.2$); 3.15 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.85 (s, 3H, H-1'''); 2.53 (s, 3H, SCH₃); 1.42-1.32 (m, 2H, H-2''); 1.17-1.04 (m, 2H, H-3''); 0.84-0.78 (m, 3H, H-4'').

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 140.62 (C-7a); 134.43, 134.08 (C-5, C-Ph); 127.87 (4CH-Ph); 123.31 (CH-4); 122.63 (CH-6); 112.48 (CH-7); 105.49 (CH-3); 47.93 (CH₂-1''); 46.01 (SO₂CH₃); 37.51 (CH₃-1'''); 29.63 (CH₂-2''); 20.75 (CH₂-3''); 16.41 (SCH₃); 14.69 (CH₃-4'').

HR LSIMS: Calculado para C₂₂H₂₆N₂O₃S₂Na (M + Na)⁺ 453.129189; encontrado 453.128256 (desviación -2.1 ppm).

5.4.3. Familia de tioamidas de indoles.

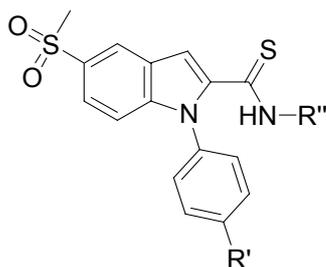


Figura 5.7. Fórmula general.

5.4.3.1. Síntesis de *N*-butil-5-metilsulfonil-1-(*p*-metiltiofenil)indol-2-carbotiamida OCL-23 (R'=SMe, R''=*n*-Bu).

Una suspensión de **OCL-12** (48 mg, 0.12 mmol) y el reactivo de Lawesson (60 mg, 1.15 mmol) en tolueno anhidro (2 mL), se calentó a reflujo durante 20 horas. Transcurrido este tiempo se concentró y el sólido obtenido se purificó por cromatografía flash, usando como eluyente la mezcla de disolventes hexano/EtOAc en una proporción 3:1. Se obtuvo **OCL-23** en forma de sólido amarillo (46 mg, rendimiento 93%). P. f.: 179-180 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CD₃Cl₃): δ 8.09 (s, 1H, H-4); 7.67 (sa, 1H, NHCS); 7.61 (d, 1H, H-6, *J*₆₋₇ = 8.8); 7.36 (d, 2H, H-3,5 Ph, *J* = 8.6); 7.28 (d, 2H, H-2,6 Ph, *J* = 8.6); 7.21 (d, 1H, H-7, *J*₇₋₆ = 8.8); 7.12 (s, 1H, H-3); 3.66-3.60 (m, 2H, H-1''); 3.01 (s, 3H, SO₂CH₃); 1.51-1.41 (m, 2H, H-2''); 1.26-1.13 (m, 2H, H-3''); 0.88 (t, 3H, H-4'', *J*_{4'-3'} = 7.3).

RMN-¹³C (75 MHz, CD₃Cl₃): δ 188.30 (CS); 143.33 (C-7a); 141.99 (C-4 Ph); 141.06 (C-2); 134.45 (C-1 Ph); 133.94 (C-5); 128.51 (CH-2,6 Ph); 128.00 (CH-3,5 Ph); 127.17 (C-3a); 123.47 (CH-4); 123.11 (CH-6); 112.79 (CH-7); 108.99 (CH-3); 46.67 (CH₂-1''); 46.06 (SO₂CH₃); 30.69 (CH₂-2''); 20.94 (CH₂-3''); 16.42 (CH₃-4''); 14.55 (SCH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₂₁H₂₄N₂O₂S₃Na (M + Na)⁺ 455.090349; encontrado 455.089763 (desviación -1.3 ppm).

5.4.4. Familia de nitrilos de indoles.

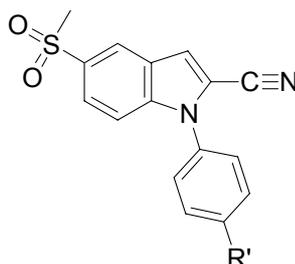


Figura 5.8. Fórmula general.

5.4.4.1. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(*p*-tolil)indol-2-carbonitrilo OCL-24 (R'=Me).

El compuesto **OCL-24** se obtuvo por dos procedimientos:

1. a partir del derivado **43** (200 mg, 0.91 mmol) y 4 *p*-yodotolueno (594 mg, 2.72 mmol), como se describe en el procedimiento B. El tiempo de reacción fue de 22 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 4:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-24** en forma de sólido marrón claro (28 mg, rendimiento 10%). P. f.: 235-237 °C.

2. a partir del derivado **43** (40 mg, 0.18 mmol) y ácido 4-tolilborónico (74 mg, 0.54 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 6 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 3:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-24** en forma de sólido blanco (56 mg, rendimiento 89%). P. f.: 235-236 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, 1H, H-4); 7.86 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.8$, $J_{6-4} = 1.8$); 7.46-7.32 (m, 6H, H-3, H-7, H-Ph); 3.08 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.48 (s, 3H, CH₃-Ph).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 140.18 (C-4 Ph); 140.09 (C-7a); 134.63 (C-5, C-1 Ph); 130.85 (2CH-Ph); 126.57 (2CH-Ph); 125.83 (C-3a); 124.24 (CH-6); 123.62 (CH-4); 115.46 (CH-3); 113.69 (CN); 112.51 (CH-7); 112.41 (C-2); 45.07 (SO₂CH₃); 21.33 (CH₃-Ph).

HR LSIMS: Calculado para C₁₇H₁₄N₂O₂SNa (M + Na)⁺ 333.067054; encontrado 333.067369 (desviación 0.9 ppm).

5.4.4.2. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(*p*-etilfenil)indol-2-carbonitrilo OCL-25 (R'=Et).

El compuesto **OCL-25** se obtuvo por dos procedimientos:

1. a partir del derivado **43** (200 mg, 0.91 mmol) y 4 *p*-bromoetilbenceno (414 mg, 2.72 mmol), como se describe en el procedimiento B. El tiempo de reacción fue de 40 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 5:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-25** en forma de sólido marrón (20 mg, rendimiento 7%). P. f.: 172-174 °C.

2. a partir del derivado **43** (12 mg, 0.05 mmol) y ácido 4-etilfenilborónico (24.5 mg, 0.16 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 4 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 3:1 hexano/EtOAc. Se aisló **OCL-25** en forma de sólido blanco (17 mg, rendimiento 98%). P. f.: 173-174 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (d, 1H, H-4); 7.87 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8, J_{6-4} = 1.8); 7.47-7.38 (m, 6H, H-3, H-7, H-Ph); 3.09 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.79 (c, 2H, H-1'); 1.33 (t, 3H, H-1').

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 146.99 (C-4 Ph); 140.12 (C-7a); 134.46 (C-5); 132.84 (C-1 Ph); 129.66 (2CH-Ph); 126.59 (2CH-Ph); 125.77 (C-3a); 124.21 (CH-6); 123.65 (CH-4); 115.52 (CH-3); 113.59 (CN); 112.58 (CH-7); 112.49 (C-2); 45.08 (SO₂CH₃); 28.69 (CH₂-1'); 15.38 (CH₃-2').

HR LSIMS: Calculado para C₁₈H₁₆N₂O₂SNa (M + Na)⁺ 347.077134; encontrado 347.077432 (desviación 0.8 ppm).

5.4.4.3. Síntesis de 1-(*p*-clorofenil)-5-metilsulfonilindol-2-carbonitrilo OCL-26 (R'=Cl).

El compuesto **OCL-26** se obtuvo a partir del derivado **43** (80 mg, 0.36 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (169 mg, 1.08 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 22 horas, y la proporción de disolventes usada para su

purificación fue 4:1 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-26** en forma de sólido blanco (105 mg, rendimiento 89%). P. f.: 228-229 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.41 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.8); 7.89 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.9, J_{6-4} = 1.8); 7.60 (d, 2H, H-3,5 Ph, J = 8.7); 7.49 (s, 1H, H-3,); 7.46-7.40 (m, 3H, H-7, H-2,6 Ph); 3.09 (s, 3H, SO₂CH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 139.99 (C-7a); 135.96 (C-4 Ph); 135.02 (C-5); 133.79 (C-1 Ph); 130.63 (CH-3,5 Ph); 128.10 (CH-2,6 Ph); 125.97 (C-3a); 124.68 (CH-6); 123.80 (CH-4); 116.12 (CH-3); 113.41 (CN); 112.26 (CH-7); 112.18 (CN); 45.05 (SO₂CH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₁₆H₁₂ClN₂O₂S (M + H)⁺ 331.030967; encontrado 331.030802 (desviación -0.5 ppm).

5.4.4.4. Síntesis de 1-(*p*-bromofenil)-5-metilsulfonilindol-2-carbonitrilo **OCL-27** (R'=Br).

El compuesto **OCL-27** se obtuvo a partir del derivado **43** (100 mg, 0.45 mmol) y ácido 4-bromofenilborónico (271 mg, 1.35 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 48 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 4:1 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-27** en forma de sólido blanco (110 mg, rendimiento 65%). P. f.: 226-228 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.41 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.8); 7.89 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.9, J_{6-4} = 1.8); 7.77 (d, 2H, H-3,5 Ph, J = 8.7); 7.49 (s, 1H, H-3,); 7.43 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 8.9); 7.37 (d, 2H, H-2,6 Ph, J = 8.7); 3.09 (s, 3H, SO₂CH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 139.89 (C-7a); 135.03 (C-5); 134.29 (C-1 Ph); 133.61 (CH-3,5 Ph); 128.31 (CH-2,6 Ph); 125.96 (C-3a); 124.68 (CH-6); 123.92 (C-4 Ph); 123.78 (CH-4); 116.13 (CH-3); 113.32 (CN); 112.23 (CH-7); 112.13 (C-2); 45.05 (SO₂CH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₁₆H₁₃BrN₂O₂SNa (M + Na)⁺ 398.977391; encontrado 398.977880 (desviación 1.2 ppm).

5.4.4.5. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(*p*-yodofenil)indol-2-carbonitrilo OCL-28 (R'=I).

El compuesto **OCL-28** se obtuvo a partir del derivado **43** (30 mg, 0.14 mmol) y ácido 4-yodofenilborónico (104 mg, 0.42 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 67 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 4:1 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-28** en forma de sólido blanco (36 mg, rendimiento 63%). P. f.: 248-249 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.41 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.7); 7.96 (d, 2H, H-3,5 Ph, J = 8.7); 7.89 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8, J_{6-4} = 1.7); 7.49 (s, 1H, H-3,); 7.44 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 8.8); 7.24 (d, 2H, H-2,6 Ph, J = 8.7); 3.09 (s, 3H, SO₂CH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 140.68 (C-7a); 140.48 (CH-3,5 Ph); 135.85, 135.81 (C-5, C-1 Ph); 129.31 (CH-2,6 Ph); 126.86 (C-3a); 125.58 (CH-6); 124.71 (CH-4); 117.12 (CH-3); 114.10 (CN o C-2); 113.18 (CH-7); 113.09 (C-2 o CN); 96.28 (C-4Ph); 45.95 (SO₂CH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₁₆H₁₁IN₂O₂SNa (M + Na)⁺ 444.948480; encontrado 444.948371 (desviación -0.2 ppm).

5.4.4.6. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(*p*-metiltiofenil)indol-2-carbonitrilo OCL-29 (R'=SMe).

El compuesto **OCL-29** se obtuvo a partir del derivado **43** (48 mg, 0.22 mmol) y ácido 4-metiltiofenilborónico (111 mg, 0.66 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 72 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 4:1 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-29** en forma de sólido blanco (56 mg, rendimiento 74%). P. f.: 207-208 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.7); 7.87 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8, J_{6-4} = 1.7); 7.47 (s, 1H, H-3,); 7.44 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 8.8); 7.45 (d, 2H, H-Ph, J = 8.7); 7.38 (d, 2H, H-Ph, J = 8.7); 3.08 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.56 (s, 3H, SCH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 141.56 (C-4 Ph); 140.12 (C-7a); 134.70 (C-5); 131.90 (C-1 Ph); 127.37 (2CH-Ph); 127.08 (2CH-Ph); 125.86 (C-3a); 124.41 (CH-6); 123.72 (CH-4); 115.71 (CH-3); 113.56 (CN); 112.45 (CH-7); 112.38 (C-2); 45.08 (SO₂CH₃); 15.55 (SCH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₁₇H₁₄N₂O₂S₂Na (M + Na)⁺ 365.039705; encontrado 365.039441 (desviación -0.7 ppm).

5.4.4.7. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(*p*-metilsulfonilfenil)indol-2-carbonitrilo OCL-30 (R'=SO₂Me).

Una suspensión de **OCL-29** (95 mg, 0.28 mmol) y ZnCl₂ (76 mg, 0.56 mmol) en acetona anhidra (5 mL) bajo atmósfera de argón, se enfrió a -25 °C. A continuación se le añadió KMnO₄ (88 mg, 0.56 mmol) y se dejó en agitación durante 4 horas. Transcurrido este tiempo se concentró y el residuo sólido se lavó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El sólido amarillo claro obtenido se lavó con éter etílico, se filtró, y el filtrado se lavó varias veces con CH₂Cl₂ y acetona. Se obtuvo **OCL-30** en forma de sólido blanco (73 mg, rendimiento 70%). P. f.: > 300 °C.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.46 (d, 1H, H-4); 8.23 (d, 2H, H-3,5 Ph, J = 8.5); 8.01-7.97 (m, 3H, H-3, H-2,6 Ph); 7.92 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.9, J_{6-4} = 1.8); 7.62 (d, H-7, J_{7-6} = 8.9); 3.36 (s, 3H, SO₂CH₃-Ph); 3.22 (s, 3H, SO₂CH₃ ind).

RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 141.89 (C-4 Ph); 139.72 (C-7a); 135.68 (C-5); 129.56 (2CH-Ph); 128.30 (2CH-Ph); 126.15 (C-3a); 125.26 (CH-6); 123.77 (CH-4); 118.15 (CH-3); 113.10 (CN); 112.91 (CH-7); 112.70 (C-2); 44.57 (SO₂CH₃ ind); 43.81 (SO₂CH₃-Ph).

HR LSIMS: Calculado para $C_{17}H_{14}N_2O_4S_2Na$ ($M + Na$)⁺ 397.028954; encontrado 397.029270 (desviación 0.8 ppm).

5.4.5. Familia de ésteres de indoles.

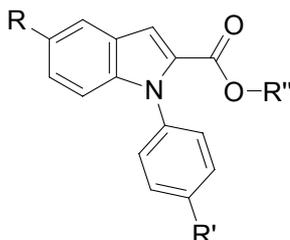


Figura 5.9. Fórmula general

5.4.5.1. Ésteres metílicos ($R''=Me$).

5.4.5.1.1. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-*p*-tolilindol-2-carboxilato de metilo **OCL-32** ($R=SO_2Me$, $R'=Me$).

El compuesto **OCL-32** se obtuvo a partir de 5-metilsulfonilindol 2-carboxilato de metilo (50 mg, 0.20 mmol) y ácido 4-tolilborónico (81.6 mg, 0.60 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 28 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 3:1 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-32** en forma de sólido blanco (50 mg, rendimiento 73%). P. f.: 176-178 °C

RMN-¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.39 (d, 1H, H-4, $J_{4-6} = 1.8$); 7.76 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7} = 8.9$, $J_{6-4} = 1.8$); 7.53 (s, 1H, H-3); 7.34 (d, 2H, H-Ph, $J = 8.2$); 7.24-7.16 (m, 3H, H-7, H-Ph); 3.80 (s, 3H, H-1''); 3.08 (s, 3H, SO_2CH_3); 2.46 (s, 3H, CH_3 -Ph).

RMN-¹³C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.05 (CO); 142.45 (C-7a); 139.00 (C-Ph); 134.84 (C-Ph); 133.47 (C-5); 131.34 (C-2); 130.06 (2CH-Ph); 127.57 (2CH-Ph); 125.57 (C-3a);

123.76 (CH-4); 123.25 (CH-6); 112.73 (CH-7); 112.10 (CH-3); 52.08 (CH₃-1''); 45.13 (SO₂CH₃); 21.39 (CH₃-Ph).

HR LSIMS: Calculado para C₁₈H₁₇NO₄SNa (M + Na)⁺ 366.077794; encontrado 366.077600 (desviación -0.5 ppm).

5.4.5.1.2. Síntesis de 1-(*p*-clorofenil)-5-metilsulfonilindol-2-carboxilato de metilo OCL-33 (R=SO₂Me, R'=Cl).

El compuesto **OCL-33** se obtuvo a partir de 5-metilsulfonilindol 2-carboxilato de metilo (50 mg, 0.20 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (93 mg, 0.60 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 22 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 3:1 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-33** en forma de sólido blanco (64 mg, rendimiento 88%). P. f.: 178-180 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (s, 1H, H-4); 7.79 (dd, 1H, H-6, *J*₆₋₇ = 8.8, *J*₆₋₄ = 1.5); 7.55 (s, 1H, H-3); 7.52 (d, 2H, H-3,5 Ph, *J* = 8.7); 7.27 (d, 2H, H-2,6 Ph, *J* = 8.7); 7.19 (d, 1H, H-7, *J*₇₋₆ = 8.8); 3.80 (s, 3H, H-1''); 3.08 (s, 3H, SO₂CH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.96 (CO); 142.26 (C-7a); 135.99 (C-Ph); 135.02 (C-Ph); 133.88 (C-5); 131.20 (C-2); 129.72 (2CH-Ph); 129.26 (2CH-Ph); 125.74 (C-3a); 123.90 (CH-4); 123.66 (CH-6); 112.64 (CH-7); 112.45 (CH-3); 52.20 (CH₃-1''); 45.11 (SO₂CH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₁₇H₁₄ClNO₄SNa (M + Na)⁺ 386.022247; encontrado 386.022977 (desviación 1.9 ppm).

5.4.5.1.3. Síntesis de 1-(3,5-diclorofenil)-5-metilsulfonilindol-2-carboxilato de metilo OCL-34, (R=SO₂Me, R'=3,5-Cl).

El compuesto **OCL-34** se obtuvo a partir de 5-metilsulfonilindol 2-carboxilato de metilo (50 mg, 0.20 mmol) y ácido 3,5-diclorofenilborónico (114.5 mg, 0.60 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 22 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 3:1 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-34** en forma de sólido blanco (70 mg, rendimiento 88%). P. f.: 228-229 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (s, 1H, H-4); 7.83 (dd, 1H, H-6, *J*₆₋₇= 8.8, *J*₆₋₄= 1.6); 7.55-7.53 (m, 2H, H-3, H-4 Ph); 7.26-7.21 (m, 3H, H-2,6 Ph, H-7); 3.84 (s, 3H, H-1''); 3.08 (s, 3H, SO₂CH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.71 (CO); 142.03 (C-7a); 139.26 (C-Ph); 135.62 (C-3,5 Ph); 134.28 (C-5); 131.08 (C-2); 129.47 (CH-4Ph); 126.90 (CH-2,6Ph); 125.86 (C-3a); 124.05 (CH-4); 123.98 (CH-6); 113.04 (CH-7); 112.32 (CH-3); 52.34 (CH₃-1''); 45.10 (SO₂CH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₁₇H₁₃Cl₂NO₄SNa (M + Na)⁺ 419.983987; encontrado 419.984005 (desviación 0.0 ppm).

5.4.5.1.4. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(*p*-metiltiofenil)indol-2-carboxilato de metilo OCL-35 (R=SO₂Me, R'=SMe).

El compuesto **OCL-35** se obtuvo a partir de 5-metilsulfonilindol-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0.40 mmol) y ácido 4-metiltiofenilborónico (202 mg, 1.20 mmol) como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 48 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 3:1 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-35** en forma de sólido blanco (95 mg, rendimiento 65%). P. f.: 127-128 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.7); 7.77 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8 Hz, J_{6-4} = 1.7 Hz); 7.53 (s, 1H, H-3); 7.38 (d, 2H, H-3,5 Ph, J = 8.6 Hz); 7.25-7.20 (m, 3H, H-7, H-2,6 Ph); 3.81 (s, 3H, H-1''); 3.08 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.55 (s, 3H, SCH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 161.01 (CO); 142.44 (C-7a); 140.14 (C-4 Ph); 134.22 (C-1 Ph); 133.71 (C-5); 131.33 (C-2); 128.19 (CH-2,6 Ph); 126.76 (CH-3,5 Ph); 125.66 (C-3a); 123.79 (CH-4); 123.42 (CH-6); 112.64 (CH-7); 112.33 (CH-3); 52.11 (CH₃-1''); 45.12 (SO₂CH₃); 15.61 (SCH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₁₈H₁₇NO₄S₂Na (M + Na)⁺ 398.049530; encontrado 398.049672 (desviación 0.4 ppm).

5.4.5.1.5. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(*p*-metilsulfonilfenil)indol-2-carboxilato de metilo OCL-36 (R=SO₂Me, R'=SO₂Me).

A una suspensión de **OCL-35** (50 mg, 0.13 mmol) en MeOH (3 mL) se le adicionó gota a gota una solución de oxone (160 mg, 0.26 mmol) en H₂O (1 mL) y se dejó en agitación durante 1.5 horas. Transcurrido este tiempo se concentró el MeOH y la suspensión acuosa se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ hasta pH=7 y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se obtuvo **OCL-36** en forma de sólido blanco (53 mg, rendimiento cuantitativo). P. f.: > 300 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.41 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.7); 8.13 (d, 2H, H-3,5 Ph, J = 8.5); 7.80 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.9, J_{6-4} = 1.7); 7.59 (s, 1H, H-3); 7.55 (d, 2H, H-2,6 Ph, J = 8.5 Hz); 7.21 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 8.9); 3.81 (s, 3H, H-1''); 3.16 (s, 3H, SO₂CH₃-Ph); 3.07 (s, 3H, SO₂CH₃ind).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.85 (CO); 142.34 (C-7a); 141.95 (C-Ph); 141.02 (C-Ph); 134.53 (C-5); 131.10 (C-2); 129.00 (CH-2,6 Ph); 128.77 (CH-3,5 Ph); 126.09 (C-3a); 124.03 (CH-4); 123.46 (CH-6); 112.21 (CH-7); 112.33 (CH-3); 52.27 (CH₃-1''); 45.03 (SO₂CH₃ind); 44.56 (SO₂CH₃-Ph).

HR LSIMS: Calculado para $C_{18}H_{17}NO_6S_2Na$ ($M + Na$)⁺ 430.039741; encontrado 430.039501 (desviación -0.6 ppm).

5.4.5.2. Ésteres etílicos ($R''=Et$).

5.4.5.2.2. Síntesis de 1-(*p*-clorofenil)-5-nitroindol-2-carboxilato de etilo **OCL-37** ($R = NO_2$, $R'=Cl$).

El compuesto **OCL-37** se obtuvo a partir de 5-nitroindol-2-carboxilato de etilo (300 mg, 1.28 mmol) y 4-bromoclorobenceno (735 mg, 3.84 mmol), como se describe en el procedimiento B. El tiempo de reacción fue de 48 horas y como eluyente se usó la mezcla de disolventes hexano/ CH_2Cl_2 en una proporción 6:4. Se obtuvo **OCL-37** en forma de sólido amarillo claro (110 mg, rendimiento 25%). P. f.: 104-106 °C.

RMN-¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.69 (d, 1H, H-4, $J_{4-6} = 2.2$); 8.15 (dd, 1H, H-6, $J_{6-7} = 9.2$, $J_{6-4} = 2.2$); 7.59 (s, 1H, H-3); 7.53 (d, 2H, H-3,5 Ph, $J = 8.6$); 7.28 (d, 2H, H-2,6 Ph, $J = 8.6$); 7.11 (d, 1H, H-7, $J_{7-6} = 9.2$); 4.26 (c, 2H, H-1'', $J_{1''-2''} = 7.1$); 1.37 (t, 3H, H-2'', $J_{2''-1''} = 7.1$).

RMN-¹³C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.36 (CO); 143.16 (C-5); 142.68 (C-7a); 136.08 (C-1 Ph); 135.10 (C-4 Ph); 132.31 (C-2); 129.72 (CH-3,5 Ph); 129.26 (CH-2,6 Ph); 125.40 (C-3a); 120.68 (CH-6); 119.85 (CH-4); 113.20 (CH-3); 111.73 (CH-7); 61.37 (CH_2 -1''); 14.16 (CH_3 -2'').

HR LSIMS: Calculado para $C_{17}H_{13}ClN_2O_4Na$ ($M + Na$)⁺ 367.046741; encontrado 367.046155 (desviación -1.6 ppm).

5.4.5.2.3. Síntesis de 1-(*p*-metiltiofenil)-5-nitroindol-2-carboxilato de etilo OCL-38 (R=NO₂, R'=SMe).

El compuesto **OCL-38** se obtuvo como producto mayoritario en la reacción descrita para **OCL-7**. La mezcla de disolventes usada para su purificación fue hexano/CH₂Cl₂ en una proporción 1:1. Se aisló **OCL-38** en forma de sólido amarillo (115 mg, rendimiento 30 %). P. f.: 111-112 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.69 (d, 1H, H-4, *J*₄₋₆ = 2.2); 8.13 (dd, 1H, H-6, *J*₆₋₇ = 9.3, *J*₆₋₄ = 2.2); 7.57 (s, 1H, H-3); 7.39 (d, 2H, H-Ph, *J* = 8.5); 7.24 (d, 2H, H-Ph, *J* = 8.5); 7.12 (d, 1H, H-7, *J*₇₋₆ = 9.3); 4.25 (c, 2H, H-1''), *J*_{1''-2''} = 7.1); 2.55 (s, 3H, SCH₃); 1.26 (t, 3H, H-2'', *J*_{2''-1''} = 7.1).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.43 (CO); 143.02 (C-5); 142.83 (C-7a); 140.24 (C-Ph); 134.27 (C-Ph); 132.40 (C-2); 128.17 (2CH-Ph); 126.79 (2CH-Ph); 125.27 (C-3a); 120.45 (CH-6); 119.78 (CH-4); 112.89 (CH-3); 111.90 (CH-7); 61.24 (CH₂-1''); 15.66 (SCH₃); 14.16 (CH₃-2'').

HR LSIMS: Calculado para C₁₈H₁₆N₂O₄SNa (M + Na)⁺ 379.072289; encontrado 379.072849 (desviación 1.5 ppm).

5.4.5.2.3. Síntesis de 5-nitro-1-(*p*-nitrofenil)indol-2-carboxilato de etilo OCL-39 (R=NO₂, R'=NO₂).

El compuesto **OCL-39** se obtuvo por dos procedimientos:

1. a partir de 5-nitroindol-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0.43 mmol) y 4-bromonitrobenzoceno (261 mg, 1.29 mmol), como se describe en el procedimiento B. El tiempo de reacción fue de 72 horas y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 5:1 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-39** en forma de sólido amarillo (40 mg, rendimiento 27%). P. f.: 158-160 °C.

2. a partir de **OCL-33** (76 mg, 0.26 mmol) como se describe en el procedimiento D. La proporción de disolventes usada para su purificación fue 6:1 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-39** en forma de sólido amarillo (40 mg, rendimiento 36.4%). P. f.: 158-160 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 2.2); 8.43 (d, 2H, H-3,5 Ph, J = 8.9); 8.18 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 9.3, J_{6-4} = 2.2); 7.65 (s, 1H, H-3); 7.55 (d, 2H, H-2,6 Ph, J = 8.9); 7.14 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 9.3); 4.28 (c, 2H, H-1'', $J_{1''-2''}$ = 7.1); 1.30 (t, 3H, H-2'', $J_{2''-1''}$ = 7.1).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.23 (CO); 147.80 (C-4 Ph); 143.47 (C-5); 143.10 (C-1Ph); 142.21 (C-7a); 132.09 (C-2); 128.99 (CH-3,5 Ph); 125.81 (CH-2,6 Ph); 124.84 (C-3a); 121.15 (CH-6); 119.99 (CH-4); 114.04 (CH-3); 111.40 (CH-7); 61.63 (CH₂-1''); 14.17 (CH₃-2'').

HR LSIMS: Calculado para C₁₇H₁₃N₃O₆Na (M + Na)⁺ 378.070241; encontrado 378.070205 (desviación -0.1 ppm).

5.4.5.3. Ésteres butílicos (R''=n-Bu).

5.4.5.3.1. Síntesis de 5-metilsulfonil-1-(p-metiltiofenil)indol-2-carboxilato de butilo **OCL-40** (R=SO₂Me, R'=SMe).

El compuesto **OCL-40** se obtuvo a partir del derivado **38** (100 mg, 0.34 mmol) y ácido 4-metiltiofenilborónico (171 mg, 1.02 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 40 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 3:1 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-40** en forma de sólido blanco (102 mg, rendimiento 72%). P. f.: 124-125 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.7); 7.76 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8, J_{6-4} = 1.7); 7.54 (s, 1H, H-3); 7.38 (d, 2H, H-3,5 Ph, J = 8.6); 7.23 (d, 2H, H-2,6 Ph, J = 8.6); 7.20 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 8.8); 4.19 (t, 2H, H-1'', $J_{1''-2''}$ = 6.5); 3.07 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.55

(s, 3H, SCH₃); 1.63-1.54 (m, 2H, H-2''); 1.38-1.24 (m, 2H, H-3''); 0.91 (t, 3H, H-4'', J_{4''-3''}=7.3).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160.70 (CO); 142.41 (C-7a); 140.09 (C-4Ph); 134.46 (C-1 Ph); 133.66 (C-5); 131.93 (C-2); 128.22 (CH-2,6 Ph); 126.79 (CH-3,5 Ph); 125.68 (C-3a); 123.69 (CH-4); 123.32 (CH-6); 112.60 (CH-7); 112.28 (CH-3); 65.13 (CH₂-1''); 45.12 (SO₂CH₃); 30.63 (CH₂-2''); 19.23 (CH₂-3''); 15.65 (SCH₃); 13.73 (CH₃-4'').

HR LSIMS: Calculado para C₂₁H₂₃NO₄S₂Na (M + Na)⁺ 440.097104; encontrado 440.096622 (desviación -1.1 ppm).

5.4.6. Familia de ácidos de indoles.

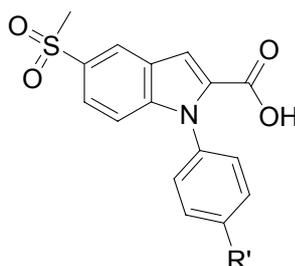


Figura 5.10. Fórmula general.

5.4.6.1. Síntesis de ácido 5-metilsulfonil-1-(*p*-metiltiofenil)indol-2-carboxílico OCL-31 (R'=SMe).

Una suspensión de **OCL-35** (45 mg, 0.11 mmol) en NaOH 2N (2 mL), se calentó a reflujo. Cuando la suspensión se transformó en una solución se añadió ácido acético glacial (1 mL), y apareció un precipitado blanco. Se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ varias veces. Se obtuvo **OCL-31** en forma de sólido blanco (36 mg, rendimiento 90%). P. f.: > 300 °C (descomp. a 242 °C).

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.34 (d, 1H, H-4); 7.71 (dd, 1H, H-6, *J*₆₋₇ = 8.8, *J*₆₋₄ = 1.8); 7.46 (s, 1H, H-3); 7.37 (d, 2H, H-Ph, *J* = 8.6); 7.29 (d, 2H, H-Ph, *J* = 8.6); 7.18 (d, H-7, *J*₇₋₆ = 8.8); 3.16 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.53 (s, 3H, SCH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 162.83 (COOH); 141.67 (C); 138.80 (C); 135.22 (C); 133.92 (C); 128.68 (2CH-Ph); 126.59 (2CH-Ph); 126.01 (C); 123.14 (CH-4); 122.96 (CH-6); 112.91 (CH-7); 111.00 (CH-3); 44.85 (SO₂CH₃); 15.09 (SCH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₁₇H₁₅NO₄S₂Na (M + Na)⁺ 348.033992; encontrado 348.034021 (desviación 0.1 ppm).

5.4.7. Familia de benzoilindoles.

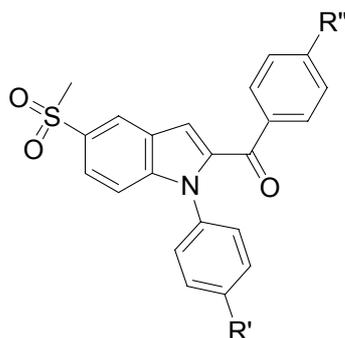


Figura 5.11. Fórmula general.

5.4.7.1. Síntesis de 2-(*p*-clorobenzoil)-1-(*p*-clorofenil)-5-metil sulfonilindol OCL-41 (R'=Cl, R''=Cl).

El compuesto **OCL-41** se obtuvo a partir del derivado **45** (200 mg, 0.60 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (281 mg, 1.80 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 72 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 4:1 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-41** en forma de sólido blanco con aspecto de espuma (223 mg, rendimiento 84%). P. f.: 152-153 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.42 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.8); 7.89 (d, 2H, H-2,6 Bz, J = 8.5); 7.85 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.9, J_{6-4} = 1.8); 7.53-7.48 (m, 4H, H-3,5 Ph, H-3,5 Bz); 7.37 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 8.9); 7.31-7.26 (m, 3H, H-2,6 Ph, H-3); 3.09 (s, 3H, SO₂CH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 185.35 (CO); 142.34 (C-7a); 139.98 (C-4 Bz); 137.54 (C-5); 136.15 (C); 136.06 (C); 134.76 (C-2); 131.20 (CH-2,6 Bz); 129.93 (CH-3,5 Ph); 129.07 (CH-3,5 Bz); 128.75 (CH-2,6 Ph); 125.86 (C-3a); 124.41 (CH-4); 124.29 (CH-6); 115.28 (CH-3); 112.47 (CH-7); 45.11 (SO₂CH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₂₂H₁₅Cl₂NO₃SNa (M + Na)⁺ 466.004281; encontrado 466.004740 (desviación 1.0 ppm).

5.4.7.2. Síntesis de 2-(*p*-clorobenzoil)-5-metilsulfonil-1-(*p*-metiltiofenil)indol **OCL-42** (R'=SMe, R''=Cl).

El compuesto **OCL-42** se obtuvo a partir del derivado **45** (82 mg, 0.25 mmol) y ácido 4-metiltiofenilborónico (124 mg, 0.75 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 72 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 4:1 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-42** en forma de sólido blanco (108 mg, rendimiento 95%). P. f.: 103-104 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.41 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.8); 7.89 (d, 2H, H-2,6 Bz, J = 8.5); 7.83 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.9, J_{6-4} = 1.8); 7.49 (d, 2H, H-3,5 Bz, J = 8.5); 7.39-7.33 (m, 3H, H-3,5 Ph, H-7); 7.28-7.23 (m, 3H, H-2,6 Ph, H-3); 3.09 (s, 3H, SO₂CH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 185.46 (CO); 142.44 (C-7a); 139.88, 139.85 (C-4 Ph, C-4 Bz); 137.64 (C-5); 136.26 (C-1 Bz); 134.26 (C-2); 134.06 (C-1 Ph); 131.21 (CH-2,6 Bz); 128.99 (CH-3,5 Bz); 127.70 (CH-2,6 Ph); 127.09 (CH-3,5 Ph); 125.75 (C-3a); 124.18 (CH-4); 124.13 (CH-6); 114.89 (CH-3); 112.65 (CH-7); 45.11 (SO₂CH₃); 15.68 (SCH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₂₃H₁₈ClNO₃S₂Na (M + Na)⁺ 478.031844; encontrado 478.031435 (desviación -0.9 ppm).

5.4.7.3. Síntesis de 2-(*p*-clorobenzoil)-5-metilsulfonyl-1-(*p*-trifluorometilfenil)indol OCL-43 (R'=CF₃, R''=Cl).

El compuesto **OCL-43** se obtuvo a partir del derivado **45** (100 mg, 0.30 mmol) y ácido 4-trifluorometilfenilborónico (170 mg, 0.90 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 72 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 4:1 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-43** en forma de sólido blanco (115 mg, rendimiento 80%). P. f.: 191-192 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (d, 1H, H-4, *J*₄₋₆= 1.8); 7.93-7.84 (m, 3H, H-2,6 Bz, H-6); 7.81 (d, 2H, H-3,5 Ph, *J*= 8.4); 7.54-7.46 (m, 4H, H-3,5 Bz, H-2,6 Ph); 7.36 (d, 1H, H-7, *J*₇₋₆= 8.9); 7.32 (s, 1H, H-3); 3.10 (s, 3H, SO₂CH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 185.25 (CO); 142.13 (C-7a); 140.73 (C-Ph); 140.10 (C-4 Bz); 137.46 (C-5); 135.98 (C-1 Bz); 134.55 (C-2); 131.18 (CH-2,6 Bz); 129.12 (CH-3,5 Bz); 127.86 (CH-2,6 Ph); 126.90 (CH-3,5 Ph, *J*_{C-F}= 4.5 Hz); 126.03 (C-3a); 124.65 (CH-4); 124.40 (CH-6); 115.80 (CH-3); 112.35 (CH-7); 45.08 (SO₂CH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₂₃H₁₆ClF₃NO₃S (M + H)⁺ 478.048965; encontrado 478.049153 (desviación 0.4 ppm).

5.4.7.4. Síntesis de 1-(*p*-clorofenil)-2-(*p*-fluorobenzoil)-5-metil sulfonilindol OCL-44 (R'=Cl, R''=F).

El compuesto **OCL-44** se obtuvo a partir del derivado **46** (100 mg, 0.32 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (150 mg, 0.96 mmol), como se describe en el procedimiento C. El tiempo de reacción fue de 72 horas, y la proporción de disolventes usada para su purificación fue 4:1 hexano/EtOAc. Se obtuvo **OCL-44** en forma de sólido blanco (121 mg, rendimiento 89%). P. f.: descomp. a 90 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.42 (d, 1H, H-4); 7.98 (dd, 2H, H-2,6 Bz, J_{2-3} = 8.8, J_{2-F} = 5.4); 7.86 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.8, J_{6-4} = 1.8); 7.50 (d, 2H, H-3,5 Ph, J = 8.6); 7.37-7.25 (m, 4H, H-7, H-2,6 Ph, H-3); 7.20 (t, 2H, H-3,5 Bz); 3.09 (s, 3H, SO₂CH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 185.25 (CO); 166.00 (C-4 Bz, J_{C-F} = 254.1 Hz); 142.22 (C-7a); 137.67 (C-5); 136.07 (C); 134.67 (C-1 Bz); 134.24 (C-2); 134.09 (C); 132.45 (CH-2,6 Bz, J_{C-F} = 9.2 Hz); 129.90 (CH-3,5 Ph); 128.70 (CH-2,6 Ph); 125.86 (C-3a); 124.28 (CH-4); 124.22 (CH-6); 115.94 (CH-3,5 Bz, J_{C-F} = 21.9 Hz); 115.03 (CH-3); 112.42 (CH-7); 45.10 (SO₂CH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₂₂H₁₆ClFNO₃S (M + H)⁺ 428.052644; encontrado 428.052346 (desviación -0.7 ppm).

5.4.8. Familia de α-hidroxibencilindoles.

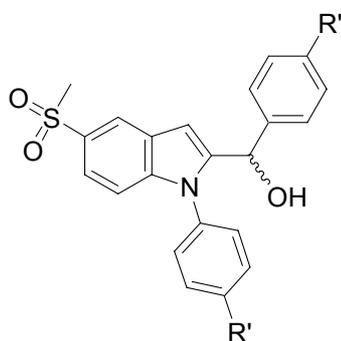


Figura 5.12. Fórmula general.

Método general:

A una solución del derivado de benzoilindol (1 eq) en THF anhidro bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le adicionó lentamente NaBH₄ (0.5 eq). La reacción mantuvo a temperatura ambiente durante 5-8 horas. Después se añadió H₂O y se concentró para eliminar el THF. Se extrajo (CH₂Cl₂) y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

5.4.8.1. Síntesis de 2-(*p*-clorobencil- α -hidroxi)-1-(*p*-clorofenil)-5-metilsulfonilindol OCL-45 (R'=Cl, R''=Cl).

El compuesto **OCL-45** se obtuvo a partir de **OCL-41** (125 mg, 0.28 mmol). El tiempo de reacción fue de 5 horas. Se obtuvo 120 mg de un sólido blanco con aspecto de espuma (rendimiento 96%). P. f.: 179-180 °C.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, 60 °C): δ 8.19 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.8); 7.61-7.53 (m, 3H, H-6, H-Ph); 7.33 (d, 2H, H-Ph, J = 8.7); 7.28 (d, 2H, H-Bn, J = 8.5); 7.18 (d, 2H, H-Bn, J = 8.5); 7.11 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 8.9); 6.65 (s, 1H, H-3); 5.95 (da, 1H, OH); 5.74 (da, 1H, CH _{α}); 3.09 (s, 3H, SO₂CH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 146.21 (C); 141.24 (C); 139.98 (C); 135.11 (C); 133.11 (C); 132.63 (C); 131.67 (C); 129.96 (2CH-Ph); 129.40 (2CH-Ph); 128.38 (2CH-Bn); 127.75 (2CH-Bn); 126.30 (C-3a); 120.58 (CH-4); 120.29 (CH-6); 110.46 (CH-7); 103.02 (CH-3); 66.96 (CH _{α}); 44.32 (SO₂CH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₂₂H₁₇Cl₂NO₃SNa (M + Na)⁺ 468.020727; encontrado 468.020391 (desviación -0.7 ppm).

5.4.8.2. Síntesis de 2-(*p*-clorobencil- α -hidroxi)-1-(*p*-metiltiofenil)-5-metilsulfonilindol OCL-46 (R'=SMe, R''=Cl).

El compuesto **OCL-46** se obtuvo a partir de **OCL-42** (120 mg, 0.26 mmol). El tiempo de reacción fue de 8 horas. Se obtuvo 115 mg de un sólido blanco (rendimiento 97%). P. f.: 98-99 °C.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, 60 °C): δ 8.18 (d, 1H, H-4, J_{4-6} = 1.8); 7.58 (dd, 1H, H-6, J_{6-7} = 8.7, J_{6-4} = 1.8); 7.39 (d, 2H, H-Ph, J = 8.7); 7.29-7.14 (m, 4H, H-Bn, H-Ph); 7.17 (d, 2H, H-Bn, J = 8.5); 7.10 (d, 1H, H-7, J_{7-6} = 8.7); 6.64 (s, 1H, H-3); 5.71 (da, 1H, CH _{α}); 3.11 (s, 3H, SO₂CH₃); 2.54 (s, 3H, SCH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 146.42 (C); 141.44 (C); 140.00 (C); **139.08 (C)**; 132.74 (C); 132.41 (C); 131.61 (C); 128.50 (2CH-Ph); 128.36 (2CH-Bn); 127.75 (2CH-Bn); 126.33 (2CH-Ph); 126.24 (C-3a); 120.53 (CH-4); 120.11 (CH-6); 110.49 (CH-7); 102.56 (CH-3); 66.93 (CH_α); 44.34 (SO₂CH₃); 14.45 (SCH₃).

HR LSIMS: Calculado para C₂₃H₂₀ClNO₃S₂Na (M + Na)⁺ 480.046799; encontrado 480.047085 (desviación 0.6 ppm).

5.5. Ensayos biológicos realizados a los compuestos finales.

Los ensayos biológicos que se realizaron a todos los compuestos finales sintetizados fueron los siguientes:

- Ensayo *in vitro* de la inhibición de los enzimas purificados COX-1 y COX-2 con sustrato exógeno (ácido araquidónico).
- Ensayo *in vitro* de la inhibición del enzima COX-2 en sangre humana.

Los patrones utilizados para realizar este tipo de ensayos fueron dos: la Indometacina (SIGMA, lote 77H18461), como inhibidor de COX no selectivo y el Rofecoxib (FAES S.A., lote 2), como inhibidor selectivo de COX-2.

El vehículo empleado es el dimetilsulfóxido (DMSO).

5.5.1. Ensayo *in vitro* de la inhibición de los enzimas purificados COX-1 y COX-2 con sustrato exógeno (ácido araquidónico).

El método seguido para la realización de este ensayo fue el descrito por Futaki N. y col⁹., y por Janusz J. y col¹⁰., con algunas modificaciones.

⁹ Futaki N.; Takahashi S.; Yokoyama M.O.; Arai Y.; Higuchi S.O.; Otomo S.; *Prostaglandins*. **1994**, 55-59.

¹⁰ Janusz J.; Young P.; Ridgeway J.; Scherz M.; Enzweiler K.; *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1112-1123

En cada experiencia se incubaron 3-4 tubos por fármaco (concentración final: 10 μM), 2-3 por patrón (1 μM) y 3-4 tubos control (vehículo).

Reacción enzimática

El ensayo se llevó a cabo en un volumen final de 0.5 mL con tampón Tris-HCl (100 mM, pH 8) como medio de reacción, que contenía EDTA (5 mM), hematina (1 μM) y fenol (2 mM) como cofactores. Tras añadir 50 μL de la solución del fármaco o vehículo, se suspendió una unidad de enzima COX-1 o COX-2 (50 μL) en el medio de reacción y se preincubó 10 min a 37 °C con agitación constante. La reacción se inició al añadir 50 μL de ácido araquidónico (100 μM). Después de 5 min de incubación en las condiciones anteriormente descritas, la reacción se detuvo con 50 μL de HCl (1 N). A continuación la mezcla de reacción se neutralizó con 50 μL de Tris-base (1 M).

Determinación de prostaglandina E_2 (PGE_2)

50 μL de la mezcla final se diluyeron a 500 μL en tampón de ensayo inmunoenzimático y se tomaron 50 μL de la muestra diluída para testar la concentración de PGE_2 por inmunoensayo enzimático (EIA) (kit Amersham; RPN222). La lectura se llevó a cabo en un lector de microplacas (labsystems multiscan MS) a longitud de onda de 450 nm y los datos se procesaron mediante el programa GENESIS-LITE (Windows Based Microplate Software).

La actividad se expresó como pg de PGE_2 formada en un volumen final de 0.5 mL después de 5 min de incubación.

Los resultados se expresaron como porcentajes de inhibición del enzima COX-1 o COX-2 vs el vehículo y se calcularon:

$$\frac{(\text{Concentración media } \text{PGE}_2 \text{ vehículo} - \text{Concentración } \text{PGE}_2 \text{ fármaco}) \times 100}{\text{Concentración media } \text{PGE}_2 \text{ vehículo}}$$

La potencia relativa se calculó considerando a la Indometacina (o el Rofecoxib) como el valor 1, por lo tanto:

$$\frac{(\% \text{ Inhibición vs Vehículo, del Producto} / \% \text{ Inhibición vs Vehículo, del Patrón})}{10}$$

(La potencia relativa se dividió entre 10 ya que los patrones se ensayaron a concentración 1 μM y los productos a 10 μM)

5.5.2. Ensayo *in vitro* de la inhibición del enzima COX-2 en sangre humana.

El método seguido para la realización de este ensayo fue el descrito por Patrignani P. y col¹¹., y por Brideau C. y col¹²., con algunas modificaciones.

Obtención de muestras

Las muestras de sangre periférica se obtuvo de voluntarios sanos que no hubieran tomado ningún antiinflamatorio al menos los siete días previos a la extracción y se recogieron en tubos heparinizados (15 u.i. heparina/ mL se sangre). Cada producto se ensayó en 1 muestra de sangre y en cada experiencia se incubaron 3-4 tubos por fármaco (concentración final: 10 μ M), 2-3 por patrón (1 μ M), 3-4 controles (vehículo) y 2-3 blancos.

Reacción enzimática

Cantidades alícuotas de 1 mL de sangre heparinizada se transfirieron a tubos en los que previamente se había dispensado 10 μ L del vehículo, patrón o producto a ensayar. Para inhibir el enzima COX-1 se añadió a cada tubo 10 μ L de aspirina (SIGMA, lote 46H1053) a concentración final de 10 μ g/ mL. A continuación, se añadió, a excepción de los blancos, 10 μ L de un inductor del enzima COX-2, el Lipopolisacárido (LPS) de E. Coli (SIGMA, serotipo 126:B6) a concentración final 10 μ g/ mL. Los tubos se incubaron durante 24 horas a 37 °C. Finalizado el período de incubación se separó el plasma por centrifugación (10 min a 2.000 r.p.m.) y se mantuvo a -70 °C hasta determinar la concentración de PGE₂ (pg/ mL) por inmunoensayo enzimático (EIA).

Determinación de PGE₂

Se tomaron 50 μ L del plasma para ensayar la concentración de PGE₂ por inmunoensayo enzimático (kit Amersham; RPN222). La lectura se llevó a cabo en un lectro de microplasm (labsystems multiscan MS) a longitud de onda de 450 nm y los datos se procesaron mediante el programa GENESIS-LITE (Windows Based Microplate Software).

¹¹ Futaki N.; Takahashi S.; Yokoyama M. ; Arai Y.; Higuchi S. ; Otomo S.; *Prostaglandins*. **1994**, 55-59.

¹² Janusz J.; Young P.; Ridgeway J.; Scherz M.; Enzweiler K.; *J. Med. Chem* **50**. **1998**, 41, 1112-1123

Los resultados se expresaron como porcentajes de inhibición del enzima COX-2 vs el vehículo.

La potencia relativa se calculó considerando a la Indometacina (o el Rofecoxib) como el valor 1, por lo tanto:

$$\left(\frac{\% \text{ Inhibición vs Vehículo, del Producto}}{\% \text{ Inhibición vs Vehículo, del Patrón}} \right) / 10$$

(La potencia relativa se dividió entre 10 ya que los patrones se ensayaron a concentración 1 μM y los productos a 10 μM)

5.6. Metodología empleada en los estudios de Docking.

En los estudios de docking se ha utilizado el programa Autodock 3.0 ("Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and an Empirical Binding Free Energy Function". Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R.S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K. and Olson, A. J. (1998), *J. Computational Chemistry*, **19** : 1639-1662.).

Dicho programa ha demostrado ser muy útil a la hora de identificar nuevos ligandos que se puedan fijar en el sitio activo de una enzima, receptor, ADN y, en general, dianas biológicas típicas cuyas coordenadas tridimensionales sean conocidas.

En todos los estudios se han utilizado las siguientes condiciones:

COX-2: Se ha partido de las coordenadas moleculares del cristal de la COX2 con SC558. En dicho complejo, se han eliminado los átomos de hidrógeno no polares de la proteína y se han utilizado cargas atómicas parciales del tipo Kollman united-atom. Se ha conservado el grupo hemo y se ha eliminado el inhibidor selectivo SC558.

Inhibidores: Se han empleado geometrías generadas mediante el programa InsightII y se han optimizado mediante cálculos semiempíricos (MOPAC6.0) empleando el hamiltoniano AM1. Las cargas parciales empleadas se han leído de los cálculos AM1 y se han eliminado los átomos de hidrógeno no polares, añadiendo la carga atómica de éstos al

átomo de hidrógeno al que estaban unidos, al objeto de mantener la carga total de la molécula.

Grid: Se ha definido una rejilla tridimensional (grid) centrada en el centro de masas del SC558 de la estructura cristalina, con un espaciado entre puntos de 0.375 Å y un total de 60 puntos en cada dirección a partir del centro del grid. En todos los puntos de esta rejilla tridimensional se han calculado los valores de las contribuciones estéricas y electrostáticas correspondientes a cada uno de los tipos atómicos de la proteína y el correspondiente ligando empleando una cte. Dieléctrica dependiente de la distancia y con valor de $\epsilon=4$.

Busqueda conformacional: Se ha empleado la opción de algoritmo genético del programa Autodock 3.0, generando un total de 100 ciclos, cada uno de ellos con 100 individuos, 27000 generaciones y 2500000 evaluaciones de energía. La mejor solución de cada ciclo se ha optimizado mediante una búsqueda local (Solis & Wets local search) de 3000 iteraciones. Los valores de tstep (translation step), qstep (quaternion step) y dstep (torsional step) se han fijado, respectivamente, en 0.2 Å, 5.0° y 5.0°. Se ha estudiado la conformación obtenida con menor energía de docking.

6. CONCLUSIONES

6. Conclusiones.

1. En la investigación contenida en esta Memoria se han diseñado, sintetizado y caracterizado cuarenta y seis nuevos compuestos con estructura *N*-fenilindólica. Estos compuestos presentan un gran diversidad estructural que viene determinada principalmente por:

a) la introducción en posición 2 del anillo de indol de distintos grupos funcionales, a partir de los cuales se ha establecido una clasificación en siete familias de compuestos.

b) la introducción en posición *para* del anillo de fenilo de sustituyentes de distinta naturaleza química.

Todas las familias sintetizadas presentan un grupo metilsulfonilo sustituido en posición 5 del anillo de indol, excepto la familia de ésteres etílicos que presenta un grupo nitro.

2. La presencia de un grupo electrón donante en posición *para* del anillo de fenilo, como es el grupo metiltio, conduce generalmente a compuestos más potentes como inhibidores de la COX-2.

3. La potencia inhibitoria y selectividad frente a COX-2 de los compuestos con estructura *N*-fenilindólica sintetizados en esta Memoria varía en función del grupo funcional localizado en la posición 2 del anillo de indol.

4. En general los compuestos de la familia de nitrilos de indoles y ácidos de indoles no son selectivos.

5. Las familias de compuestos que muestran mayores porcentajes de inhibición frente a COX-2 son aquellas que presentan un resto carbonilo unido a C-2 del anillo de indol. De entre ellas el grupo funcional amida y benzoilo dan lugar a los compuestos más activos con unos porcentajes de inhibición superiores al 40%.

6. Los compuestos de la familia de amidas de indoles sintetizados presentan un porcentaje de inhibición superior a los sintetizados por Olgen y col., de manera que el grupo metilsulfonilo en posición 5 del anillo mejora la potencia inhibitoria frente a COX-2.

7. **OCL-12** y **OCL-16**, con una sustitución *n*-butil y *n*-pentil amida respectivamente, son los compuestos más activos de la familia de amidas de indoles, presentando una CI_{50} frente a COX-2 tanto en enzima purificado como en STH en el rango submicromolar (1.11 μ M y 1.83 μ M en enzima purificado y 2.87 μ M y 1.91 μ M en sangre total humana, respectivamente).

8. Las modificaciones realizadas sobre el compuesto **OCL-12** que afectan a la función amida (introducción de un grupo metilo y cambio isostérico por una tioamida y un éster) y a la posición 3 del anillo de indol (introducción de un átomo de bromo), conducen a una disminución de la potencia y selectividad.

9. Los compuestos de la familia de benzoilindoles, diseñados y sintetizados a partir del análisis de los resultados obtenidos en los estudios de modelización, son los más potentes y selectivos y presentan unos valores de CI_{50} y selectividad frente a COX-2 de dos a diez veces superiores a los del rofecoxib. El compuesto más activo sobre enzima purificada es **OCL-43** con una $CI_{50} = 42.90$ nM. Sin embargo, en sangre total humana el compuesto más activo es **OCL-42** con una $CI_{50} = 0.61$ μ M.

10. La obtención de la familia de indoles descarboxilados se lleva a cabo bajo las condiciones de Ullmann previamente detalladas en esta Memoria, a partir del derivado comercial sustituido en posición 2 por un grupo ester metílico.

11. La reacción de arilación con ácidos borónicos es el método sintético más adecuado para obtener los compuestos finales con estructura *N*-fenilindólica sustituidos en posición 2 y 3 por grupos de distinta naturaleza.

12. Los compuestos con estructura de *N*-fenil-2-benzoilindoles son los inhibidores de la COX-2 más selectivos sintetizados hasta el momento con el esqueleto de *N*-fenilindol.