

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 447 590**

51 Int. Cl.:

C07D 471/20 (2006.01)

C07D 487/20 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

A61P 33/06 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2009 E 09737965 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2285808**

54 Título: **Derivados de espiro-indol para el tratamiento de enfermedades parasitarias**

30 Prioridad:

29.04.2008 EP 08155342

22.01.2009 EP 09151117

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.03.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

ANG, SHI HUA;

KRASTEL, PHILIPP;

LEONG, SEH YONG;

TAN, LIYING JOCELYN;

WONG, WEI LIN JOSEPHINE;

YEUNG, BRYAN KS y

ZOU, BIN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 447 590 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de espiro-indol para el tratamiento de enfermedades parasitarias

Campo de la técnica

5 Esta invención está dirigida a, inter alia, nuevos compuestos los cuales son útiles como productos farmacéuticos. La invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, a procesos para su preparación y usos de los compuestos en diversas aplicaciones medicinales, tales como para el tratamiento de enfermedades parasitarias, por ejemplo, la malaria, la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas. También se proveen compuestos los cuales son útiles como intermedios, por ejemplo, los compuestos Boc)

Antecedentes

10 La malaria es una antigua enfermedad infecciosa causada por cuatro parásitos protozoarios, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium ovale*. Estos cuatro parásitos se transmiten generalmente por la picadura de un mosquito *Anopheles* hembra infectado. La malaria es un problema en muchas partes del mundo, y durante las últimas décadas, la carga de la malaria se ha incrementado constantemente. Se estima que 1 a 3 millones de personas mueren cada año de malaria - en su mayoría niños menores de 5 años. Este
15 incremento en la mortalidad de la malaria se debe en parte al hecho de que el *Plasmodium falciparum*, el parásito de la malaria más mortal, ha adquirido resistencia contra casi todos los fármacos contra la malaria disponibles, con la excepción de los derivados de la artemisinina.

La leishmaniasis es causada por uno de los más de veinte (20) variedades de protozoos parasitarios que pertenecen al género *Leishmania*, y se transmite por la picadura de mosquitos tábanos hembra. La leishmaniasis es endémica
20 en unos 90 países, incluyendo muchas áreas tropicales y subtropicales.

Hay cuatro formas principales de leishmaniasis. La leishmaniasis visceral, también llamada kala-azar, es la forma más grave y es causada por el parásito *Leishmania donovani*. Los pacientes que desarrollan leishmaniasis visceral pueden morir en cuestión de meses a menos que reciban tratamiento. Los dos tratamientos principales para la leishmaniasis visceral son los derivados de antimonio estibogluconato de sodio (Pentostam®) y antimonio de meglumina (Glucantim®). El estibogluconato de sodio ha sido utilizado por cerca de 70 años y la resistencia a este fármaco es un problema creciente. Además, el tratamiento es relativamente largo y doloroso, y puede causar efectos secundarios indeseables.
25

La Tripanosomiasis Africana Humana, también conocida como la enfermedad del sueño, es una enfermedad parasitaria originada por vectores. Los parásitos en cuestión son protozoos pertenecientes al Género *Trypanosoma*. Se transmiten a los humanos por las picaduras de la mosca tse-tsé (Género *Glossina*) las cuales han adquirido la infección de los seres humanos o de animales que albergan los parásitos patógenos humanos.
30

La enfermedad de Chagas (también llamada tripanosomiasis americana) es otra enfermedad parasitaria humana que es endémica entre las poblaciones pobres en el continente Americano. La enfermedad es causada por el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*, la cual se transmite a los humanos por insectos chupadores de sangre. La enfermedad en humanos acontece en dos fases: la fase aguda, la cual se produce poco después de la infección, y la fase crónica, la cual puede desarrollarse a lo largo de muchos años. Las infecciones crónicas dan como resultado diferentes trastornos neurológicos, incluyendo la demencia, daño al músculo del corazón y, a veces la dilatación del tracto digestivo, así como la pérdida de peso. Sin tratamiento, la enfermedad crónica es a menudo fatal.
35

Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas son el nifurtimox y el benznidazol. Sin embargo, los problemas con estas terapias actuales incluyen sus efectos secundarios adversos, la duración del tratamiento y el requerimiento de una supervisión médica durante el tratamiento. Además, el tratamiento es realmente efectivo solo cuando se administra durante la fase aguda de la enfermedad. Ya ha surgido la resistencia a los dos fármacos de primera línea. El agente antifúngico anfotericina B ha sido propuesto como un fármaco de segunda línea, pero este fármaco es costoso y relativamente tóxico.
40

45 La EP 0466548 A divulga diversas indoles sustituidos y menciones posibles tratamientos para los trastornos del sistema nervioso central, la memoria, el dolor, la inflamación, derrame cerebral y convulsiones.

Bremner et al. "A compact approach to an isomeric iheyamine a system and x-ray crystal structure of 5- methyl-5H-azepino[2,3-b:4,5-b']diindole", Synthetic Communications, vol. 38, no. 12, páginas 1931-1939, divulga diversos compuestos como intermedios útiles en las síntesis de iheyaminas. No se sugiere el uso terapéutico para estos intermedios.
50

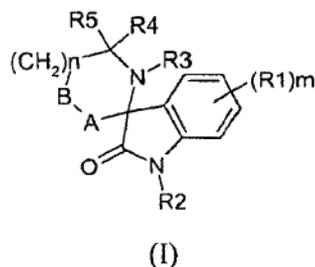
Chiyanzu et al. "Design, synthesis and anti-plasmodial evaluation in vitro of new 4-aminoquinoline isatin derivatives" Bioorganic Medicinal Chemistry, vol. 13, no. 9, pages 3249-3261, divulga derivados de 4-aminoquinolina basados en el producto natural andamio isatina y su evaluación biológica contra tres cepas del parásito de la malaria.

Grigoryan et al., National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, vol. 58, no. 3, , pages 100-104, divulga sistemas heterocíclicos espiro-condensados y describe ciertos compuestos que tienen actividad antiespasmódica.

En vista de lo anterior, es deseable desarrollar nuevos compuestos para la evaluación y el uso como agentes antiparasitarios.

5 Resumen de la invención

En un primer aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster de los mismos.



en donde

10 m es 1 o 2;

R1 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amina o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

R2 es H, alquilo, arilalquilo o alcoxicarbonilo;

bien sea

(i) R3 es H o alquilo;

15 R4 es H, alquilo, hidroxialquilo, -COOD en donde D es un grupo alquilo o

(ii) R3 y R4 forman parte de un anillo heterociclo; R5 es H o alquilo;

n es 1, 2 o 3; y

A y B se fusionan con, y forman parte de, un indol no sustituido o sustituido;

20 con la condición de que si A y B se fusionan con y toman la parte de las posiciones 2 y 3 de un indol no sustituido, n es 1 o 2, R2 y R3 son H, m es 1 y R1 está en la posición 6 de la oxindol espiro, entonces

(i) R1, R4 y R5 no son todos H; o

(ii) si R1 es H, entonces (a) R4 no es metilo cuando R5 es H y (b) R5 no es metilo cuando R4 es H; o

(iii) si R1 es Br, entonces (a) R4 y R5 no son ambos H, y (b) R4 no es metilo cuando R5 es H, y (c) R5 no es metilo cuando R4 es H

25 con la condición además de que no se renuncia al compuesto en la reivindicación 1 anexa.

Haloalquilo es preferiblemente trifluorometilol. Amino puede ser sustituido por ejemplo por uno o dos sustituyentes, por ejemplo alquilo inferior. En la fórmula anterior, R1 puede ser, por ejemplo, F, Cl, Br, metilo, -CF₃, -OCH₃, -N(CH₃)₂, -C₆H₅, - (C₆H₄)CF₃ o -(C₆H₄)O(C₆H₅). En algunos ejemplos, R1 puede ser di-Cl cuando m es 2. En otros ejemplos R1 puede ser Cl cuando m es 1. Convenientemente, el R1 puede estar para u orto con respecto al átomo de nitrógeno (posición 5 o 6 del espiro).

30

R2 puede ser, por ejemplo metilo, Bn o Boc (para el significado de las abreviaturas por favor véase más adelante).

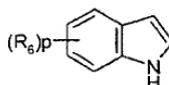
R3 puede ser metilo. R4 puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CH₂OH, -COOCH₃ o -COOCH₂CH₃. En algunos ejemplos, R3 y R4 pueden formar juntos un sustituyente divalente de fórmula (i):



(i)

En algunos ejemplos, R4 y R5 ambos pueden ser metilo.

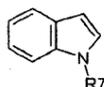
- 5 A y B se pueden fusionar con y formar parte del indol. En algunos ejemplos de la divulgación, A y B pueden estar fusionados con y formar parte del benceno sustituido con un grupo donador de electrones (EDG) en una de las 4 posiciones restantes. En otros ejemplos de la invención, A y B pueden estar fusionados con y formar parte de un indol sustituido de fórmula (a):



(a)

p puede ser 1, 2, 3 o 4 y R6 puede ser uno o más de un grupo que comprende halógeno, haloalquilo, alcoxi, hidrógeno, hidroxilo, y nitrilo.

- 10 o (b):



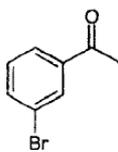
(b)

en donde R7 puede ser alquilo, alcocarbonilo, aril carbonilo o aril sulfonilo.

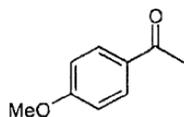
A y B forman parte de las posiciones 2 y 3 del indol.

En algunos ejemplos, R6 puede ser Cl, CF₃ o -OCH₃.

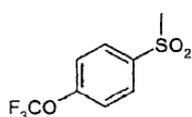
- 15 En algunos ejemplos, R7 puede ser metilo, Boc o un sustituyente de fórmula (ii), (iii), (iv) o (v):



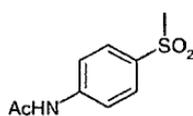
(ii)



(iii)

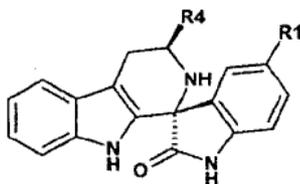


(iv)



(v)

En una realización, la invención se relaciona con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster del mismo, de la fórmula:



(Ia)

5 en donde

R1 es un halógeno; y

R4 es alquilo, hidroxialquilo o -COOD en donde D es un grupo alquilo;

con la condición de que si R1 es Br, R4 no es metilo.

10 En la fórmula anterior, R1 puede ser Br o Cl y R4 puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CH₂OH, -COOCH₃ o -COOCH₂CH₃.

En una realización, la invención se relaciona con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster del mismo, de la fórmula:



(Ib)

en donde

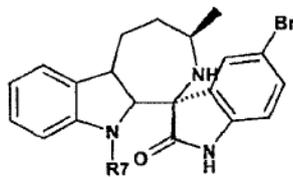
R1 es un halógeno; y

R4 es alquilo, hidroxialquilo o -COOD en donde D es un grupo alquilo;

5 con la condición de que si R1 es Br, R4 no es metilo.

En la fórmula anterior, R1 puede ser Br o Cl y R4 puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CH₂OH, -COOCH₃ o -COOCH₂CH₃.

En una realización, la invención se relaciona con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster del mismo, de la fórmula:



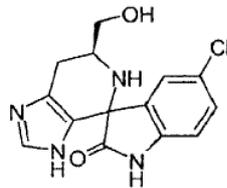
(Ic)

10

en donde R7 es aril carbonilo o aril sulfonilo.

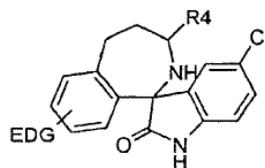
En la fórmula anterior, R7 puede ser un sustituyente de fórmula (ii), (iii), (iv) o (v) como se definió anteriormente para el compuesto de fórmula (I).

15 En una realización, la divulgación se relaciona con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco del mismo, de la fórmula:



(Id)

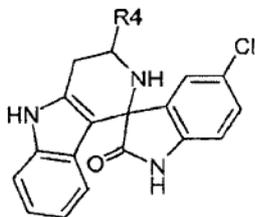
En una realización, la divulgación se relaciona con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco del mismo, de la fórmula:



(Ie)

en donde R4 es alquilo.

En una realización, la invención se relaciona con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, de la fórmula:

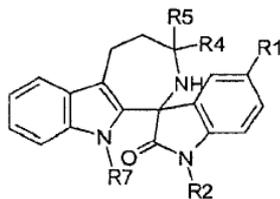


(If)

5 en donde R4 es alquilo.

En la fórmula anterior, R4 puede ser metilo o etilo.

En una realización, la invención se relaciona con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, de la fórmula:



(Ig)

10 en donde

R1 es halógeno o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R2 es H, alquilo, arilalquilo o alcoxicarbonilo;

R4 es H o alquilo;

R5 es H o alquilo; y

15 R7 es H, alquilo, alcoxicarbonilo, arilo carbonilo o arilo sulfonilo,

con la condición de que si R2 y R7 son H, entonces

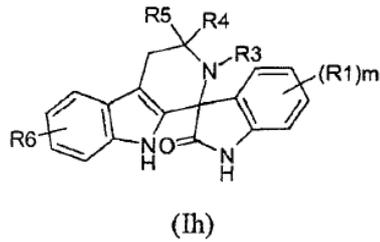
R1, R4 y R5 no son todos H; o

si R1 es H, entonces R4 no es metilo cuando R5 es H y R5 no es metilo cuando R4 es H; o

20 si R1 es Br, entonces R4 y R5 no son ambos H, y R4 no es metilo cuando R5 es H, y R5 no es metilo cuando R4 es H

En la fórmula anterior, R1 puede ser Br, Cl, F, -C₆H₅, -(C₆H₄)CF₃ o -(C₆H₄)O(C₆H₅). R2 puede ser metilo, Bn o Boc. R4, R5 o tanto R4 y R5 pueden ser metilo. R7 puede ser metilo, Boc o un sustituyente de fórmula (ii), (iii), (iv) o (v) como se definió anteriormente para el compuesto de fórmula (I).

25 En una realización, la invención se relaciona con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, de la fórmula:



en donde

m es 1 o 2;

R1 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o amina;

5 R3 es H o alquilo;

R4 es H o alquilo;

R5 es H o alquilo; y

R6 es H, halógeno, haloalquilo o alcoxi;

con la condición de que si R3 y R6 son H, m es 1 y R1 está en la posición 6 del oxindol espiro, entonces

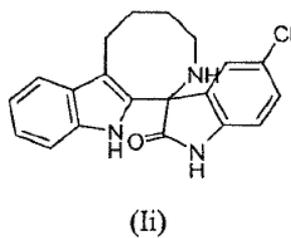
10 (i) R1, R4 y R5 no son todos H; o

(ii) si R1 es H, entonces (a) R4 no es metilo cuando R5 es H y (b) R5 no es metilo cuando R4 es H; o

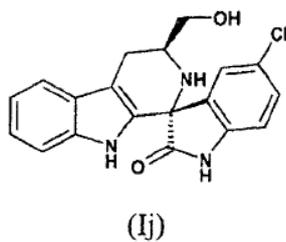
(iii) si R1 es Br, entonces (a) R4 y R5 no son ambos H, y (b) R4 no es metilo cuando R5 es H, y (c) R5 no es metilo cuando R4 es H.

15 En la fórmula anterior, R1 puede ser F, Cl, Br, metilo, -CF₃, -OCH₃ o -N(CH₃)₂ y R6 pueden ser Cl, -CF₃ o -OCH₃. En algunos ejemplos, R1 puede ser di-Cl cuando m es 2.

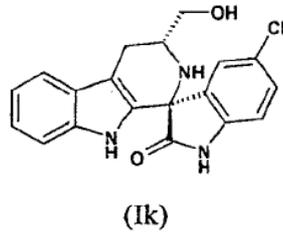
En una realización, la invención se relaciona con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, de la fórmula:



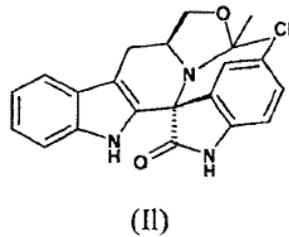
20 En una realización, la invención se relaciona con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, de la fórmula:



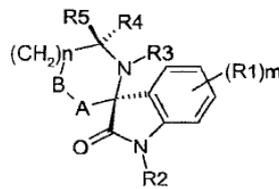
En una realización, la invención se relaciona con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, de la fórmula:



5 En una realización, la invención se relaciona con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, de la fórmula:



En una realización, la invención se relaciona con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, de la fórmula:



10 en donde

m es 1 o 2;

R1 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amina o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R2 es H, alquilo, arilalquilo o alcoxycarbonilo;

R3 es H o alquilo;

15 R4 es H, alquilo, hidroxialquilo, -COOD en donde D es un grupo alquilo o R3 y R4 forman parte de un anillo heterociclo;

R5 es H o alquilo;

n es 1, 2 o 3; y

A y B se fusionan con y forma parte de un indol no sustituido o sustituido;

20 con la condición de que si A y B se fusionan con las posiciones 2 y 3 de un indol no sustituido, n es 1 o 2, R2 y R3 son H, m es 1 y R1 está en la posición 6 de la oxindol espiro, entonces

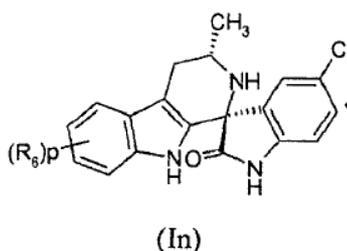
R1, R4 y R5 no son todos H; o

si R1 es H, entonces R4 no es metilo cuando R5 es H y R5 no es metilo cuando R4 es H; o

si R1 es Br, entonces R4 y R5 no son ambos H, y R4 no es metilo cuando R5 es H, y R5 no es metilo cuando R4 es H.

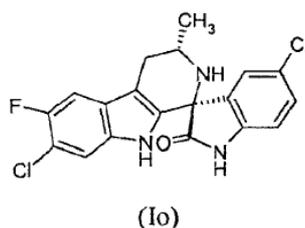
- 5 En la fórmula anterior, R1 puede ser F, Cl, Br, metilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CF}_3$ o $-(\text{C}_6\text{H}_4)\text{O}(\text{C}_6\text{H}_5)$. En algunos ejemplos, R1 puede ser di-Cl cuando m es 2. R2 puede ser metilo, Bn o Boc. R3 puede ser metilo. R4 puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COOCH}_3$ o $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$. En algunos ejemplos, R4 y R5 ambos pueden ser metilo. A y B pueden estar fusionados a benceno sustituido con un grupo donador de electrones (EDG). En otros ejemplos de la invención, A y B pueden estar fusionados a un indol sustituido de fórmula (a) o (b) como se definió anteriormente.

- 10 En una realización, la invención se relaciona con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, de la fórmula:

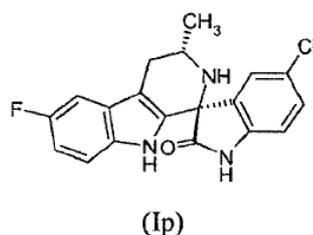


en donde p puede ser 1, 2, 3 o 4 y R6 puede ser uno o más de un grupo que comprende halógeno, haloalquilo y alcoxi.

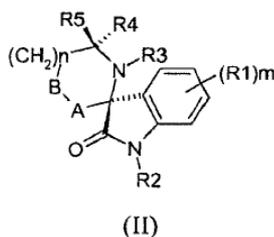
- 15 En una realización, la invención se relaciona con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, de la fórmula:



En una realización, la invención se relaciona con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, de la fórmula:



- 20 En otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo:



en donde:

m es 1 o 2;

R1 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

5 R2 es H, alquilo, arilalquilo o alcoxicarbonilo;

R3 es H o alquilo;

R4 es H, alquilo, hidroxialquilo, -COOD en donde D es un grupo alquilo o R3 y R4 forman parte de un anillo heterociclo;

R5 es H o alquilo;

10 n es 1, 2 o 3; y

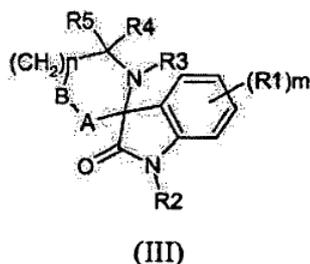
A y B se fusionan con y forman parte de un indol no sustituido o sustituido.

En la fórmula anterior, R1 puede ser F, Cl, Br, metilo, -CF₃, -OCH₃, -N(CH₃)₂, -C₆H₅, -(C₆H₄)CF₃ o -(C₆H₄)O(C₆H₅). En algunos ejemplos, R1 puede ser di-Cl cuando m es 2. R2 puede ser metilo, Bn o Boc. R3 puede ser metilo. R4 puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CH₂OH, -COOCH₃ o -COOCH₂CH₃. En algunos ejemplos, R4 y R5 ambos pueden ser metilo. A y B pueden estar fusionados a indol. En algunos ejemplos divulgados aquí, A y B pueden estar fusionados a benceno sustituido con un grupo donador de electrones (EDG). En otros ejemplos, de la invención A y B pueden estar fusionados con un indol sustituido de fórmula (a) o (b) como se definió anteriormente para el compuesto de fórmula (I).

20 En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) o un compuesto de cualquiera de las fórmulas (Ia) a (Ip) como se define en la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco del mismo, en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, diluyente y/o vehículo apropiado, por ejemplo, incluyendo agentes de relleno, aglomerantes, desintegrantes, acondicionadores de flujo, lubricantes, azúcares o edulcorantes, fragancias, conservantes, estabilizantes, agentes y/o emulsionantes humectantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores y opcionalmente una segunda sustancia de fármaco. La composición farmacéutica puede ser utilizada para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad causada por un parásito tal como el *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Trypanosoma cruzi* o un parásito del género *Leishmania*, tal como, por ejemplo, *Leishmania donovani*. La enfermedad puede ser malaria, leishmaniasis o la enfermedad de Chagas.

30 Se divulga también un compuesto de fórmula (I) o (II) o un compuesto de cualquiera de las fórmulas (Ia) a (Ip) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco de fórmulas (Ia) a (Ip) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco del mismo, opcionalmente una segunda sustancia fármaco, para uso como un medicamento.

35 En otro aspecto la invención provee el uso de un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco del mismo, para la manufactura de un medicamento, por ejemplo, una composición farmacéutica, para el tratamiento y/o prevención de una infección parasitaria:



en donde

m es 1 o 2;

R1 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amino o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

5 R2 es H, alquilo, arilalquilo o alcoxicarbonilo;

R3 es H o alquilo;

R4 es H, alquilo, hidroxialquilo, -COOD en donde D es un grupo alquilo o R3 y R4 forman parte de un anillo heterociclo;

R5 es H o alquilo;

10 n es 1, 2 o 3; y

A y B se fusionan con y forman parte de un indol no sustituido o sustituido.

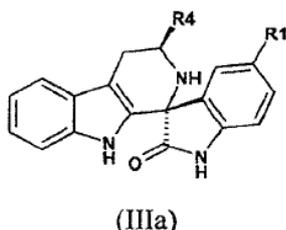
En la fórmula anterior, R1 puede ser F, Cl, Br, metilo, -CF₃, -OCH₃, -N(CH₃)₂, -C₆H₅, -(C₆H₄)CF₃ o -(C₆H₄)O(C₆H₅). En algunos ejemplos, R1 puede ser di-Cl cuando m es 2. R2 puede ser metilo, Bn o Boc. R3 puede ser metilo. R4 puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CH₂OH, -COOCH₃ o -COOCH₂CH₃. En algunos ejemplos, R3 y R4 juntos pueden formar un sustituyente de fórmula (i) como se definió anteriormente. En algunos ejemplos, R4 y R5 ambos pueden ser metilo. A y B se puede fusionar con indol. En algunos ejemplos divulgados aquí, A y B se pueden fusionar con benceno sustituido con un grupo donador de electrones (EDG). En otros ejemplos de la invención, A y B se pueden fusionar con un indol sustituido de fórmula (a) o (b) como se definió anteriormente para el compuesto de fórmula (I).

15

20 En una realización, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (I) o (II) o un compuesto de cualquiera de las fórmulas (Ia) a (Ip) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, para la manufactura de un medicamento, por ejemplo, una composición farmacéutica, para el tratamiento y/o prevención de una infección parasitaria.

25 En una realización, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, para la manufactura de un medicamento, por ejemplo, una composición farmacéutica, para el tratamiento y/o prevención de una infección parasitaria:

En una realización, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (IIIa), o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, para la manufactura de un medicamento, por ejemplo, una composición farmacéutica, para el tratamiento y/o prevención de una infección parasitaria:



30

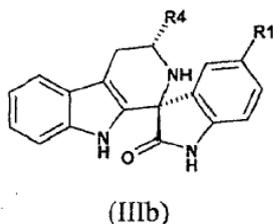
en donde

R1 es un halógeno; y

R4 es alquilo, hidroxialquilo o -COOD en donde D es un grupo alquilo.

En la fórmula anterior, R1 puede ser Br o Cl y R4 puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CH₂OH, -COOCH₃ o -COOCH₂CH₃.

- 5 En una realización, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (IIIb), o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, para la manufactura de un medicamento, por ejemplo, una composición farmacéutica, para el tratamiento y/o prevención de una infección parasitaria:



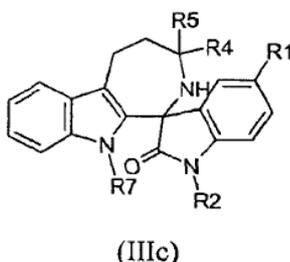
en donde

- 10 R1 es un halógeno; y

R4 es alquilo, hidroxialquilo o -COOD en donde D es un grupo alquilo.

En la fórmula anterior, R1 puede ser Br o Cl y R4 puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, -CH₂OH, -COOCH₃ o -COOCH₂CH₃.

- 15 En una realización, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (IIIc), o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, para la manufactura de un medicamento, por ejemplo, una composición farmacéutica, para el tratamiento y/o prevención de una infección parasitaria:



en donde

R1 es halógeno o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

- 20 R2 es H, alquilo, arilalquilo o alcoxicarbonilo;

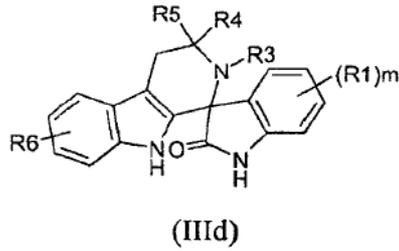
R4 es H o alquilo;

R5 es H o alquilo; y

R7 es H, alquilo, alcoxicarbonilo, aril carbonilo o aril sulfonilo.

- 25 En la fórmula anterior R1 puede ser Br, Cl, F, -C₆H₅, -(C₆H₄)CF₃ o -(C₆H₄)O(C₆H₅). R2 puede ser metilo, Bn o Boc. R4, R5 o los dos R4 y R5 pueden ser metilo. R7 puede ser metilo, Boc o un sustituyente de fórmula (ii), (iii), (iv) o (v) como se definió anteriormente para el compuesto de fórmula (I).

En una realización, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (IIIId), o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, para la manufactura de un medicamento, por ejemplo, una composición farmacéutica, para el tratamiento y/o prevención de una infección parasitaria:



en donde

m es 1 o 2;

R1 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o amina;

5 R3 es H o alquilo;

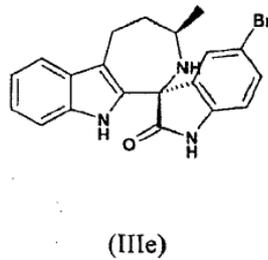
R4 es H o alquilo;

R5 es H o alquilo; y

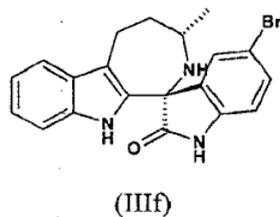
R6 es H, halógeno, haloalquilo o alcoxi.

10 En la fórmula anterior R1 puede ser F, Cl, Br, metilo, -CF₃, -OCH₃ o -N(CH₃)₂ y R6 puede ser Cl, -CF₃ o -OCH₃. En algunos ejemplos, R1 puede ser di-Cl cuando m es 2.

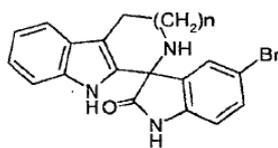
En una realización, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (IIIe), o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, para la manufactura de un medicamento, por ejemplo, una composición farmacéutica, para el tratamiento y/o prevención de una infección parasitaria:



15 En una realización, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (IIIf), o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, para la manufactura de un medicamento, por ejemplo, una composición farmacéutica, para el tratamiento y/o prevención de una infección parasitaria:



20 En una realización, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (IIIg), o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, para la manufactura de un medicamento, por ejemplo, una composición farmacéutica, para el tratamiento y/o prevención de una infección parasitaria:



(IIIg)

en donde n es 1 o 2.

5 En otro aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o un compuesto de cualquiera de las fórmulas (Ia) a (Ip) y (IIIa) a (IIIg) tal como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo, para uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad causada por una infección por un parásito tal como, por ejemplo, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Trypanosoma cruzi* o un parásito del género *Leishmania*, tales como, por ejemplo, *Leishmania donovani*.

10 En aún otro aspecto, la invención provee compuestos para uso en un método para tratar y/o prevenir una enfermedad causada por un parásito tal como el *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Trypanosoma cruzi* o un parásito del género *Leishmania*, tales como, por ejemplo, *Leishmania donovani*, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o un compuesto de cualquiera de las fórmulas (Ia) a (Ip) y (IIIa) a (IIIg) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco del mismo. La enfermedad puede ser malaria, leishmaniasis o la enfermedad de Chagas.

15 En otro aspecto, la invención provee una combinación de un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o un compuesto de cualquiera de las fórmulas (Ia) a (Ip) y (IIIa) a (IIIg) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster del mismo con al menos una segunda sustancia fármaco. La segunda sustancia fármaco puede ser un fármaco contra la malaria tal como, por ejemplo, artesunato, arteméter, di-hidro-artemisinina, mefloquina, cloroquina, sulfadoxina, pirimetamina, piperaquina, pironaridina, lumefantrina o atovacuona.

20 En otro aspecto, la divulgación provee una combinación farmacéutica, por ejemplo, un kit, que comprende a) un primer agente el cual es un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o un compuesto de cualquiera de las fórmulas (Ia) a (Ip) y (IIIa) a (IIIg) tal como se definió anteriormente, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un co-agente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

25 En aún otro aspecto, la divulgación provee un método para preparar un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) o un compuesto de cualquiera de las fórmulas (Ia) a (Ip) y (IIIa) a (IIIg) como se definió anteriormente, que comprende: hacer reaccionar una amina con una isatina.

Descripción detallada

Definiciones

30 El término "alquilo" como se usa aquí con referencia al grupo alquilo se refiere a grupos de hidrocarburos ramificados o de cadena recta, que comprende preferiblemente de 1 a 15 átomos de carbono, preferiblemente alquilo es alquilo inferior El término "alquilo inferior" tal como se utiliza aquí se refiere a grupos alquilo de cadena ramificada o recta que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decilo, etc.

35 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente saturado (no aromático) que comprende preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

40 Cualquier grupo alquilo como se definió anteriormente puede ser sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, sustituyentes tales como halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y similares. Ejemplos de grupos alquilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a, grupos haloalquilo tales como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y pentafluoroetilo u otros grupos alquilo sustituidos tales como hidroximetilo, 1- o 2-hidroxietilo, metoximetilo, 1- o 2-etoxietilo, carboximetilo, 1- o 2-carboxietilo, y similares.

45 El término "arilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un anillo aromático que tiene de 6 a 18 átomos de carbono e incluye grupos monocíclicos, así como grupos multicíclicos (policíclicos), por ejemplo, grupos fusionados tales como los grupos bicíclicos y tricíclicos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, grupo fenilo, grupo naftilo y grupo

antraceno. Un grupo arilo puede ser no sustituido o sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, alquilo C₁₋₇ alquilo tal como metilo, hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, SCN, ciano, nitro, tioalcoxi, fenilo, heteroalquilarilo, alquilsulfonilo, halógeno, acetamido, y formilo. Preferiblemente arilo es fenilo. Preferiblemente no hay sustituyentes o un sustituyente.

- 5 El término "alquilarilo" tal como se utiliza aquí se refiere al grupo -aril-R en donde R es un grupo alquilo como se definió anteriormente, y arilo es como se definió anteriormente. Un ejemplo es -(C₆H₄)CF₃.

El término "arilalquilo" tal como se utiliza aquí se refiere al grupo -alquilo-R donde R es un grupo arilo como se definió anteriormente, y alquilo es como se definió anteriormente. Un ejemplo es bencilo.

- 10 El término "heterociclo" o "heterocíclico" significa un anillo saturado o parcialmente saturado (no aromático) que tiene de 5 a 18 átomos, incluyendo al menos un heteroátomo, tal como, pero no limitado a, N, O y S, dentro del anillo. El grupo heterocíclico puede ser no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, incluyendo pero no limitado a, alquilo, halógeno, alcoxi, hidroxilo, mercapto, carboxi, y fenilo. El heteroátomo (s), así como los átomos de carbono del grupo pueden ser sustituidos. El heterociclo puede ser opcionalmente fusionado o puenteado con uno o más anillos de benceno y/o con un anillo heterocíclico adicional y/o a un anillo alicíclico.

- 15 El término "heteroarilo" significa un anillo aromático que tiene de 5 a 18 átomos, preferiblemente 5 o 6 átomos, incluyendo al menos un heteroátomo, tal como, pero no limitado a, N, O y S, dentro del anillo. El término "heteroarilo" incluye grupos monocíclicos, así como grupos multicíclicos, por ejemplo, grupos fusionados tales como los grupos bicíclicos y tricíclicos. El grupo heteroarilo puede ser no sustituido o sustituido en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, SCN, ciano, nitro, tioalcoxi, fenilo, heteroalquilarilo, alquilsulfonilo, halógeno, y formilo. El heteroarilo puede ser opcionalmente fusionado o puenteado con uno o más anillos de benceno y/o con un anillo de heteroarilo adicional y/o con un anillo alicíclico.

- 25 Ejemplos de grupos heterocíclicos y heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, piridilo, pirrolidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, purinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, indolilo, isoindolilo indolinilo, imidazolilo, indolazínilo, indazolilo, morfolinilo, quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, tetrahidropirranilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tienilo, azetidínilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepínilo, piridilo (por ejemplo, sólo piridina-2), tiomorfolinilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroisoxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazol, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidínilo, metilendioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, indanilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, piridopiridinilo, piridazínilo, pirrolilo, pirazolilo, pirrolilo, fenantridinilo, triazolilo, tienilo, furanilo, isobenzofuranilo, o tetrazolilo, particularmente heterociclos que contienen N, tales como piridilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, quinazolinilo, 2,2,6,6- tetrametilpiperidil y morfolinilo.

El término "areno" tal como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico. Ejemplos de arenos incluyen, pero no se limitan a, benceno, naftaleno, tolueno, xileno, estireno, etilbenceno, cumeno, y en general anillos de benceno con una o más cadenas laterales alifáticas o sustituyentes.

- 40 El término "heteroareno" tal como se utiliza aquí se refiere a un compuesto heterocíclico formalmente derivado de un areno por sustitución de uno o más grupos metino (-C=) y/o vinileno(-CH=CH-) por heteroátomos trivalentes o divalentes, respectivamente, de tal manera que se mantiene el sistema de electrones π continuo característico de los sistemas aromáticos y un cierto número de electrones π fuera-de-plano que corresponden a la regla de Huckel ($4n + 2$) (en donde n es un entero). Ejemplos de heteroarenos incluyen, pero no se limitan a, tiofeno, furano piridina y preferiblemente indol.

El término "alcoxi" tal como se utiliza aquí se refiere al grupo -OR en donde R es alquilo como se definió anteriormente. El término "alcoxi inferior" tiene el significado correspondiente a la expresión "alquilo inferior" como se definió anteriormente. Ejemplos de grupos alcoxi inferior incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

- 50 El término "carbonilo", tal como se utiliza aquí se refiere al grupo -C(=O)-.

El término "alcoxicarbonilo", como se utiliza aquí se refiere al grupo -COR en donde R es un grupo alcoxi como se definió anteriormente. Un ejemplo es Boc.

El término "arilcarbonilo" tal como se utiliza aquí se refiere al grupo -COR en donde R es un grupo arilo como se definió anteriormente.

- El término "sulfonilo", tal como se utiliza aquí se refiere al grupo -SO₂-.
- El término "arilsulfonilo" tal como se utiliza aquí se refiere al grupo -SO₂R en donde R es un grupo arilo como se definió anteriormente.
- 5 El término "hidroxialquilo", tal como se utiliza aquí se refiere al grupo -ROH en donde R es un grupo alquilo como se definió anteriormente.
- El término "éter" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo representado por la fórmula -ROR', en donde R y R' pueden ser, independientemente, un grupo alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo como se definió anteriormente.
- 10 El término "amino", tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo de fórmula -NRR₁ en donde cada uno de R y R₁ es independientemente un grupo alquilo como se definió anteriormente o hidrógeno.
- El término "halo" o "halógeno" tal como se utiliza aquí, se refiere a F, Cl, Br o I.
- El término "éster" tal como se utiliza aquí se refiere al grupo -COOR en donde R es un grupo alquilo o arilo como se definió anteriormente.
- 15 El término "espiro" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo ciclo unido a otro anillo a través de un átomo de carbono común a ambos anillos.
- El término "sustituido" pretende describir unidades estructurales que tienen sustituyentes que reemplazan un átomo de hidrógeno en uno o más átomos, por ejemplo, C, O o N, de una molécula; convenientemente, se reemplazan uno o dos átomos.
- 20 Cualquier cadena de hidrocarburo lo cual no se discute aquí de otra manera, contiene convenientemente uno o dos átomos de carbono cuando es no cíclica y 6 átomos de carbono cuando es cíclica. El término "alquileo" es típicamente de 2 átomos de carbono.
- El término "profármaco" tal como se utiliza aquí, significa un derivado farmacológicamente aceptable del compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) como se definió anteriormente, tal que una biotransformación *in vivo* del derivado da el compuesto como se definió en la fórmula (I), (II), (III) o (IV). Los profármacos de los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV) se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en los compuestos, tales como grupos hidroxilo o ácido, de tal manera que los grupos modificados son escindidos *in vivo* para dar el compuesto original. Los profármacos adecuados incluyen, por ejemplo, ésteres o amidas.
- 25 El término "sales" incluye sales de adición ácida no tóxicas terapéuticamente activas derivadas de los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y (IV). Las sales de adición ácido se pueden obtener tratando la forma básica de los compuestos con ácidos apropiados. Los compuestos de la invención que contienen protones ácidos también se pueden convertir en sus formas de sal de adición básica no tóxicas terapéuticamente activas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Convenientemente, las formas de sales de adición ácida o básica se pueden convertir en las formas libres por tratamiento con una base o ácido apropiados.
- 30 El término "sal de adición" tal como se utiliza en el presente contexto también comprende los solvatos que los compuestos de la invención, así como las sales de los mismos, son capaces de formar. Tales solvatos incluyen, por ejemplo, litio, sodio, succinato, malonato, nitrato, amonio, fosfato, formiato, carbonato, malato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, acetato, sulfato, tartrato, citrato, para-toluenosulfonato, y trifluoroacetato.
- 35 El término "sal de adición" tal como se utiliza en el presente contexto también comprende los solvatos que los compuestos de la invención, así como las sales de los mismos, son capaces de formar. Tales solvatos incluyen, por ejemplo, litio, sodio, succinato, malonato, nitrato, amonio, fosfato, formiato, carbonato, malato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, acetato, sulfato, tartrato, citrato, para-toluenosulfonato, y trifluoroacetato.
- 40 El término "grupo protector" se refiere a un grupo que enmascara un grupo funcional en una molécula, de tal manera que la quimioselectividad es posible durante una reacción. Los grupos protectores adecuados son preferiblemente, simples de incorporar, estables a las condiciones de reacción relevantes y fáciles de remover. Tales grupos protectores son conocidos por los expertos en la técnica y se describen en Protective Groups in Organic Synthesis by Theodora W Greene (John Wiley & Sons Canada, Ltd). Los grupos protectores adecuados incluyen, por ejemplo, Aloc, benzoílo, bencilo, Boc, Cbz, TBS, TPDMS, Fmoc, PMB, ftalamidas, tosilo y Troc.
- 45 El término "tratar", "tratando", "tratado" o "tratamiento" incluye la prevención, disminución o alivio de al menos un síntoma asociado con o causado por el estado, la enfermedad o trastorno que están siendo tratados.
- El término "prevenir", "previniendo" o "prevención" incluye la prevención de al menos un síntoma asociado con o causado por el estado, la enfermedad o trastorno que están siendo prevenidos.
- 50 El término "paciente" incluye organismos que son capaces de sufrir de, o padecer de o infectarse con, una enfermedad parasitaria, por ejemplo, mamíferos como los humanos, vacas, caballos, cerdos, ovejas, gatos, perros,

cabras, ratones, conejos, ratas y animales transgénicos no humanos. En algunas realizaciones, el paciente es un humano, por ejemplo un humano capaz de sufrir de, o padecer de, malaria.

Una "enfermedad parasitaria" incluye trastornos y estados que están asociados con una infección parasitaria en un sujeto.

- 5 El término "cantidad efectiva" de un compuesto de la invención es la cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir una enfermedad causada por un parásito tal como *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Trypanosoma cruzi* o un parásito del género *Leishmania* tal como, por ejemplo, *Leishmania donovani*. La cantidad efectiva puede variar dependiendo del compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y la enfermedad indicada, así como otros factores tales como la edad del
- 10 paciente, el peso corporal, la salud general y el sexo. Un experto normal en la técnica sería capaz de estudiar los factores descritos aquí y tomar una determinación con respecto a la cantidad efectiva de un compuesto de la invención sin experimentación indebida.

El término "composición farmacéutica" incluye preparaciones, por ejemplo medicamentos, adecuados para la administración a mamíferos, por ejemplo, humanos.

- 15 Los compuestos proporcionados por la invención son en adelante designados como "compuestos de la invención". Un compuesto de la invención incluye un compuesto en cualquier forma, por ejemplo, en forma libre, en forma de una sal, en la forma de un solvato y en la forma de una sal y un solvato. Los compuestos de la invención abarcan los compuestos de fórmulas I, II y III incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco de los mismos.

- 20 Se apreciará que cualquier subgénero de uno sustituyente se puede combinar con otro género o subgénero de otro sustituyente o sustituyentes.

- 25 Se apreciará que los compuestos de la invención pueden existir en la forma de isómeros ópticos, racematos o diastereoisómeros. El alcance de esta invención abarca todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos. El término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usa aquí significa por lo tanto todas las posibles formas isoméricas que los compuestos de la invención pueden poseer. A menos que se mencione o se indique lo contrario, las estructuras químicas, los nombres sistemáticos y las fórmulas de los compuestos denotan la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, que contienen todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R-o S-.

- 30 También se apreciará que los compuestos de la invención pueden existir en forma de tautómeros, por ejemplo como formas tautoméricas cetoenol. El alcance de esta invención abarca todas estas formas tautoméricas.

- Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento y prevención de infecciones por un patógeno, tal como se indica en las pruebas estándar *in vitro* e *in vivo*, por ejemplo, como se describe en lo sucesivo. El patógeno puede ser un parásito, en particular, un parásito *Plasmodium*, un parásito *Leishmania* o un parásito *Trypanosoma*. Más
- 35 particularmente, el patógeno puede ser *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Trypanosoma cruzi* o un parásito del género *Leishmania* tal como, por ejemplo, *Leishmania donovani*.

- Los compuestos de la invención y, en particular, como se ejemplifica, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo como agentes antiparasitarios, por ejemplo,
- 40 como se indica por las pruebas de los Ejemplos A y B en lo sucesivo, y están por lo tanto indicados para terapia.

- Los compuestos de la invención presentan un IC₅₀ contra el *Plasmodium falciparum* que varía de aproximadamente 0.1 nM a aproximadamente 5000 nM por ejemplo menos de aproximadamente 100 nM hasta más de aproximadamente 5000 nM, en particular, menos de aproximadamente 500 nM, más particularmente menos de
- 45 aproximadamente 100 nM, aún más particularmente menos de aproximadamente 50 nM, y más particularmente menos de aproximadamente 20 nM. Típicamente los compuestos de la invención tienen actividades en más de 5 nM. o 0,5 nM.

- La dosificación requerida para el uso farmacéutico puede variar inter alia del modo de administración, la condición particular a tratar, el efecto deseado, el compuesto empleado, la edad del paciente, el peso corporal, etc. En general, se indican resultados satisfactorios para ser obtenidos sistémicamente en dosificaciones diarias de
- 50 aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg por peso corporal, por ejemplo, 0.01 a aproximadamente 10 tal como 1 a 10 mg/kg.

Una dosificación diaria indicada en el mamífero más grande, por ejemplo humanos, está en el rango de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10,000 mg por ejemplo 10 a 700 mg administrados convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta seis veces al día o en forma retardada. Formas de dosificación unitaria

adecuadas para la administración oral comprenden de ca. 10 mg a 1000 mg de ingrediente activo. Sobre la base de las pruebas que se describen en lo sucesivo, una dosis diaria típica para los compuestos en el Ejemplo 50 y 62 (compuestos 37 y 51) para los humanos es de aproximadamente 4mg/kg por ejemplo aproximadamente 300 mg.

5 Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos preferidos son los ejemplos 50 y 62 los cuales tienen la configuración S- en C3'(el carbono espiro indol).

Un grupo de compuestos comprende aquellos que tienen la misma configuración en el átomo de carbono espiro por ejemplo C3'.

10 Un grupo adicional de compuestos en donde R4 es diferente a R5. Un grupo adicional de compuestos tiene la misma configuración en C1,2' (a la cual R4 y R5 están enlazados) como la configuración del ejemplo 48 en C1,2'

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier ruta convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, o vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables, por vía tópica, por ejemplo, en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o de supositorio.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica puede comprender de 0.05 a 99% en peso, más particularmente de 0.1 a 70% en peso, incluso más particularmente de 30 a 70% en peso del ingrediente activo, y de 1 a 99.95% en peso, más particularmente de 30 a 99.9% en peso, incluso más particularmente de 30 a 70% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en la composición total.

20 La composición farmacéutica puede contener adicionalmente diversos otros ingredientes conocidos en la técnica, por ejemplo, un lubricante, agente estabilizador, agente regulador, agente emulsificante, agente regulador de la viscosidad, agente surfactante o conservante.

25 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden manufacturar de manera convencional mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y exhiben el mismo orden de actividad como los compuestos libres.

30 Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con una segunda sustancia fármaco. Para lograr una mayor eficacia y prevenir el desarrollo de resistencia al fármaco, los compuestos de la invención se pueden combinar con la siguiente lista no exhaustiva de los fármacos contra la malaria, conocidos y comercializados: artesunato, arteméter, dihidro-artemisinina, mefloquina, cloroquina, sulfadoxina, pirimetamina, piperaquina, pironaridina, lumefantrina o atovacuona.

35 Las combinaciones incluyen combinaciones fijas, en las cuales un compuesto de la invención y al menos una segunda sustancia fármaco están en la misma formulación; kits, en los cuales un compuesto de la invención y al menos una segunda sustancia fármaco en formulaciones separadas se proporcionan en el mismo paquete, por ejemplo, con instrucciones para la coadministración; y combinaciones libres en las cuales un compuesto de la invención y al menos una segunda sustancia fármaco se empacan por separado, pero se dan instrucciones para la administración concomitante o secuencial.

El tratamiento con combinaciones de acuerdo con la invención puede proporcionar mejoras en comparación con el tratamiento individual.

40 Una combinación de un compuesto de la invención y una segunda sustancia fármaco como un asociado de la combinación se puede administrar por cualquier ruta convencional, por ejemplo tal como se demuestra aquí para un compuesto de la invención. Un segundo fármaco se puede administrar en dosificaciones según sea apropiado, por ejemplo en intervalos de dosificación los cuales son similares a los utilizados para el tratamiento individual, o, por ejemplo en caso de sinergia, por debajo de los rangos de dosificación convencionales.

45 Las composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de la invención y las composiciones farmacéuticas que comprende un segundo fármaco tal como se describe aquí, se pueden proporcionar según sea apropiado, por ejemplo de acuerdo, por ejemplo de forma análoga, a un método como el convencional, o como se describe aquí para una composición farmacéutica de la invención.

50 La invención también proporciona un método para la preparación de un compuesto espiro oxindol, el método incluye hacer reaccionar una amina con una isatina.

5 En una realización, el método comprende hacer reaccionar un indolilalquilamina con un compuesto heterocíclico que tiene un grupo carbonilo para formar un compuesto espiro con un grupo funcional amina; proteger el grupo funcional amina en el compuesto espiro con un grupo protector para formar un compuesto de espiro amina protegido; y la eliminación del grupo protector del compuesto espiro. A través del uso del grupo protector, el rendimiento general de la síntesis se puede aumentar y el proceso de purificación se puede simplificar (por ejemplo 99% del compuesto 1 se puede obtener con el método proporcionado por la invención utilizando solamente cromatografía de columna instantánea). El proceso general es eficaz y susceptible de síntesis a gran escala.

10 La espirociclización se puede efectuar en la presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, p-TsOH. Seis, siete, u ocho anillos de miembros con o sin sustituyentes análogos se pueden hacer mediante el ajuste de la cantidad de catalizador utilizado. Además, la presencia del catalizador (por ejemplo, aproximadamente 0.1 a 0.2 equivalentes de p-TsOH) acelera la reacción y disminuye la temperatura de reacción a, por ejemplo, aproximadamente 100°C.

15 Se apreciará que los compuestos de la invención pueden existir en la forma de isómeros ópticos, racematos o diastereoisómeros. El alcance de esta invención abarca todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos. El término "formas estereogénicas" como se utiliza aquí significa por lo tanto todas las posibles formas isoméricas que los compuestos de la invención pueden poseer. En particular, carbonos asimétricos pueden tener la configuración R- o S-. Por ejemplo, el carbono espiro asimétrico de los compuestos de la invención puede tener la configuración R- o S-. Compuestos enantiómeros puros se pueden obtener por ejemplo, la obtención de los enantiómeros de los racematos de manera convencional por separación quirale, a partir de intermedios quirales, o resolución enzimática.

20 También se apreciará que los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, los compuestos de la invención donde R1 es OH o NH₂ o donde R2 es NH₂ pueden existir como formas tautoméricas. El alcance de esta invención abarca todas estas formas tautoméricas.

En un grupo de compuestos, los compuestos comprenden lo siguiente

25 a) los compuestos de la invención en donde la estereoquímica del átomo de carbono espiro (con respecto a los bonos 4) en lo sucesivo es la misma que la del Ejemplo 50. En un subgrupo uno de R4 y R5 es un sustituyente y el otro es hidrógeno y la estereoquímica del átomo de carbono al cual R4 y R5 están unidos en lo sucesivo es la misma que la del compuesto de título del Ejemplo 50.

30 b) los compuestos de la invención en donde la estereoquímica del átomo de carbono espiro es lo contrario en lo sucesivo que en el Ejemplo 50. En un subgrupo uno de R4 y R5 es un sustituyente y el otro es hidrógeno y la estereoquímica del átomo de carbono al cual están unidos R4 y R5 en lo sucesivo es la misma que la del compuesto del título del Ejemplo 50.

c) los compuestos de la invención en donde los sustituyentes en átomo de carbono espiro pueden tener cualquier configuración. Convenientemente, los compuestos de fórmula 1 pueden tener cualquier configuración del átomo de carbono al cual R4 y R5 están unidos.

35 Un grupo de compuestos comprende los compuestos del título de al menos uno de los compuestos del título de ejemplo. En un subgrupo los compuestos son racémicos. En un segundo subgrupo de los compuestos tienen la misma estereo-configuración en el carbono espiro en el Ejemplo 50. En un tercer subgrupo los compuestos tienen la estereo-configuración opuesta en el carbono espiro en el Ejemplo 50.

Abreviaciones

40 AcHN = acetamido

AcOH = ácido acético

Aloc = aliloxycarbonilo

Bn = bencilo

BOC, Boc, t-BOC = tert-butoxicarbonilo

45 (Boc)₂O = di-tert-butil dicarbonato

Cbz = benciloxycarbonilo

CICO₂Et = cloroformiato de etilo

DCM = diclorometano

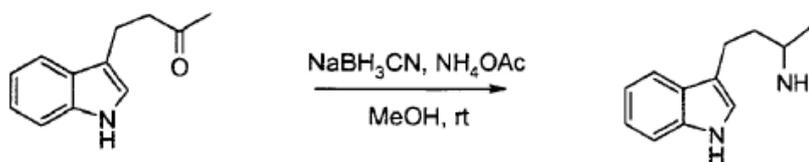
- DMAP = dimetilaminopiridina
 DMF = dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 di-Cl = dicloro
- 5 EDG = grupo donador de electrones
 Et = etilo
 Et₃N = trietilamina
 EtOAc = acetato de etilo
 EtOH = etanol
- 10 Fmoc = 9- fluorenilmetoxicarbonilo
 iPr = isopropilo
 LC-MS = Espectro de Masas Cromatografía Líquida
 Me = metilo
 MeO = metoxi
- 15 MeOH = metanol
 NaH = hidruro de sodio (parafina al 60%)
 NH₄OAc = acetato de amonio
 Ni(R) = níquel Raney
 NMe₂ = dimetilamino
- 20 OPh = fenoxi
 OTs = tosilato
 PMB = p-metoxibencilo
 Pr = propilo
 pTsCl = cloruro de p-toluenosulfonilo
- 25 pTsOH = ácido p-toluenosulfónico
 rt = temperatura ambiente
 TBS = t-butildimetilsililo
 THF = tetrahidrofurano
 TPDMS = t-butildifenilsililo
- 30 Troc = 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo
 I- Métodos sintéticos generales

Los compuestos de la invención se pueden preparar por los métodos representados en los esquemas de reacción mostrados a continuación. Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos están disponibles comercialmente o se preparan por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos de los métodos por los cuales los compuestos de esta invención

35

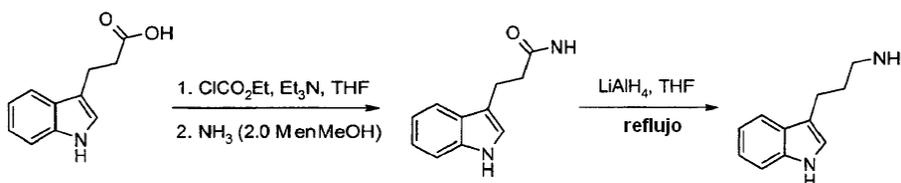
se pueden sintetizar, y se pueden hacer diversas modificaciones de estos esquemas y se le sugerirán a una persona experimentada en la técnica que tenga esta divulgación como referencia.

ESQUEMA A: Preparación de 3-(1*H*-Indol-3-il)-1-metil-propilamina



- 5 A una solución de 4-(1*H*-indol-3-il)-butan-2-ona (1.0 g, 5.3 mmol) en metanol (20 mL se agrega acetato de amonio (4.45 g, 57.73 mmol) cianoborohidruro de sodio (0.37 g, 5.9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se deja en agitación durante 64 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se detiene mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N y se ajusta a pH ~2. La mezcla se concentra y se extrae con diclorometano (50 mL). A
10 continuación la fase acuosa se ajusta a pH ~12 utilizando hidróxido de sodio acuoso 4 N y se extrae con diclorometano (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de sodio y se concentran in vacuo. El residuo resultante se somete a cromatografía de columna instantánea (5% - 30% de metanol en diclorometano) para proporcionar 3-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-propilamina (622 mg, 62%) como un aceite.

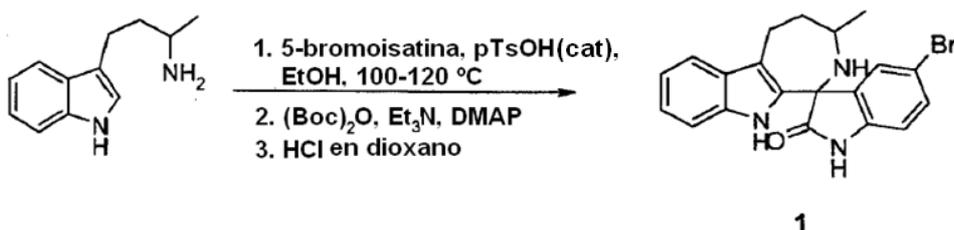
ESQUEMA B: Preparación de 3-(1*H*-indol-3-il)-propilamina



- 15 Etapa 1: A una solución de ácido 3-(1*H*-indol-3-il)propanoico (6.06 g, 32.0 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se agrega trietilamina (18 mL, 129 mmol) y cloroformato de etilo (4.65 mL, 48.8 mmol) en un baño enfriado con hielo. La mezcla resultante se deja en agitación durante 0.5 horas a la misma temperatura seguido de la adición de amoniaco (2 N en metanol, 90 mL, 180 mmol). Después de agitar durante una hora más, el precipitado resultante se filtra y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo, después de diluirse con agua (100 mL), se extrae con acetato de
20 etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con sulfato de sodio y se concentran in vacuo para obtener 3-(1*H*-indol-3-il)propilamida (3.85 g, 65%).

- Etapa 2: A una solución de 3-(1*H*-indol-3-il)propilamida (1.85 g, 9.83 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agrega hidruro de litio y aluminio (1.49 g, 39.31 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se calienta a temperatura ambiente y después sometida a reflujo durante 2.5 horas. La mezcla se enfría entonces a temperatura ambiente y se detiene mediante la adición lenta de agua (2 mL) seguido de hidróxido de sodio acuoso al 15% (2 mL) y agua (2 mL). La
25 mezcla se deja en agitación durante la noche y se filtra a través de celita. El filtrado obtenido se evapora y el residuo se somete a cromatografía de columna instantánea (diclorometano al 50%: metanol al 40%: amoniaco acuoso al 10% (40%)) para dar 3-(1*H*-Indol-3-il)propilamina (1.61 g, 94%).

- 30 **ESQUEMA C:** Preparación de 5'-Bromo-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona (1)

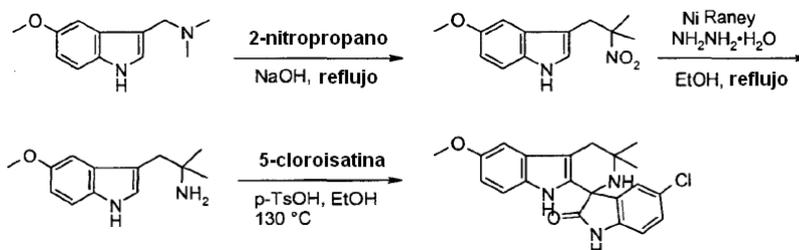


Etapa 1: A una solución de 3-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-propilamina (1.84g, 4.65 mmol) en 20 mL de etanol se agrega 5-bromoisatina (660 mg, 2.92 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (101 mg, 0.531 mmol) a temperatura ambiente. El vial

de reacción es sellado y la mezcla de reacción se calienta a 100°C. Después de agitar durante 16 horas, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra hasta sequedad. El residuo se somete a cromatografía de columna instantánea (0% -30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto impuro **1** como sólido marrón oscuro (2,74 g).

- 5 Etapa 2: A una solución del producto anterior (2.74 g, 6.91 mmol) en 13 mL diclorometano seco se agrega trietilamina (2.87 mL, 20.73 mmol), seguido por dicarbonato de di-*tert*-butilo (9.05 g, 41.46 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2.53 g, 20.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita durante 16 horas a la misma temperatura y después se concentra hasta sequedad. El residuo se somete a cromatografía de columna instantánea (0% -4% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2.22 g del compuesto **12**.
- 10 Etapa 3: A una solución del compuesto obtenido **12** (2.2 g, 3.72 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) se agrega HCl 4 N en 1,4-dioxano (15 mL). La mezcla resultante se agita durante 48 horas, tiempo durante el cual se agrega otro lote de HCl 4 N en dioxano para asegurar que se complete la reacción. Después de que se completa la reacción, monitoreada por LCMS, la mezcla de reacción se ajusta a pH ~10 utilizando NaOH 1 N acuoso. La mezcla se concentra *in vacuo* y la fase acuosa restante se extrae con EtOAc (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄) y se concentran *in vacuo*. El residuo se somete a cromatografía de columna instantánea para dar el compuesto **1** (1.28 g, 37% en 3 etapas) junto con una cantidad de traza del compuesto **13** (30 mg).

ESQUEMA D: Preparación de 5'-Cloro-3,3-dimetil-6-metoxi-2,4,9-trihidroespiro-[β-carbolina-1,3'indol-2'(1'H)-ona (31)

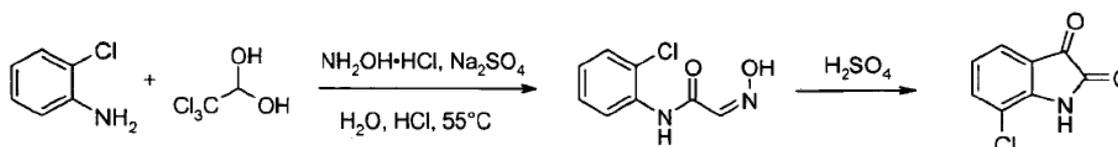


- 20 Etapa 1: Una mezcla de 5-metoxigramina (3.0 g, 14.7mmol), 2-nitropropano (9.36 mL, 104 mmol) y pellas de NaOH (0.617 g, 15.4 mmol) se agita y se calienta a reflujo durante 18 horas. Después la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se agregan 12.85 mL de ácido acético al 10% y se continúa la agitación durante una hora. La mezcla se particiona entre éter dietílico (40 mL) y agua (40 mL) y la capa orgánica se separa, se lava con agua (3 x 30 mL), se seca sobre MgSO₄ y se concentra *in vacuo*. El residuo se somete a columna de cromatografía instantánea para dar un intermedio nitro (3.12 g, 86%).

- 25 Etapa 2: A una solución del intermedio nitro (3.12 g, 12.6 mmol) en 40 mL de EtOH al 95% se agrega, con agitación, 2.0 g de níquel Raney. La mezcla se calienta a 80°C y luego se detiene. Una solución de hidrato de hidrazina al 98% (2.8 mL, 0.0377 mol) en 3,3 mL de EtOH se agrega a una rata suficiente para mantener el reflujo durante toda la adición. Se vuelve a aplicar calor para continuar el reflujo durante la noche. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra *in vacuo*. El residuo se precipitó desde una solución de HCl acuoso diluido con NaOH 4 N, se extrajo con diclorometano, y se recrystalizó a partir de isopropanol para dar la amina (1.92 g, rendimiento del 70%).

- 30 Etapa 3: A una mezcla de la amina anterior (1.2 g, 5.5 mmol) y 5-cloroisatina (1.10 g, 6.05 mmol) en 20 mL de etanol se agregó ácido *p*-toluenosulfónico (0.209 g, 5.5 mmol). El vial de reacción se selló y se calentó a 130°C durante 16 horas. El compuesto objetivo se precipitó tras el enfriamiento. Los sólidos son filtrados y se lavaron varias veces con (hielo) etanol frío para dar el compuesto **31** (1.29 g, 62%).

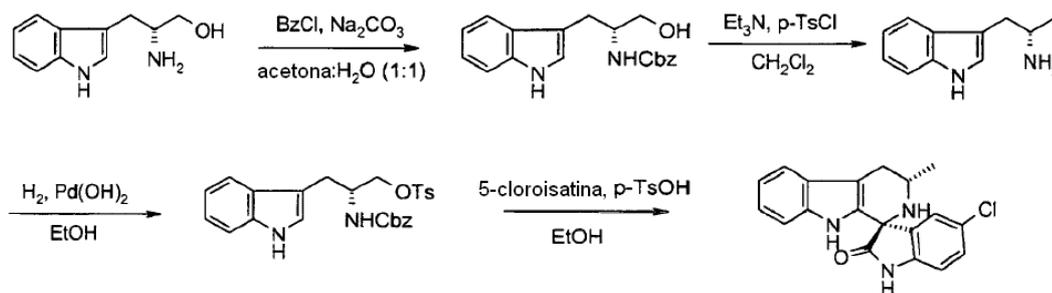
ESQUEMA E: Preparación de 7-cloroisatina



- 40 A una mezcla de 2-cloroanilina (1.02 g, 7.84 mmol), sulfato de sodio anhidro (8.94 g, 62.71 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (2.24 g, 31.35 mmol) y ácido clorhídrico 1 M (8.0 mL) en agua (60 mL) se agrega hidrato de cloral (1.58 g, 9.41 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calienta a 55°C y se agita durante 6 horas. Mientras que la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se forma un precipitado sólido y se recoge por filtración,

- 5 se lava con agua y se seca bajo vacío para producir el intermedio hidroxiliminacetanilida, el cual se agrega en pequeñas porciones a ácido sulfúrico concentrado (5.0 mL) que se precalienta a 55°C. La temperatura de la mezcla de reacción se mantiene por debajo de 58°C durante toda la adición. Después de que se completa la adición, la mezcla de color oscuro se calienta a 80°C durante 10 minutos antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se vierte entonces dentro de hielo triturado, se hace rotar formando remolino, y se deja reposar durante 30 minutos. El precipitado formado se recoge por filtración, se lava con agua y se seca bajo vacío para dar 7-cloroisatina como un polvo de color marrón rojizo.

ESQUEMA F: Preparación de (1*R*,3*S*)-5'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol-2'(1'*H*)-ona (33)



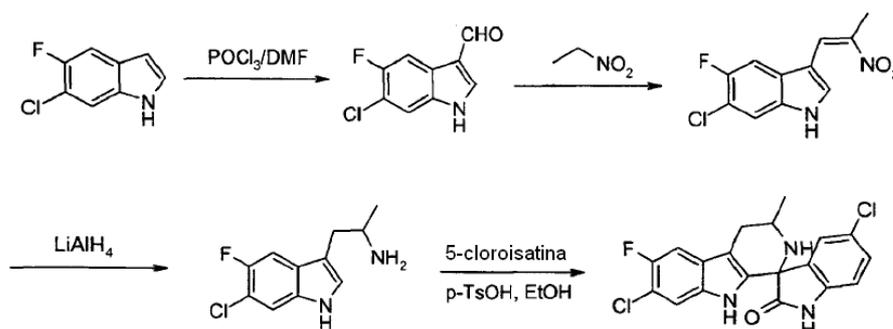
- 10 Etapa 1: A una mezcla de D-triptofanol (500 mg, 2.27 mmol) en 11.3 mL de agua y 11.3 mL de acetona se agrega carbonato de sodio (482 mg, 3.92 mmol) en un baño enfriado con hielo, seguido por la adición gota a gota de cloroformiato de bencilo (0.374 mL, 2.29 mmol). Después de la adición, se retira el baño de enfriamiento y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidifica a pH 2 con HCl concentrado y se diluye con agua (40 mL). La capa acuosa se extrae con EtOAc (2 x 60 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan a continuación con sulfato de magnesio, se filtran y se concentran in vacuo. El residuo se somete a columna de cromatografía instantánea para dar un intermedio protegido Cbz (428 mg, 50%).

- 15 Etapa 2: Una solución de intermedio protegido de Cbz (320 mg, 0.988 mmol) y trietilamina (267 μL, 1.93 mmol) en diclorometano seco (2.78 mL) se enfría a 0°C. Se agrega cloruro de p-Toluenosulfonilo (199.6 mg, 1.05 mmol) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentra in vacuo. El residuo se somete a columna de cromatografía instantánea para dar el correspondiente tosilato (580 mg, 100%).

- 20 Etapa 3: El intermedio de tosilato (580 mg, 1.21 mmol) se disuelve en 36 mL de etanol absoluto y se agregan 72.7 mg de catalizador de hidróxido de paladio (II). La mezcla de reacción se agita bajo 1 atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y el filtrado se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en EtOAc (50 mL), se lava con NaHCO₃ saturado acuoso (50 mL, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y se concentra in vacuo para dar la S-amina (169 mg, 80%).

- 25 Etapa 4: A una solución en agitación de la S-indolamina (153 mg, 0.881 mmol) en 3.1 mL de etanol seco se agrega 5-cloroisatina (176 mg, 0.969 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (16.8 mg, 0.088 mmol). La solución se agita a 110°C durante 16 horas en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo*. El residuo se somete a columna de cromatografía instantánea y se purificó adicionalmente por precipitación utilizando éter de petróleo para dar el compuesto **33** (135 mg, 45%).

ESQUEMA G: Preparación de (1*R*,3*S*)-5',7-dicloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol-2'(1'*H*)ona (35) y (1*R*,3*S*)-5'-cloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol-2'(1'*H*)-ona (36)



Etapa 1: Se agrega POCl_3 (2.43 mL, 26.53 mmol) gota a gota a *N,N*-dimetilformamida (15.0 mL) a -20°C y se agita por debajo de -5°C durante una hora. Se agrega una solución de 6-cloro-5-fluoroindol (3.0 g, 17.69 mmol) en dimetilformamida (5.0 mL) gota a gota a la mezcla de reacción anterior a -20°C . El baño de sal-hielo se retiró y la mezcla de reacción se calentó a 35°C . Después de una hora, la reacción se vertió sobre hielo y se basificó mediante bicarbonato de sodio sólido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y después se concentró para dar 6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído (3.4 g, 97%) como un sólido de color marrón claro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 10.02 (s, 1 H), 8.10 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 7.87 (s, 1 H), 7.49 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz).

Etapa 2: La solución (0.2 M) de 6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-carbaldehído (4.0 g, 20.24 mmol) en nitroetano (100 mL) se sometió a reflujo con acetato de amonio (1.32 g, 0.85 mmol) durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para eliminar el nitroetano, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró para dar 6-cloro-5-fluoro-3-(2-nitro-propenil)-1*H*-indol (5.0 g, 97%) como un sólido de color naranja rojizo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.77 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7.50 (d, 1 H, $J = 5.9$ Hz), 2.52 (s, 3H).

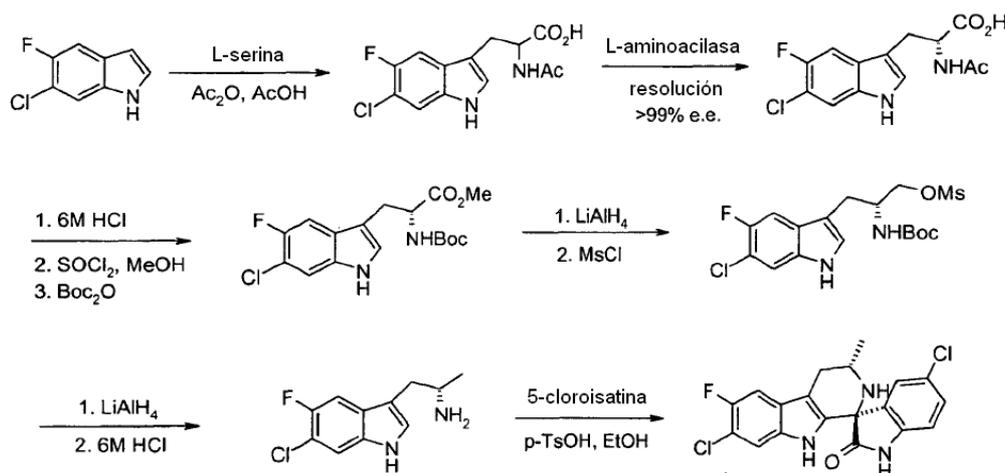
Etapa 3: Una solución de 6-cloro-5-fluoro-3-(2-nitro-propenil)-1*H*-indol (5.0 g, 19.63 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó a la suspensión de hidruro de litio y aluminio (2.92 g, 78.54 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0°C y luego se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C , y se detuvo de acuerdo con el método de Fischer. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró para dar 2-(6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-il-1-metil-etilamina (4.7 g crudo) como un líquido viscoso de color marrón. El residuo se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, 6.Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 7.08 (s, 1H), 3.23-3.26 (m, 1H), 2.77-2.81 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 1.15 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz).

Etapa 4: Una mezcla de 2-(6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-il-1-metil-etilamina (4.7 g, 20.73 mmol), 5-cloroisatina (3.76 g, 20.73 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (394 mg, 2.07 mmol) en etanol (75 mL) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el etanol, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se concentró para dar un residuo marrón, el cual por cromatografía de sílica gel (acetato de etilo al 20% en hexano) para proporcionar el racemato correspondiente (4.5 g, 56%) como un sólido amarillo claro. El racemato se separó en sus enantiómeros mediante cromatografía quiral para proporcionar el compuesto **35**.

El compuesto **36** puede obtenerse de una manera similar a partir de 5-fluoroindol.

Alternativamente los compuestos **35** y **36** se pueden preparar en forma enantioméricamente pura mediante el siguiente esquema.

ESQUEMA H: Preparación alternativa de (1*R*,3*S*)-5',7-dicloro-6-fluoro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol-2'(1'*H*)-ona (**35**)



Etapa 1: A una solución de 6-cloro-5-fluoroindol (1.8 g, 10.8 mmol) y Ac_2O (10 mL) en AcOH (30 mL) se agregó L-serina (2.2 g, 20.9 mmol), la mezcla se calentó a 80°C . Después que la TLC indicó que la reacción terminó, la mezcla se enfrió a 0°C , se neutralizó a pH 11, y se lavó con MTBE. La fase acuosa se acidificó a pH 2 y se extrajo con EtOAc . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía (éter de petróleo/ EtOAc 1:1) para dar el ácido 2-

acetilamino-3-(6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-propiónico como un sólido de color amarillo claro (1.2 g, rendimiento del 37%).

5 Etapa 2: Se disolvió ácido 2-Acetilamino-3-(6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-propiónico (2.5 g, 8.4 mmol) en NaOH acuoso (1N, 10 mL) y se agregó agua (70 mL). La mezcla se calentó a 37-38°C y se neutralizó con HCl (1N) a un pH de 7.3-7.8. Se agregó L-aminoacilasa (0.5 g) a la mezcla y se dejó agitar durante 2 días, manteniendo 37-38°C y el pH 7.3-7.8. La mezcla se calentó a 60°C durante otra hora, se concentró para eliminar parte del agua, se enfrió y se filtró. El filtrado se ajustó a pH 5.89 y se filtró de nuevo. El filtrado se ajustó a pH 2.0 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y el residuo se purificó con cromatografía (éter de petróleo/EtOAc 1:1 de EtOAc) para dar ácido R-2-acetilamino-3-(6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-propiónico en forma de un sólido de color amarillo claro (1.2 g, rendimiento del 48%).

10 Etapa 3: Se disolvió ácido R-2-acetilamino-3-(6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-propiónico (1.2 g, 4.0 mmol) en HCl (6N, 10 mL) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas y después se concentró hasta sequedad. Se agregó el tolueno (50 mL) al residuo y se concentró hasta sequedad para eliminar el agua y HCl. El residuo se secó bajo vacío y después se disolvió en MeOH (20 mL). A la solución se agregó SOCl₂ gota a gota (0.5 mL, 6.8 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante la noche. Después de remover el solvente, el residuo se disolvió en THF/agua (40/10 mL) y se agregó NaHCO₃ (1.0 g, 11.9 mmol) porción a porción. Tras la basificación, se agregó Boc₂O (1.2 g, 5.5 mmol) a 0°C y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después que la TLC indicó que la reacción terminó, se agregó EtOAc y se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y el residuo se purificó con cromatografía (éter de petróleo/EtOAc : 5/1) para dar metil éster del ácido R-2- *tert*-butoxicarbonilamino-3-(6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-propiónico 460 g, rendimiento del 31% para 3 etapas.

20 Etapa 4: A una solución de metil éster del ácido R-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-propiónico (460mg, 1.2mmol) en éter seco (20 mL) se agregó porción a porción LiAlH₄ (92 mg, 2.4 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. Después que la TLC indicó que la reacción terminó, la mezcla se enfrió y se detuvo cuidadosamente con Na₂SO₄. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró para dar un producto crudo (400 mg), el cual se utilizó sin purificación adicional.

25 Etapa 5: A una solución del producto crudo (400 mg, 1.2mmol) y Et₃N (0.3 mL, 2.2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agregó MsCl (160 mg, 1.4 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después la TLC indicó que la reacción se completó, la mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y el residuo se purificó con cromatografía (éter de petróleo/EtOAc 5:1) para dar el ácido metanosulfónico (R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-propil éster como un sólido amarillo claro (300 mg, rendimiento del 57%, 2 etapas)

30 Etapa 6: A una solución de mesilato (300 mg, 0.7mmol) en éter seco (20 mL) se agregó LiAlH₄ gota a gota (55 mg, 1.4 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después que la TLC indicó que la reacción terminó, la mezcla se enfrió y se detuvo cuidadosamente con Na₂SO₄. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con NH₄Cl acuoso saturado y agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y el residuo se purificó con cromatografía (éter de petróleo/EtOAc 10:1) para dar *tert* butil éster del ácido [(S)-2-(6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metil-etil]-carbámico como un sólido amarillo claro (200 mg, rendimiento del 87%).

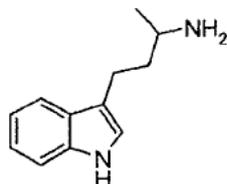
35 Etapa 7: Una solución de *tert* butil éster del ácido [(S)-2-(6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metil-etil]-carbámico (200 mg, 0.6 mmol) en HCl/MeOH (10 mL) Se agitó a temperatura ambiente. Después que la TLC indicó que la reacción terminó, la mezcla se concentró para eliminar el solvente. Al residuo se agregó EtOAc (50 mL), y la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ saturado en pH 8-9, y después se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron para dar un (S)-2-(6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metil-etilamina crudo el cual se utilizó sin purificación adicional.

40 Etapa 8: A una solución de (S)-2-(6-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metil-etilamina (120 mg, 0.5 mmol) en EtOH (10mL) se agregó 5-cloroisatina (90 mg, 0.5 mmol) y p-TsOH (8 mg, 0.04 mmol). La mezcla se calentó en un tubo sellado a 110°C durante 16 horas. Después que la TLC indicó que la reacción terminó, la mezcla se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con NaOH (1N) y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, se concentró y el residuo se purificó con cromatografía (éter de petróleo/EtOAc 5:1) para dar el compuesto **36** (150 mg, rendimiento del 64% en dos etapas).

EJEMPLOS

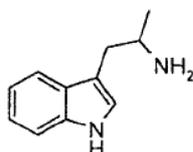
La invención se describe con referencia a los siguientes ejemplos. Es de apreciar que la invención no se limita a estos ejemplos. Cuando no se indique otra cosa los compuestos de la invención están en forma de base libre.

55 Los Ejemplos marcados con un asterisco (*) no están cubiertos por las reivindicaciones, pero se proveen a título informativo.

Ejemplo 1 3-(1H-Indol-3-il)-1-metil-propilamina *

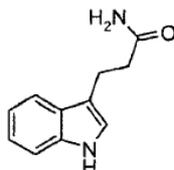
El compuesto del título se puede preparar a partir de 4-(1H-indol-3-il)-butan-2-ona de acuerdo con el Esquema A.

5 3-(1H-Indol-3-il)-1-metil-propilamina: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.71 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.02 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 189.0 (M+H $^+$).

Ejemplo 2 2-(1H-Indol-3-il)-1-metil-etilamina *

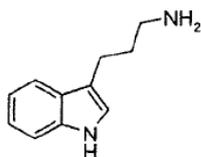
10 El compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el Esquema A utilizando las mismas técnicas sintéticas o análoga y/o sustituyendo con reactivos de alternativos.

2-(1H-Indol-3-il)-1-metil-ethylamine: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.79 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 6.9, 0.9$ Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 175.0 (M+H $^+$).

Ejemplo 3 3-(1H-Indol-3-il)propilamida *

15 El compuesto del título se puede preparar a partir de ácido 3-(1H-indol-3-il)propanoico de acuerdo con la Etapa 1 del Esquema B.

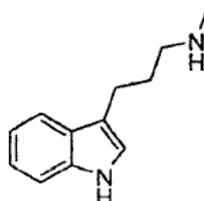
20 3-(1H-Indol-3-il)propilamida: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.73 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.32 (dt, $J = 7.8$ Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.09-6.94 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 2.90 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); MS (ESI) m/z 189.0 (M+H).

Ejemplo 4 3-(1H-Indol-3-il)-propilamina *

El compuesto del título se puede preparar a partir de ácido 3-(1H-indol-3-il)propanoico de acuerdo con el Esquema B.

3-(1*H*-Indol-3-il)propilamina: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.71 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (td, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.2, 0.9$ Hz, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.71 (m, 2H); MS (ESI) m/z 175.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 5 [3-(1*H*-Indol-3-il)-propil]-metilamina *



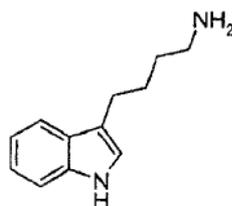
5

El compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el Esquema B utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

[3-(1*H*-Indol-3-il)-propil]-metil-amina: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.72 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.76 (m, 2H); MS (ESI) m/z 189.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

Ejemplo 6 4-(1*H*-Indol-3-il)-butilamina *



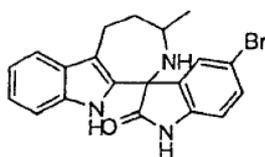
El compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el Esquema B utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

4-(1*H*-Indol-3-il)-butilamina: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.71 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 2.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.41 (m, 2H); MS (ESI) m/z 189.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15

Ejemplo 7

5'-Bromo-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azeflo[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (1)



20

1

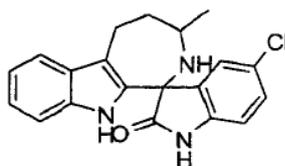
El compuesto **1** se puede preparar a partir de 3-(1*H*-indol-3-il)-1-metil-propilamina de acuerdo con el Esquema C.

5'-Bromo-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 10.45 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.89 (bs, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 397.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25

Ejemplo 8

5'-Cloro-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (2)

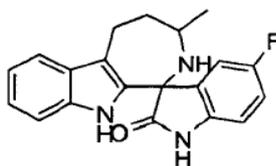
**2**

El compuesto **2** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

- 5 5'-Cloro-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.43 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 352.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 9

5'-Fluoro-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (**3**)

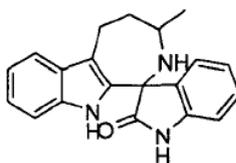
**3**

- 10 El compuesto **3** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

- 15 5'-Fluoro-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.32 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.19-7.06 (m, 2H), 7.03-6.90 (m, 3H), 6.88 (dd, $J = 8.7, 4.2$ Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 336.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 10

3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (**4**)

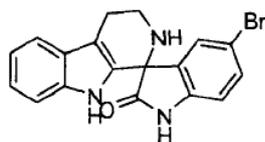
**4**

- 20 El compuesto **4** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

3-Metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.71 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.00-6.81 (m, 5H), 4.16-4.07 (m, 1H), 2.78-2.53 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H) ppm; MS (ESI) m/z 318.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25 Ejemplo 11

5'-Bromo-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (**5**)



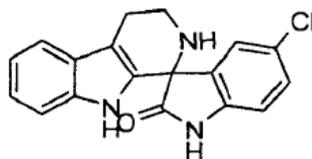
5

El compuesto **5** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

- 5 5'-Bromo-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.56 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.76 (m, 2H); MS (ESI) m/z 369.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 12

5'-Cloro-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (6)



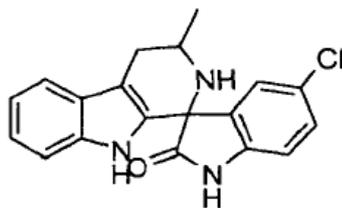
6

- 10 El compuesto **6** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

5'-Cloro-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.57 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.80 (m, 1H); MS (ESI) m/z 324.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

15 Ejemplo 13

5'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (7)



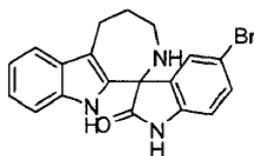
7

El compuesto **7** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

- 20 5'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydrospiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.45 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 15.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 15.0, 10.5$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 338.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 14

- 25 5'-Bromo-3,4,5,10-tetrahydro-2H-espiro[azepino[3,4-*b*]indol]-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (8)

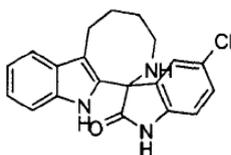


8

El compuesto **8** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

- 5 5'-Bromo-3,4,5,10-tetrahydro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.58 (bs, 1H), 10.11 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 6.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.46 (m, 1H), 3.01 (m, 3H), 1.98 (m, 2H); MS (ESI) m/z 383.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 15 5'-Cloro-2,3,4,5,6,11-hexahidroespiro[azocino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (9)



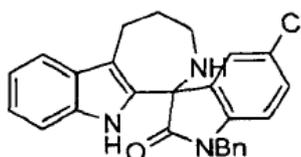
9

- 10 El compuesto **9** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

5'-Cloro-2,3,4,5,6,11-hexahidroespiro[azocino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.54 (s, 1H), 8.45 (bs, 1H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 1.39 (m, 4H); MS (ESI) m/z 352.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 16

- 15 **1'-Bencil-5'-cloro-3,4,5,10-tetrahydro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (10)**



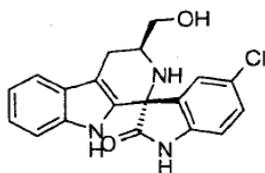
10

El compuesto **10** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

- 20 1'-Bencil-5'-cloro-3,4,5,10-tetrahydro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.13 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.29 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.99 (m, 3H), 4.92 (dd, $J = 77.1, 16.2$ Hz, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.07 (m, 3H), 2.02 (m, 2H); MS (ESI) m/z 429.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 17

(1S,3S)-5'-Cloro-3-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (11)

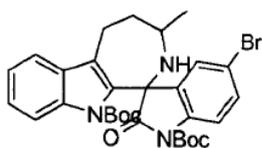
**11**

El compuesto **11** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

- 5 (1S,3S)-5'-Cloro-3-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.49 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.07-6.91 (m, 4H), 4.65 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.50 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 15.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.44 (m, 1H); MS (ESI) m/z 354.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 18

- 10 **Di-tert-butilo 5'-bromo-3-metil-2'-oxo-4,5-dihidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-1',10(2'H,3H)-dicarboxilato (12)**

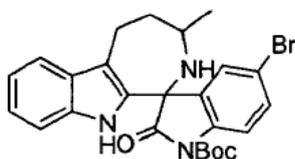
**12**

El compuesto **12** se puede preparar de acuerdo con las Etapas 1 y 2 del Esquema C.

- 15 Di-tert-butilo 5'-bromo-3-metil-2'-oxo-4,5-dihidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-1',10(2'H,3H)-dicarboxilato: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.71 (m, 3H), 7.51 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 597.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 19

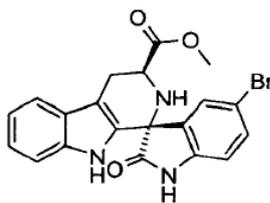
- tert-Butilo 5'-bromo-3-metil-2'-oxo-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-1'(2'H)-carboxilato (13)**

**13**

- 20 El compuesto **13** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C.
- 25 *tert*-Butilo 5'-bromo-3-metil-2'-oxo-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indolel-1' (2'H)-carboxilato: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.33 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 6.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 497.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

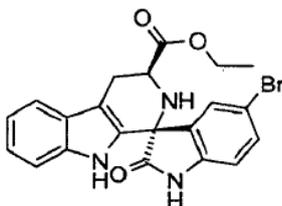
Ejemplo 20

- Metilo (1S,3S)-5'-bromo-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-3-carboxilato (14)**

**14**

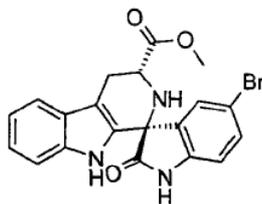
El compuesto **14** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

- 5 Metilo (1S,3S)-5'-bromo-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-3-carboxilato: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.60 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.18 (d $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 3.9, 15.0$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 11.1, 15.2$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 427.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 21**Etilo (1S,3S)-5'-bromo-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-3-carboxilato (15)****15**

- 10 El compuesto **15** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

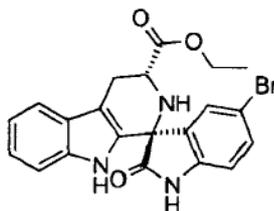
- 15 Etilo (1S,3S)-5'-bromo-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-3-carboxilato: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.59 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.47 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 4.2, 15.0$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 11.1, 15.0$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 441.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 22**Metilo (1S,3R)-5'-cloro-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-3-carboxilato (16)****16**

- 20 El compuesto **16** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

- 25 Metilo (1S,3R)-5'-cloro-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-3-carboxilato: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.59 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 3.9, 15.0$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 11.1, 15.3$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 427.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 23

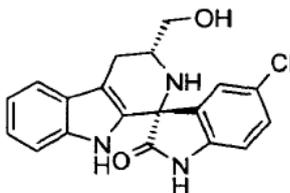
Etilo (1*S*,3*R*)-5'-cloro-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-3-carboxilato (17)**17**

El compuesto **17** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

- 5 Etilo (1*S*,3*R*)-5'-cloro-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-3-carboxilato: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.59 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08-6.96 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 4.5, 15.2 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 11.1, 15.0 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; MS (ESI) *m/z* 441.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

- 10 **(1*S*,3*R*)-5'-Cloro-3-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (18)**

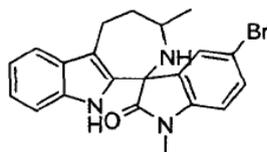
**18**

El compuesto **18** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

- 15 (1*S*,3*R*)-5'-Cloro-3-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.49 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06-6.92 (m, 4H), 4.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.49 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 3.9, 14.9 Hz, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 354.0 (M+H)⁺

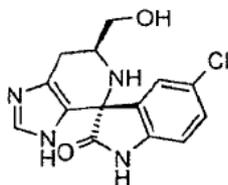
Ejemplo 25

- 5'-Bromo-1',3-dimetil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'-ona (19)**

**19**

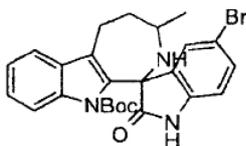
- 20 El compuesto **19** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

- 25 5'-Bromo-1',3-dimetil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'-ona: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.99 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 4H), 2.93-2.84 (m, 2H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 413.0 (M+H)⁺

Ejemplo 26 ***(4S,6S)-5'-cloro-6-(hidroximetil)-3,5,6,7-tetrahidroespiro[imidazo[4,5-c]piridin-4,3'-indol]-2'(1'H)-ona (20)****20**

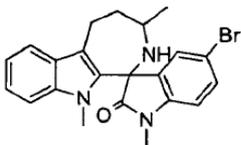
5 El compuesto **20** se puede preparar de acuerdo con el Esquema C utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

(4S,6S)-5'-cloro-6-(hidroximetil)-3,5,6,7-tetrahidroespiro[imidazo[4,5-c]piridin-4,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$): δ 8.23 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.79 (dd, $J = 15.3$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.61 (m, 1H); MS (ESI) m/z (M+H) $^+$.

10 Ejemplo 27**Tert-Butil-5'-bromo-3-metil-2'-oxo-1',2,2',3,4,5-hexahidro-10H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-10-carboxilato (21)**

15 A una solución del compuesto **1** (10 mg, 0.025 mmol) en diclorometano seco (0.3 mL) se agregó trietilamina (7.0 μL , 0.05 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (5.51 mg, 0.025 mmol). La mezcla se agitó durante 60 horas resultante a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y después se concentró hasta sequedad. El residuo se somete a cromatografía de columna instantánea (sílica gel, hexanos:EtOAc, 20:1) para dar el compuesto **21** (3.3 mg, 44%) como un sólido blanco.

20 *tert*-Butil-5'-bromo-3-metil-2'-oxo-1',2,2',3,4,5-hexahidro-10H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-10-carboxilato: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.17 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.7$, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; MS (ESI) m/z 497.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 28**5'-Bromo-1',3,10-trimetil-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (22)****22**

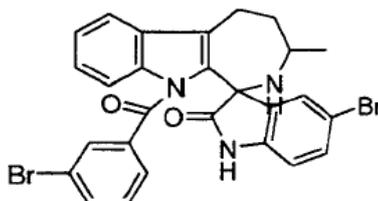
25 A una solución del compuesto **1** (15 mg, 0.038 mmol) en DMF seco (0.4 mL) bajo atmósfera de argón se agrega NaH (5.3 mg, 0.133 mmol) a temperatura ambiente. La solución se torna de color rojo oscuro a medida que se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agrega entonces yodometano (0.943 μL , 0.152 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agita durante una hora más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a continuación hasta sequedad y se agrega agua (10 mL). La capa acuosa se extrae con EtOAc (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (20 mL), se secan (Na_2SO_4) y se concentran in vacuo. El

residuo se somete a cromatografía de columna instantánea (sílica gel, hexanos: EtOAc, 8:2) para dar el compuesto **22** (10.3 mg, 64%) como un sólido blanco.

- 5' -Bromo-1',3,10-trimetil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.57 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16-6.98 (m, 4H), 3.74 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.01 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.63 (m, 1), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 425.0 (M+H $^+$).

Ejemplo 29

5'-Bromo-10-[(3-bromofenil)carbonil]-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino-[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (23)



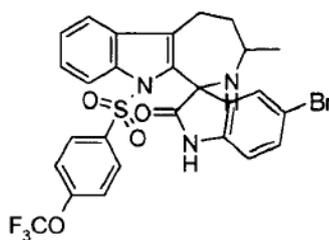
23

- 10 A una solución del compuesto **1** (30mg, 0.076mmol) en diclorometano seco (0.8 mL) se agrega trietilamina (31.48 μL , 0.228 mmol), cloruro de 3-bromo-benzoil (59.8 mL, 0.456 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (13.9 mg, 0.114 mmol). La mezcla resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se concentra hasta sequedad. El residuo se somete a cromatografía de columna instantánea (sílica gel, 0% -10% de EtOAc en hexanos) para dar el compuesto **23** (15.3 mg, 37%) como un sólido blanco.

- 15 5'-Bromo-10-[(3-bromofenil)carbonil]-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino-[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.44 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 580.0 (M+H $^+$).

20 Ejemplo 30

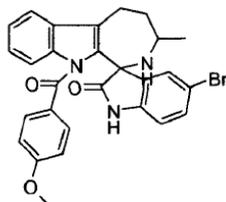
5'-Bromo-3-metil-10-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-3,4,5,1,0-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (24)



24

- 25 A una solución del compuesto **1** (20 mg, 0.05 mmol) en 0.5 mL de diclorometano seco se agrega trietilamina (14.0 mL, 0.101 mmol), seguido por cloruro de 4-(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (20.6 μL , 0.121 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (12.3 mg, 0.101 mmol). La solución se agita durante 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad. La mezcla cruda se somete a columna de cromatografía instantánea para dar el compuesto **24** (9.1 mg, 29%).

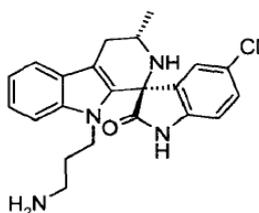
- 30 5'-Bromo-3-metil-10-[[4-(trifluorometoxi)fenil]sulfonil]-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.1 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 621.0 (M+H $^+$).

Ejemplo 31**5'-Bromo-10-[(4-metoxifenil)carbonil]-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino-[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (25)****25**

- 5 El compuesto **25** se puede preparar utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos como se describió anteriormente en el Ejemplo 30.

5'-Bromo-10-[(4-metoxifenil)carbonil]-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino-[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.4 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 2 H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H) ppm; MS (ESI) *m/z* 531.0 (M+H)⁺.

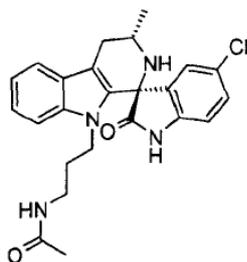
10

Ejemplo 32**(1*R*,3*S*)-9-(3-aminopropil)-5'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (26)****26**

- 15 El compuesto **26** se puede preparar utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos como se describió anteriormente en el Esquema F.

(1*R*,3*S*)-9-(3-aminopropil)-5'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.81 (bs, 1H), 11.22 (bs, 1H), 10.95 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 4.41 (bs, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.78 (m, 3H), 1.16 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 395.2 (M+H)⁺.

20

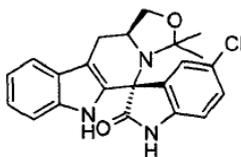
Ejemplo 33***N*-{3-[(1*R*,3*S*)-5'-cloro-3-metil-2'-oxo-1',2',3,4-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-9(2*H*)-il]propil}acetamida (27)****27**

El compuesto **27** se puede preparar utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos como se describió anteriormente en el Esquema F.

5 *N*-{3-[(1*R*,3*S*)-5'-cloro-3-metil-2'-oxo-1',2',3,4-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-9(2*H*)-il]propil}acetamida: ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.08 (m, 3H), 4.07 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.17 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.78 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 437.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

(3*S*,11*a'S*)-5-Cloro-3',3'-dimetil-1',6',11',11*a'*-tetrahidroespiro[indol-3,5'-[1,3]oxazolo-[3',4':1,6]pirido[3,4-*b*]indol]-2(1*H*)-ona (28)**



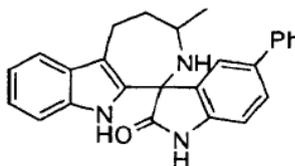
28

10 A una solución del compuesto **11** (15 mg, 0.04 mmol) en la mezcla de diclorometano:2,2-dimetoxipropano (1 mL:0.5 mL) se agrega una cantidad catalítica de p-toluenosulfonato de piridinio a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y después se concentra in vacuo. El residuo se somete a cromatografía de columna instantánea (sílica gel, 10%-40% EtOAc en hexanos) para proveer el compuesto **28** (7 mg, 42%) como un sólido blanco.

15 (3*S*,11*a'**S*)-5-Cloro-3',3'-dimetil-1',6',11',11*a'*-tetrahidroespiro[indol-3,5'-[1,3]oxazolo-[3',4':1,6]pirido[3,4-*b*]indol]-2(1*H*)-ona: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.49 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.07-6.59 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 15.0, 3.9 Hz, 1H), 1.29 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 395.0 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 35

3-Metil-5'-fenil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (29)



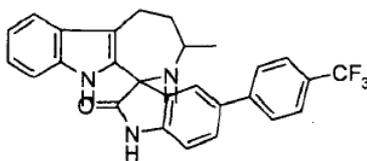
29

25 Una mezcla del compuesto **1** (7 mg, 0.018 mmol), ácido bencenoborónico (2.6 mg, 0.021 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2 mg, 0.002 mmol) en solución de in DMF (2 mL)/bicarbonato de sodio acuoso (0.5 mL) se agita durante 20 minutos en un reactor de microondas a 130°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran in vacuo. El residuo se somete a cromatografía de columna instantánea (sílica gel, EtOAc al 30% en hexanos) para dar el compuesto **29** (2.3 mg, 33%) como un sólido blanco.

30 3-Metil-5'-Fenil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.39 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.29 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 394.0 (M+H)⁺,

Ejemplo 36

3-Metil-5'-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (30)



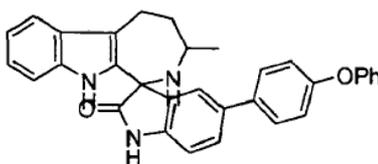
30

El compuesto 30 se puede preparar utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos como se describió anteriormente en el Ejemplo 34.

- 5 3-Metil-5'-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.48 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 462.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 37

- 10 3-Metil-5'-(4-fenoxifenil)-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (31)



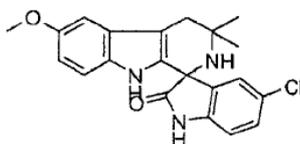
31

El compuesto 31 se puede preparar utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos como se describió anteriormente en el Ejemplo 34.

- 15 3-Metil-5'-(4-fenoxifenil)-3,4,5,10-tetrahidro-2H-espiro[azepino[3,4-b]indol-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.4 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.47-7.35 (m, 4H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 5H), 6.97-6.91 (m, 2), 3.98-3.84 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 486.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 38

- 5'-Cloro-6-metoxi-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1H)-ona (32)

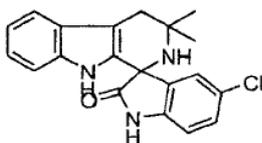


32

- 20 El compuesto 32 se puede preparar de acuerdo con el Esquema D.
- 25 5'-Cloro-6-metoxi-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.5 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 2.1, 7.2$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 2.4, 6.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.71 (q, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); MS (ESI) m/z 382.0 (M+H) $^+$.

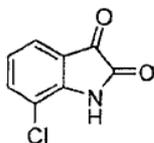
Ejemplo 39

- 5'-Cloro-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (33)

**33**

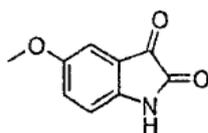
El compuesto **33** se puede preparar utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos como se describió anteriormente en el Ejemplo 37.

- 5 5'-Cloro-3,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.55 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 7.51$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 3 H), 6.96-6.89 (m, 1H), 2.74 (q, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); MS (ESI) m/z 352.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 40 ***7-Cloroisatina**

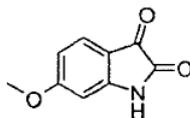
- 10 El compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el Esquema E.

7-Cloroisatina: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.45 (s, 1H), 7.67 (dd, $J = 0.90, 7.95$ Hz, 1H), 7.49 (dt, $J = 0.60, 7.2$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.50, 7.78$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 180.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 41 ***5-Metoxiisatina**

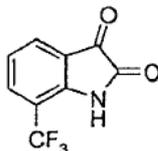
- 15 El compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el Esquema E utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

5-Metoxiisatina: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.83 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.7, 8.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H); MS (ESI) m/z 178.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 42 ***6-Metoxiisatina**

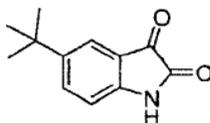
- 25 El compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el Esquema E utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

6-Metoxiisatina: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.96 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 2.4, 8.4$, 1H), 6.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); MS (ESI) m/z 178.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 43 ***7-(Trifluorometil)isatina**

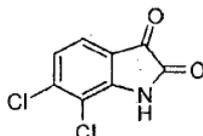
5 El compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el Esquema E utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

7-(trifluorometil)isatina: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.44 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 214.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 44 ***5-(tert-Butil)isatina**

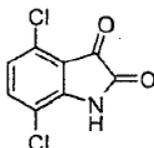
10 El compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el Esquema E utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

5-(tert-butil)isatina: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.95 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.26 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 204.0 (M+H) $^+$.

15 Ejemplo 45 ***6,7-Dicloroisatina**

El compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el Esquema E utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

20 6,7-Dicloroisatina: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.63 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 0.90, 7.95 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 7.80 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 216.0 (M+H) $^+$.

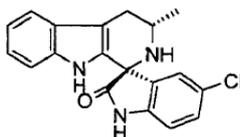
Ejemplo 46 ***4,7-Dicloroisatina**

25 El compuesto del título se puede preparar de acuerdo con el Esquema E utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

4,7-Dicloroisatina: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.60 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 214.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 47

(1*R*,3*S*)-5'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona. (34)



34

5

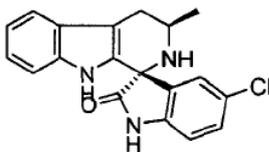
El compuesto **34** se puede preparar de acuerdo con el Esquema F.

(1*R*,3*S*)-5'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-21(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.45 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 14.9, 3.3$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 4.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 338.0 (M+H) $^+$.

10

Ejemplo 48

(1*S*,3*R*)-5'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (35)



35

15

El compuesto **35** se puede preparar de acuerdo con el Esquema F utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

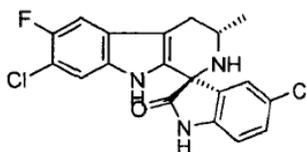
(1*S*,3*R*)-5'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.45 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 2.78 (dd, $J = 3.6, 14.9$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 4.5, 25.5$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 338.0 (M+H) $^+$.

20

Los compuestos quirales tales como el **36** y el **37** se pueden preparar de acuerdo con el Esquema G o H utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos.

Ejemplo 49

(1*R*,3*S*)-5',7-Dicloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (36)

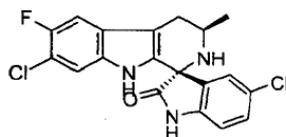


36

25

35: ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.69 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.3, 1$ Hz), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.13 (bd, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 15.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.35 (dd, $J = 15.0, 10.3$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.0, 3$ Hz); MS (ESI) m/z 392.0 (M+2H) $^+$; $[\alpha]^{25}_D = +255.4^\circ$

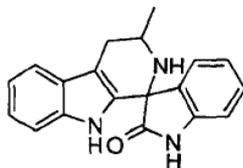
Ejemplo 50

(1*S*,3*R*)-5',7-Dicloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (37)

37

5 (1*S*,3*R*)-5',7-Dicloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.8, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.89 (dd, *J* = 15.4, 3.7 Hz, 1H), 2.49 (dd, *J* = 15.3, 10.5, 1H), 1.68 (bs, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 392.0 (M+2H)⁺; [α]_D²⁵ -223.3°

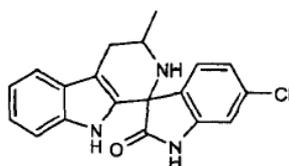
Ejemplo 51

3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (38)

38

10 3-Metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.34 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, 1H), 6.85-7.08 (m, 5H), 3.89-4.02 (m, 1H), 2.79 (dd, *J* = 14.9, 3.8 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 14.9, 10.6 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 304.0 (M+H)⁺

15 Ejemplo 52

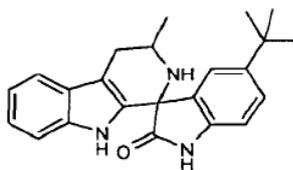
6'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (39)

39

20 6'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.46 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.87-7.07 (m, 5H), 3.86-4.04 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 14.9, 3.8 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 14.9, 10.6 Hz, 1H), 1.17 (d, 3H); MS (ESI) *m/z* 338.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

5'-*tert*-Butyl-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (40)

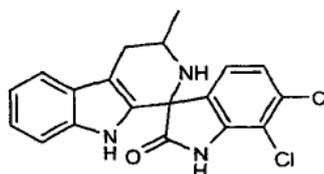


40

5'-*tert*-Butil-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carboline-1,3'-indol-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, Me-OD- d_4): δ 8.25 (s, 1H), 7.33-7.58 (m, 3H), 6.94-7.26 (m, 4H), 4.42-4.56 (m, 1H), 3.10 (dd, $J = 15.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 15.8, 10.8$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.27 (s, 9H); MS (ESI) m/z 360.0 (M+H) $^+$.

5 Ejemplo 54

6',7'-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carboline-1,3'-indol-2'(1'*H*)-ona (41)



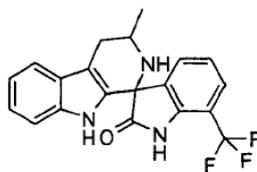
41

6',7'-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carboline-1,3'-indol-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz,

10 DMSO- d_6): δ 10.92 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.10-7.24 (m, 2H), 6.92-7.08 (m, 3H), 3.84-4.13 (m, 1H), 3.24 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 14.8, 3.7$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 14.9, 10.6$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.15$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 372.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 55

3-Metil-7'-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carboline-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (42)

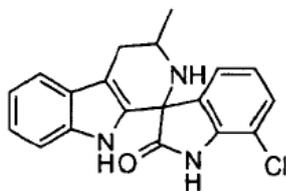


42

15 3-Metil-7'-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carboline-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.74 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.89-7.19 (m, 4H), 3.87-4.10 (m, 1H), 3.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 15.1, 3.7$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 14.9, 10.6$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 372.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 56

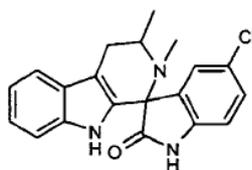
20 7'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carboline-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (43)

**43**

7'-Cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, Me-OD-*d*₄): δ 7.48-7.58 (m, 2H), 7.03-7.32 (m, 5H), 4.68 - 4.84 (m, 1H), 3.25 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 16.3, 11.0 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 338.0 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 57

5'-Cloro-2,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (44)

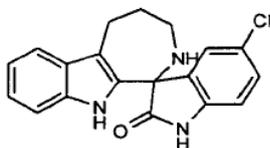
**44**

10

5'-Cloro-2,3-dimetil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.68 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91-7.07 (m, 4H), 3.74-3.89 (m, 1H), 2.85 (dd, *J* = 15.2, 3.8 Hz, 1H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.24 (d, 3H); MS (ESI) *m/z* 352.0 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 58

5'-Cloro-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (45)

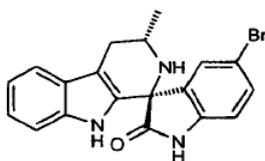
**45**

20

5'-Cloro-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.56 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.1-7.16 (m, 2H), 6.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.91-7.03 (m, 2H), 3.47 (ddd, *J* = 14.2, 7.3, 5.1 Hz, 2H), 2.91-3.17 (m, 3H), 1.88-2.06 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 338.0 (M+H)⁺.

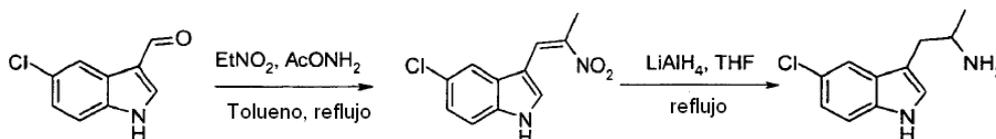
Ejemplo 59

(1*R*,3*S*)-5'-Bromo-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (46)



46

(1*R*,3*S*)-5'-Bromo-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.46 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 2H), 7.11-7.21 (m, 2H), 6.92-7.07 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.84-3.98 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 15.1, 3.7 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 15.1, 10.4 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 383.0 (M+H)⁺; [α]_D²⁵ +244.9°.

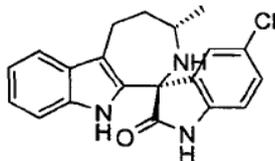


A una solución de 5-cloroindol-3-carboxaldehído (2.14 g; 11.7 mmol) en tolueno (22 mL) se agregó nitroetano (25.2 mL) y acetato de amonio (0.5 g, 6.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo (130°C) durante 5 horas. Después, se agregó acetato de amonio adicional (0.43 g, 5.9 mmol) y se continuó el reflujo. Después de una hora, se agregó una cantidad adicional de acetato de amonio (0.44 g, 5.9 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante otra hora y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con tolueno y se colocó bajo alto vacío para dar el intermedio nitro en forma de polvo de color amarillo brillante (2.69 g, 97.1%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.42 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.05 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.86 (s, 2H); MS (ESI) *m/z* 236.0 (M+H)⁺.

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2.62 g, 68.2 mmol) en tetrahidrofurano (70 mL) se agregó el intermedio nitro (2.69 g, 11.37 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo a 90°C durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se colocó en un baño de hielo. A continuación se detuvo mediante la adición lentamente de una mezcla de agua-THF (6:4, 70 mL), seguido de hidróxido de sodio acuoso (4 M, 70 mL). La suspensión resultante se dejó en agitación durante la noche y luego se filtró a través de celita. El filtrado obtenido se concentró in vacuo, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró in vacuo y el residuo se colocó bajo alto vacío para proporcionar 2-(5-cloro-1*H*-indol-3-yl)-1-metil-etilamina como un aceite marrón (2.25 g, 94.9%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.01 (bs, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.05 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 9.08 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 2.96-3.10 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 208.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

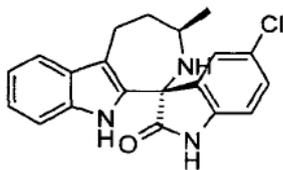
(1*R*,3*S*)-5'-Cloro-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (47)



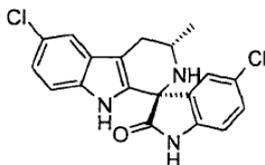
47

(1*R*,3*S*)-5'-Cloro-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.96 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.78 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 352.0 (M+H)⁺; [α]_D²⁵ +238.8°.

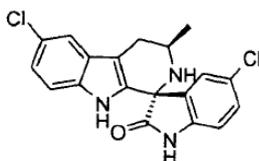
Ejemplo 61

(1*S*,3*R*)-5'-Cloro-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (48)**48**

5 (1*S*,3*R*)-5'-Cloro-3-metil-3,4,5,10-tetrahidro-2*H*-espiro[azepino[3,4-*b*]indol-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.43 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.96 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 352.0 (M+H)⁺; [α]²⁵*D* -237.6°.

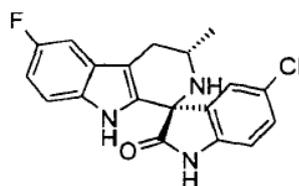
Ejemplo 62**(1*R*,3*S*)-5',6-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (49)****49**

10 (1*R*,3*S*)-5',6-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[(3-carbolin-1,3'-indol)-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.66 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 373.0 (M+H)⁺; [α]²⁵*D* +141.2°.

Ejemplo 63**15 (1*S*,3*R*)-5',6-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (50)****50**

20 (1*S*,3*R*)-5',6-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.66 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 373.0 (M+H)⁺; [α]²⁵*D* -171.2°.

Ejemplo 64**(1*R*,3*S*)-5'-Cloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (51)**

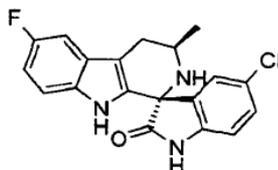


51

5 (1*R*,3*S*)-5'-Cloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.53 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.2 Hz), 7.20 (dd, 1H, *J* = 9.8, 2.3 Hz), 7.16 (dd, 1H, *J* = 8.8, 4.6 Hz), 7.06 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 6.93 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz), 6.87 (dt, 1H, *J* = 6.9, 1.8 Hz), 3.95 (m, 1H), 3.35 (bs, 1H), 2.77 (dd, 1H, *J* = 15.0, 3.7 Hz), 2.40 (dd, 1H, *J* = 15.0, 10.6 Hz), 1.18 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz); HRMS: 355.0890 (M⁺), calculado para C₁₉H₁₅ClFN₃O; [α]_D²⁵ + 211.6°

Ejemplo 65

(1*S*,3*R*)-5'-Cloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (52)

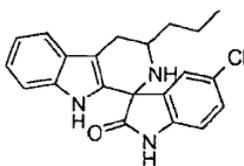


52

10 (1*S*,3*R*)-5'-Cloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.55 (s, 1H), 10.51 (s,1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.4 Hz,1H), 7.20 (dd, *J* = 10.1 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (td, *J* = 9.3 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 2.76 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 357.0 (M+H)⁺; [α]_D -208.8°.

15 Ejemplo 66

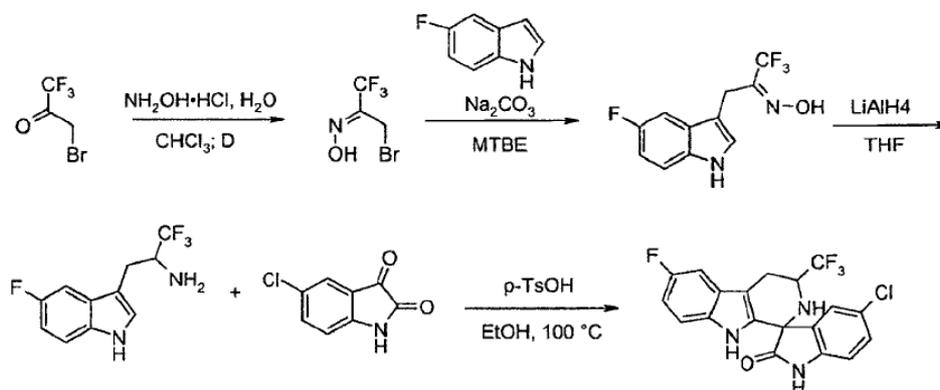
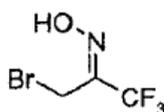
5'-Cloro-3-propil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (53)



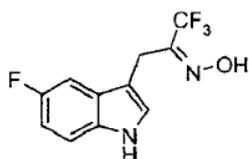
53

20 5'-Cloro-3-propil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.45 (s, 1H), 10.40 (s,1H), 7.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.98 (m, 4H), 3.79 (m, 1H), 2.80 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.46 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 366.0 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos de trifluorometilo se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema.

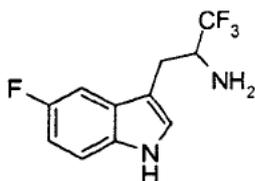
**Ejemplo 67 *****3-Bromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona oxima**

- 5 A una solución de 2.5g de 1-bromo-3,3,3-trifluoropropan-2-ona en 15 mL de cloroformo (pasada a través de un lecho de alúmina básica) se agregó una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina en 2.5 mL de agua y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo. Después de 25 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se agregó 15 mL de H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con 3 X 15 mL de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron in vacuo. Nota: Como el producto es un líquido volátil, la aplicación excesiva del vacío para eliminar el co-solvente reduce el rendimiento del producto, Este es el producto utilizado sin purificación adicional.
- 10

Ejemplo 68 ***1,1,1-Trifluoro-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propan-2-ona oxima**

- 15 A una solución de 362.5 mg de 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona oxima en 20 mL de MTBE se agregó 5-fluoroindol y carbonato de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se filtró a través de celita y se concentró in vacuo. El residuo se purificó sobre sílica gel (hexano: acetato de etilo de 0% a 30% de acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.00 (bs, 1H) 7.32 (m, 3H) 6.91 (td, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H) 3.48 (m, 1H) 3.02 (dd, *J* = 14.5, 3.2 Hz, 1 H) 2.70 (dd, *J* = 14.5, 9.6 Hz, 1H), 1.84 (bs, 2H); MS (ESI) *m/z* 247.0 (M+H)⁺.
- 20

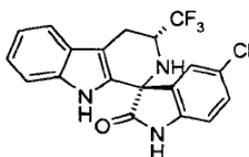
Ejemplo 69 ***2,2,2-Trifluoro-1-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)etilamina.**



- 5 A una solución de 280 mg de 1,1,1-trifluoro-3-(5-fluoro-1*H*-inol-3-il)-propan-2-ona oxima en éter dietílico se agregó 5 mL de hidruro de litio y aluminio 2 M en THF a 0°C. La reacción se agitó a 0°C, después se calentó a temperatura ambiente. Después, 21 horas, la reacción se detuvo cuidadosamente con agua hasta que no se observó efervescencia. Después la mezcla se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de celita y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó sobre sílica gel (hexano al 100% a 65-70% de hexano en acetato de etilo).

Ejemplo 70

(1*S*,3*R*)-5'-Cloro-3-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (54)

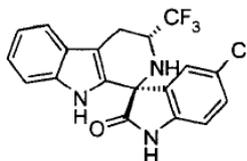


54

- 10 (1*S*,3*R*)-5'-Cloro-3-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆) : δ 11.01 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.120 (m, 1H), 7.08 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 15.0, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 15.0, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 392.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 71

- 15 (1*R*,3*S*)-5'-Cloro-3-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (55)

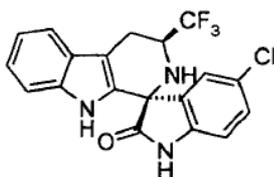


55

- 20 (1*R*,3*S*)-5'-Cloro-3-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN(300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.70 (s, 1H), 10.62 (s,1H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.08 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.98 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 392.0 (M+H)⁺; [α]²⁵_D +274.5°.

Ejemplo 72

(1*R*,3*S*)-5'-Cloro-3-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (56)

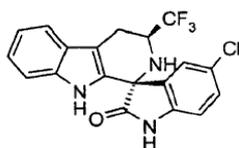


56

(1R,3S)-5'-Cloro-3-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN(300MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.01 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.35 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.082 (td, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 392.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 73

(1S,3S)-5'-Cloro-3-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (57)

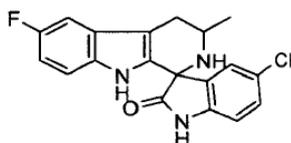


57

(1S,3S)-5'-Cloro-3-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.69 (s, 1H) 10.62 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H) 7.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.08 (td, *J* = 8.0 Hz, 1.0 Hz, 1H) 7.00 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.97 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 392.0 (M+H)⁺; [α]_D²⁵ -295.4°.

Ejemplo 74

5'-Cloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (58)

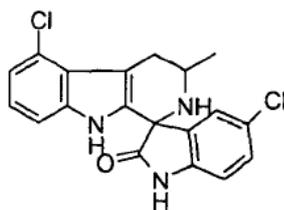


58

5'-Cloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.53 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 2.4, 9.9 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 4.5, 8.9 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (td, *J* = 2.7, 8.9 Hz, 1H), 3.98-3.83 (m, 1H), 2.76 (dd, *J* = 3.9, 14.9 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 10.2, 15.2 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 356.0 (M+H)⁺.

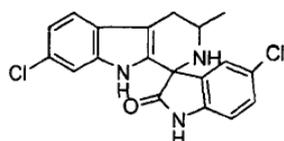
Ejemplo 75

5,5'-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (59)



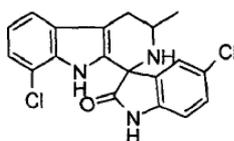
59

5,5'-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.79 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 2.4, 8.3$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 2.7, 6.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.19 (dd, $J = 3.9, 15.3$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 10.5, 15.5$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 373.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 76**5',7-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (60)**

60

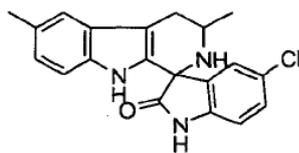
5',7-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.79 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 1.8, 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.98-3.84 (m, 1H), 2.78 (dd, $J = 3.9, 15.2$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 10.8, 15.0$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 373.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 77**5',8-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (61)**

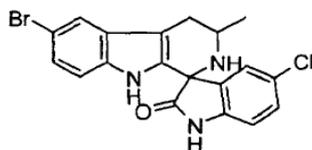
61

5',8-Dicloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.93 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 0.9, 7.5$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.99 (dd, $J = 6.3, 8.7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.90-3.76 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 3.9, 15.0$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 10.5, 15.0$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 373.0 (M+H) $^+$.

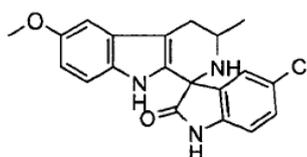
Ejemplo 78**5'-Cloro-3,6-dimetil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (62)**

**62**

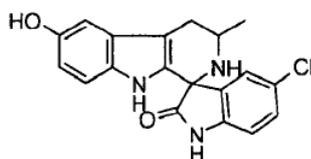
5'-Cloro-3,6-dimetil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.43 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 2.74 (dd, $J = 14.9, 3.6$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 15.2, 10.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 352.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 79**6-Bromo-5'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (63)****63**

6-Bromo-5'-cloro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.67 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.98-3.84 (m, 1H), 2.78 (dd, $J = 15.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 15.3, 10.5$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 417.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 80**5'-Cloro-6-metoxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (64)****64**

5'-Cloro-6-metoxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.43 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz, 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.75 (dd, $J = 14.9, 3.6$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 15.2, 10.2$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 368.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 81**5'-Cloro-6-hidroxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (65)****65**

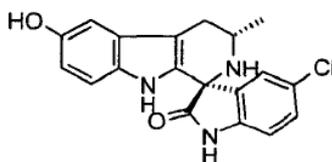
El compuesto **65** se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento.

A una solución del compuesto **64** (157 mg, 0.428 mmol) en 12 mL DCM se agregó tricloruro de boro (1 M en diclorometano (2.14 mL, 2.14 mmol) cuidadosamente en un baño de hielo. Se agregaron alícuotas adicionales de tricloruro de boro después de las tres, seis y ocho horas. Después de la última adición, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Tras la finalización, la reacción se detuvo con NaHCO₃ saturado. La mezcla se lavó con diclorometano, seguido de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron después se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron in vacuo. El producto se aisló por cromatografía de columna instantánea con el gradiente de MeOH al 1-3% en diclorometano para proporcionar el compuesto **65** (100 mg, 66).

5'**5'**-Cloro-6-hidroxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 7.30 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.98-3.84 (m, 1H), 2.66 (dd, *J* = 14.9, 3.6 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 15.0, 10.5 Hz, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 354 (M + H)⁺.

Ejemplo 82

(1*R*,3*S*)-5'-Cloro-6-hidroxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (**66**)

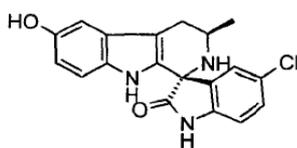


66

(1*R*,3*S*)-5'-Cloro-6-hidroxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.44 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 2.69 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 353.9 (M + H)⁺; [α]²⁵_D: +204.0°.

Ejemplo 83

(1*S*,3*R*)-5'-Cloro-6-hidroxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (**67**)

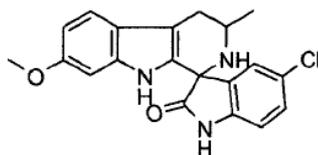


67

(1*S*,3*R*)-5'-Cloro-6-hidroxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.42 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 2.68 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 353.9 (M + H)⁺; [α]²⁵_D: -197.6°.

Ejemplo 84

5'-Cloro-7-metoxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (**68**)

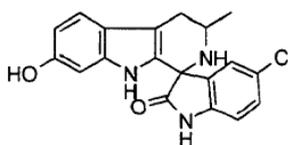


68

5'-Cloro-7-metoxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.51 (bs, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.93 (dd, $J = 15.5, 3.9$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 15.4, 10.5$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 368.0 (M) $^+$.

5 Ejemplo 85

5'-Cloro-7-hidroxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (69)

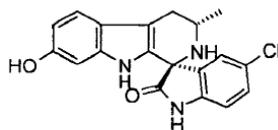


69

10 5'-Cloro-7-hidroxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.41 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.31 (bd, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.19 (bd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (bd, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.49 (bd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.90 (bs, 1H), 2.96 (bs, 1H), 2.70 (bd, $J = 14.2$ Hz, 1H), 2.36 (bt, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.17 (bs, 3H); MS (ESI) m/z 352.1 (M) $^+$.

Ejemplo 86

(1R,3S)-5'-Cloro-7-hidroxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (70)

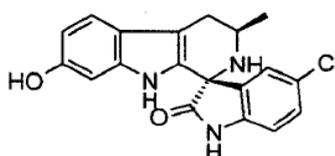


70

15 (1R,3S)-5'-Cloro-7-hidroxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.41 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.90 (bs, 1H), 2.96 (bs, 1H), 2.70 (bd, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.36 (bt, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 352.0 (M) $^+$; $[\alpha]^{25}_D$: 203.2 $^\circ$.

Ejemplo 87

20 (1S,3R)-5'-Cloro-7-hidroxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (71)

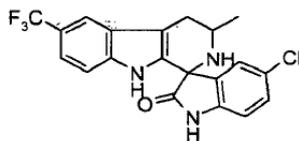


71

25 (1S,3R)-5'-Cloro-7-hidroxi-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.41 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.31 (bd, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.03 (bs, 1H), 6.91 (bd, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.90 (bs, 1H), 2.96 (bs, 1H), 2.70 (bd, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.36 (bs, 1H), 1.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 352.1 (M) $^+$; $[\alpha]^{25}_D$: -228.1 $^\circ$.

Ejemplo 88

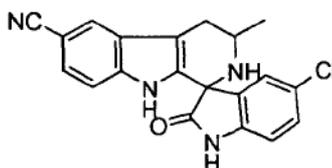
5'-Cloro-3-metil-6-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (72)



5' -Cloro-3-metil-6-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.96 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.01-3.83 (m, 1H), 2.88 (dd, $J = 15.0, 3.3$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 15.3, 10.5$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 406.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 89

5'-Cloro-3-metil-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-6-carbonitrilo (73)

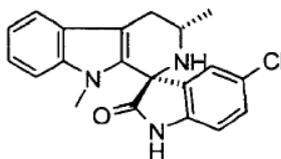


73

10 5'-Cloro-3-metil-2'-oxo-1',2,2',3,4,9-hexahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-6-carbonitrilo: El compuesto 63 (30 mg, 0.072 mmol), CuCN (9.67 mg, 0.108 mmol) en *N*-metilpirrolidona (0.12 mL) se sometió a reflujo durante 16 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida durante la noche y el residuo negro se agitó durante 30 minutos con amoniaco acuoso al 30% (0,2 mL), seguido por la adición de cloroformo. Un material insoluble se filtró y se lavó 5 veces con cloroformo hirviendo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y se secaron con sulfato de sodio. El producto se aisló usando cromatografía de columna instantánea con EtOAc al 10% -35% en hexano (3.0 mg, 11.5%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11.11 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92-7.83 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 15.5, 3.6$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 15.3, 10.5$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 363.0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 90

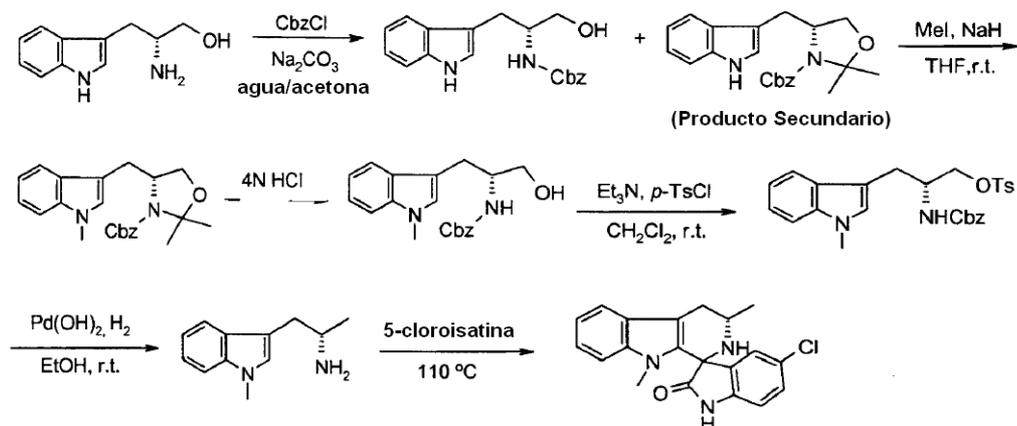
(1*R*,3*S*)-5'-Cloro-3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbofina-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (74)



74

20

El siguiente esquema se utiliza para preparar el compuesto 74.



Síntesis del esquema del compuesto 74

El material de partida acetónida fue un producto secundario obtenido a partir de la protección con Cbz de D-triptofanol. El D-Triptofanol (500 mg, 2,27 mmol) se disolvió en una mezcla de 11.3 mL de agua y 11.3 mL de acetona. El carbonato de sodio (482 mg, 3.92 mmol) se agregó a la mezcla agitada, enfriada con hielo seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de bencilo (0.374 mL, 2.29 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con HCl concentrado y se diluyó con agua. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron después con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron in vacuo. El producto secundario se aisló usando cromatografía de columna instantánea con el gradiente de EtOAc al 0-20% en hexano seguido por EtOAc al 20% en hexano.

A una solución en agitación del producto secundario de acetónida (1.5 g, 4.12 mmol) en 20.6 mL de THF seco se agregó hidruro de sodio (197.6 mg, 4.94 mmol) seguido de yoduro de metilo (0.513 mL, 8.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la eliminación del THF, el residuo se tomó en EtOAc y esta capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado. La capa acuosa se lavó de nuevo con un 20 mL de EtOAc adicional de. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron in vacuo. El producto se aisló usando cromatografía de columna instantánea con EtOAc al 5-10% en hexano seguido de EtOAc al 10-30% en hexano. (728.5 mg, 47%)

El intermedio N-metilado (700 mg, 1.85 mmol) se disolvió en 6.2 mL de diclorometano seco. Se agregó HCl 4 N en 1,4-dioxano (4.63 mL, 18.5 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró in vacuo y el residuo se tomó en diclorometano. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo. El producto se aisló usando cromatografía de columna instantánea con EtOAc al 20% en hexano, seguido por el gradiente de EtOAc al 20-50% en hexano (305.7 mg, 49%)

Una solución del intermedio desprotegido de acetónida (300 mg, 0.888 mmol) y trietilamina (0.24 mL, 1.73 mmol) en diclorometano anhidro (2.5 mL) se enfrió a 0°C. Se agregó cloruro de p-toluenosulfonilo (179 mg, 0.941 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. El producto se aisló usando cromatografía de columna instantánea con EtOAc al 10-30% en hexano, para proporcionar -400 mg del producto.

El tosilato (400 mg, 0,813 mmol) se disolvió en 24.2 mL de etanol absoluto y se agregó catalizador de hidróxido de de paladio (II) 48.8 mg. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se filtró a través de celita y el filtrado se concentró in vacuo. Se agregó NaOH 1 M al residuo y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron in vacuo. Después el residuo se disolvió en NaOH 1 M y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron in vacuo. (132.5 mg, 87%)

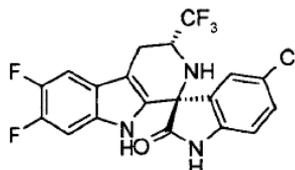
(1*R*,3*S*)-5'-Cloro-3,9-dimetil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: La triptamina metilada (30 mg, 0.160 mmol) y la 5-cloroisatina (28.9 mg, 0.160 mmol) se disolvieron en 0.56 mL de etanol absoluto, seguido por la adición de *p*-TsOH (3.04 mg, 0.016 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 110°C. La mezcla de reacción se concentró in vacuo. El producto se aisló usando cromatografía de columna instantánea con EtOAc al 10-30% en hexano, seguido por EtOAc al 30% isocrático en hexanos (50.3 mg, 89%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.68 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.2, 1.2

Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.03 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.82-3.64 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.82 (dd, $J = 15.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 15.0, 10.5$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 352.0 (M+H)⁺.

5 Los siguientes compuestos se pueden preparar utilizando las mismas técnicas sintéticas o análogas y/o sustituyendo con reactivos alternativos como se describió en los ejemplos anteriores.

Ejemplo 91

(1R,3R)-5'-Cloro-6,7-difluoro-3-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (75)

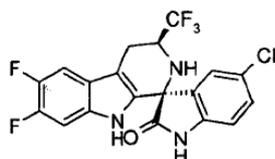


75

10 (1R,3R)-5'-Cloro-6,7-difluoro-3-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 8.26 (s,1H), 7.42 (s,1H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.31-7.28(m, 1H), 7.17 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 10.3, 6.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.77-4.76 (m, 1H), 3.10 (dd, $J = 15.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 15.3, 11.0$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 427.9 (M+H)⁺; [α]²⁵_D: + 205.3°.

Ejemplo 92

(1S,3S)-5'-Cloro-6,7-difluoro-3-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (76)

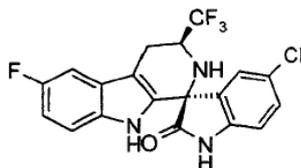


76

15 (1S,3S)-5'-Cloro-6,7-difluoro-3-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 8.06 (s,1H), 7.40 (s,1H), 7.33 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.29-7.27(m, 1H), 7.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 10.0, 6.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 3.10 (dd, $J = 15.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 15.5, 11.0$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 427.9 (M+H)⁺; [α]²⁵_D: -202.6°.

20 Ejemplo 93

(1S,3S)-5'-Cloro-6-fluoro-3-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (77)

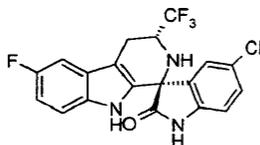


77

25 (1S,3S)-5'-Cloro-6-fluoro-3-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona: ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 9.16 (s,1H), 7.71 (s,1H), 7.26-7.20 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.02-7.00 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.74-4.73 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.98 (dd, $J = 15.2, 11.0$ Hz, 1H), 2.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 410.0 (M+H)⁺; [α]²⁵_D: -229.8°.

58

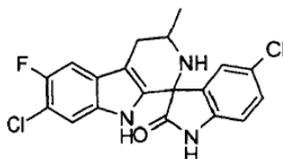
Ejemplo 94

(1*R*,3*R*)-5'-Cloro-6-fluoro-3-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (78)

78

- 5 **(1*R*,3*R*)-5'-Cloro-6-fluoro-3-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona:** ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 9.10 (s,1H), 7.64 (s,1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.2, 2.1 Hz, 2H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.88 (*d*, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.81 (*d*, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.74-4.73 (m, 1H), 3.11 (dd, *J* = 15.3, 4.3 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 15.2, 11.0 Hz, 1H), 2.18 (*d*, *J* = 7.2 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 410.0 (M+H)⁺; [α]²⁵_D: +220.8°.

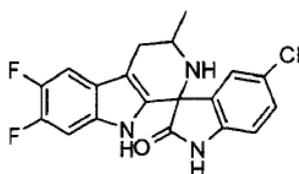
Ejemplo 95

5',7-Dicloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (79)

79

- 10 **5',7-Dicloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona:** ¹H RMN (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.69 (s,1H), 10.51 (s,1H), 7.43 (m, 1H), 7.32 (*d*, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (*d*, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.12 (bd, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.77 (bd, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 14.2, 10.9 Hz, 1H), 1.16 (*d*, *J* = 6.5 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 390.0 (M)⁺.

15 Ejemplo 96

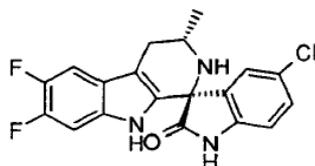
5'-Cloro-6,7-difluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (80)

80

- 20 **5'-Cloro-6,7-difluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona:** ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.61 (bs, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (*d*, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.88 (*d*, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 15.0, 3.0 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 1.32 (*d*, *J* = 6.0 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 374.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 97

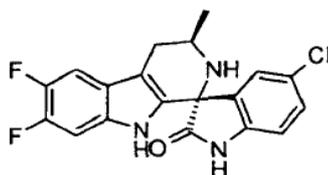
(1*R*,3*S*)-5'-Cloro-6,7-difluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (81)



81

(1*R*,3*S*)-5'-Cloro-6,7-difluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.66 (bs, 1H), 10.49 (bs, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.10 (bd, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 15.0, 3.5 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 15.5, 10.5 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 374.0 (M+H)⁺; [α]²⁵*D*: +198.4°.

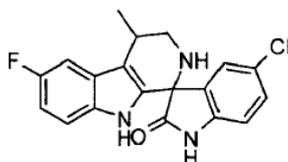
Ejemplo 98

(1*S*,3*R*)-5'-Cloro-6,7-difluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (82)

82

(1*S*,3*R*)-5'-Cloro-6,7-difluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.66 (bs, 1H), 10.49 (bs, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.10 (bd, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 15.0, 3.5 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 15.0, 10.5 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 374.0 (M+H)⁺; [α]²⁵*D*: -210.7°.

Ejemplo 99

5'-Cloro-6-fluoro-4-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona (83)

83

5'-Cloro-6-fluoro-4-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β-carbolin-1,3'-indol]-2'(1'*H*)-ona: ¹H RMN (300MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.61 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.15 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.87 (td, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 3.13 (m, 5H), 1.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 356.3 (M+H)⁺.

II. Actividad antiparasitaria de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención son activos contra los parásitos que provocan la malaria, la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas. Las actividades de los compuestos de la invención se puede mostrar en pruebas estándar *in vitro* e *in vivo*.

Ejemplo A Ensayo *in vitro*

Cepa de malaria representativa

Los compuestos de la invención y compuestos estándar se prueban *in vitro* contra dos cepas de parásitos estándar: *Plasmodium falciparum*, NF54 (sensible a todos los fármacos conocidos) y *Plasmodium falciparum*, K1 (resistente a la cloroquina y a la pirimetamina). El difosfato de cloroquina (Sigma C6628), la artemisinina (Sigma 36159-3), el

ES 2 447 590 T3

artesunato (Mepha), la atovacuona (GSK) y el proguanil (Roche) se utilizan como los fármacos estándar. La prueba se lleva a cabo en placas de 96 pozos (Costar™ placas de microtitulación de 96 pozos).

Se preparan los frotis de los cultivos de reserva de las dos cepas y se determina la parasitemia para cada cultivo. No se utilizan cultivos con parasitemia inferior al 2%.

- 5 Las soluciones del compuesto de reserva se preparan en DMSO a 10mg/mL. Si son insolubles en DMSO, se pueden utilizar otros solventes de acuerdo con las recomendaciones del proveedor. Las reservas se pueden mantener a 4°C por lo general 2 o más semanas. Para los ensayos, los compuestos son recién diluidos adicionalmente (dilución 4x) con un medio de selección (RPMI 1640 (10.44 g/L) (sin hipoxantina) suplementado con HEPES (5.94 g/L), NaHCO₃ (2.1 g/L), Neomicina (100 µg/mL)⁺ Albumax^R II(5 g/L)).

- 10 Se agregan 100 µL del medio de selección a cada pozo de la placa de microtitulación utilizando un Multipette.

Se prepara una solución de glóbulos rojos infectados que comprende parasitemia (p) de 0.3% y hematocritos (h) de 2.5%. Por consiguiente, las concentraciones finales de p y h en el ensayo son 0.3 y 1.25%, respectivamente.

Mezclar 0.3 mL de cultivo infectado con 0.47 mL de sangre y 9.23 ml de medio de selección para obtener 10 ml de una solución final de parasitemia al 0.3%/hematocrito al 2.5%.

- 15 Un 1 mL de solución no infectada de glóbulos rojos (no hay parásitos, hematocrito al 2.5%) se prepara mezclando 50 µL de eritrocitos humanos lavados o glóbulos rojos de la sangre (hematocrito al 50%; cualquier grupo de sangre) con 950 mL del medio de selección.

- 20 100 µL del medio de selección que contiene 4x la concentración del compuesto más alta se agrega a los pozos en la fila B. De esta manera se pueden probar seis fármacos en cada placa. Se prueba una sustancia de referencia así como para cada ensayo.

- 25 Se preparan diluciones de fármacos en serie con una pipeta multicanal. Se toman 100 µL de los pozos de la fila B y se transfieren, después de mezclar suavemente, a los pozos de la fila C. Después de la mezcla, se transfieren 100 µL de los pozos de la fila C a los pozos de la fila D. Esto se repite consecutivamente para cada fila hasta la fila H. Se descartan los 100 µL retirados de los pozos de la fila H. Se obtiene así una dilución en serie dos veces de fármacos. Para los compuestos que son demasiado activos, la concentración más alta se reduce adecuadamente. Los pozos de la fila A sirven como controles sin fármaco.

Se agregan 100 µL de sangre infectada (parasitemia del 0.3 %, hematocrito al 2.5 %) a cada pozo con una Multipette con una punta amarilla en la parte superior para evitar derrames. Sólo los pozos de control (es decir, pozos A9-A12) reciben la sangre no infectada de hematocrito al 2.5%.

- 30 Las placas se incuban en una cámara de incubación a 37°C en una atmósfera que contiene una mezcla de gases de N₂ al 93%, CO₂ al 4%, y O₂ al 3%.

- 35 Después de 48 horas, se agregan 50 µL de solución de ³H-hipoxantina (= 0,5 µCi) a cada pozo de la placa. Las placas se incuban durante otras 24 horas y pueden ser congeladas a partir de entonces. Si se congelan, las placas son descongeladas durante 1.5 horas antes de la recolección. La solución de ³H-hipoxantina se prepara diluyendo una reserva de 5 mCi/5 mL ex Amersham en la mitad con EtOH al 50% y luego diluyendo alícuotas de 1 mL a 1/50 con el medio de selección.

- 40 Las placas son recolectadas con un recolector de células Betaplate™ (Wallac, Zúrich, Suiza), la cual transfiere las células rojas de la sangre sobre un filtro de fibra de vidrio y los filtros se lavan con agua destilada. Los filtros secos se insertan en una lámina de plástico con 10 mL de fluido de centelleo y se contaron en un contador de centelleo líquido Betaplate™ (Wallac, Zúrich, Suiza). Los resultados se registran como cuentas por minuto (cpm) por pozo en cada concentración de fármaco.

Los datos se transfieren en un programa de gráficos (por ejemplo, EXCEL) y se expresan como porcentaje de los controles no tratados. El valor de la concentración inhibitoria del 50% (CI₅₀) se evalúa por análisis de regresión Logit.

Así para los Ejemplos 50 y 62 de compuestos nuevos:

- 45 NF54 (cepas de *P. falciparum* sensibles A CQ)IC₅₀ = 0.9 nM **Ejemplo 50** IC₅₀ = 3.4 nM **Ejemplo62**

Ejemplo B Ensayo *In Vivo*

Los compuestos de la invención se prueban *in vivo* contra cepas de parásitos estándar:

a) Cepa de malaria representativa (*Plasmodium*)

Se utiliza el *Plasmodium berghei*, cepa ANKA GFP descrita en B. Franke-Fayard et al., Mol. Biochem. Parasitol., 137 (1), 23-33, 2004. Esta cepa se mantiene en ratones NMRI hembra (20-22 g). Los ratones se mantienen en jaulas Estándar Macrolon de tipo II bajo condiciones estándar a 22°C y una humedad relativa del 60-70%, con una dieta de pellas (PAB45 - NAFAG 9009, Provimi Kliba AG, CH-4303 Kaiseraugst, Suiza) y agua *ad libitum*. La cloroquina (Sigma C6628) y la artemisinina (Sigma 36, 159-3) se utilizan como los fármacos estándar.

5

Las soluciones de los compuesto de reserva se preparan en DMSO al 100% (en suspensión) o una solución que consiste en Tween-80 al 70% ($d = 1,08 \text{ g/mL}$) y etanol al 30% ($d = 0.81 \text{ g/mL}$), seguido por una dilución de 10 veces en H_2O .

10

En el día 0, se toma sangre heparinizada (que contiene 50 μL de 200 $\mu\text{g/mL}$ de heparina) de un ratón donante con aproximadamente parasitemia al 30% y se diluye en solución salina fisiológica a 10^8 de eritrocitos parasitados por mL. De esta suspensión, 0.2 mL se inyectan por vía intravenosa (i.v.) en grupos experimentales de tres ratones, y un grupo de control de cinco ratones. Cuatro horas después de la infección, los grupos experimentales se tratan con una dosis individual por vía intraperitoneal (i.p.).

Son posibles otras rutas de aplicación.

15

En los días 1, 2 y 3 (24, 48 y 72 horas después de la infección), los grupos experimentales se tratan con una dosis diaria individual por dosificación oral (p.o.). Son posibles otras rutas de aplicación. La dosificación se determina mediante una prueba de toxicidad preliminar. Una dosificación típica de 50 mg/kg/día se puede utilizar para un compuesto de la invención. La concentración de fármaco se ajusta de tal manera que se inyecta 0.1 mL/g 10.

20

En el día 4, 24 horas después del último tratamiento de fármaco, se toma 1 μL de sangre de la cola y se disuelve en 1 mL de regulador PBS. La parasitemia se determina con un FACScan (Becton Dickinson) por conteo de 100,000 células rojas de la sangre. La diferencia entre el valor medio del grupo de control y los de los grupos experimentales se calcula y se expresa como un porcentaje relativo al grupo de control (= actividad). Para parasitemias inferiores a 0.1%, la presencia de parásitos en la entrada de FACS se comprueba visualmente (Fluorescencia $> 10^2$ se considera como positiva). La supervivencia de los animales se supervisa por hasta 30 días. Los ratones que sobreviven durante 30 días se les comprueba la parasitemia y posteriormente se les aplica la eutanasia. Un compuesto se considera curativo si el animal sobrevive hasta el día 30 después de la infección con parásitos no detectables.

25

Los resultados obtenidos se expresan como 1) una reducción en % de parasitemia en el día 4 en comparación con el grupo control no tratado, y 2) significan la supervivencia en comparación con el grupo de control no tratado. Así para los compuestos nuevos (ejemplos 50 y 62):

30

ED50 en modelo de ratón *P. berghei* (mg/kg) 1.2 (ejemplo 50) 1.5 (ejemplo 62)

Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la invención tienen propiedades farmacéuticas útiles. En particular, los compuestos son útiles en el tratamiento y prevención de infecciones tales como las causadas por parásitos de

35

a) *Plasmodium* eg *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, y *Plasmodium ovale*,

b) Género *Leishmania*, tal como, por ejemplo, *Leishmania donovani*, y

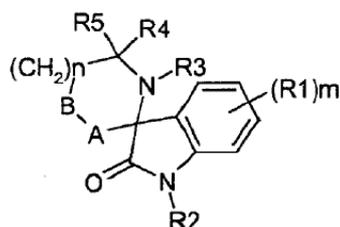
c) *Trypanosoma* eg *Trypanosoma cruzi*, y enfermedad de Chagas

40

Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos aquí son sólo para propósitos ilustrativos y que modificaciones diversas o cambios a la luz de los mismos se le sugerirán a las personas experimentadas en la técnica y se deben incluir dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo:



(I)

en donde m es 1 o 2;

5 R1 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amina o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R2 es H, alquilo, arilalquilo o alcoxi carbonilo;

R3 es H o alquilo;

R4 es H, alquilo, hidroxialquilo, -COOD en donde D es un grupo alquilo o R3 y R4 forman parte de un anillo heterociclo;

10 R5 es H o alquilo;

n es 1, 2 o 3; y

A y B se fusionan con y forma parte de un indol no sustituido o sustituido;

con la condición de que si A y B se fusionan con las posiciones 2 y 3 de un indol no sustituido, n es 1 o 2, R2 y R3 son H, m es 1 y R1 está en la posición 6 del oxindol espiro, entonces

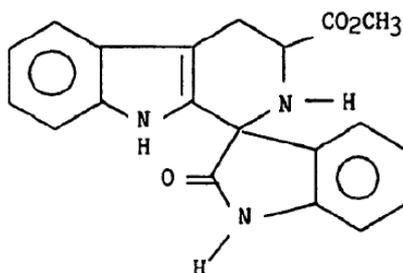
15 R1, R4 y R5 no son todos H; o

si R1 es H, entonces R4 no es metilo cuando R5 es H y R5 no es metilo cuando R4 es H; o

si R1 es Br, entonces R4 y R5 no son ambos H, y R4 no es metilo cuando R5 es H, y R5 no es metilo cuando R4 es H;

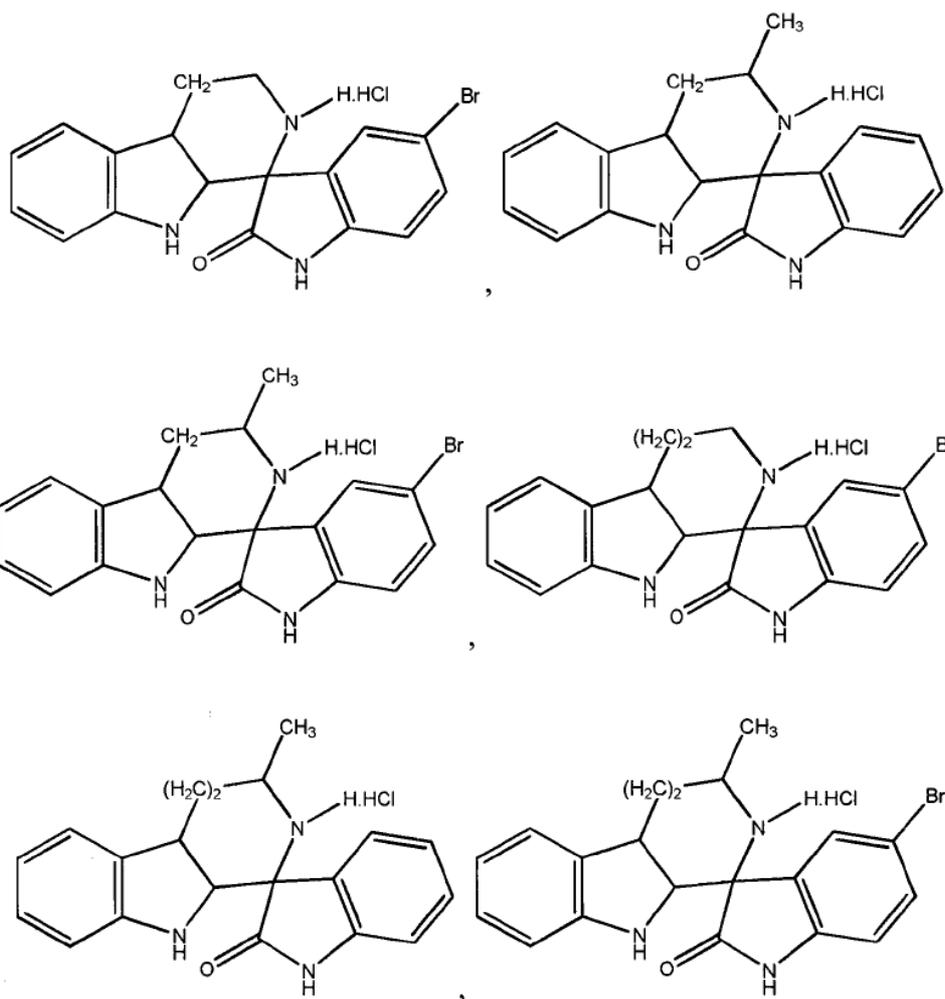
Con la condición adicional de que se renuncia a:

20 (i) el compuesto de fórmula:



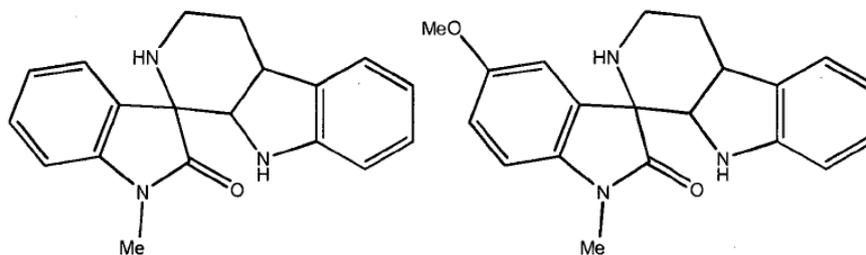
o sus isómeros o una sal de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable;

(ii) se renuncia al compuesto de fórmula:

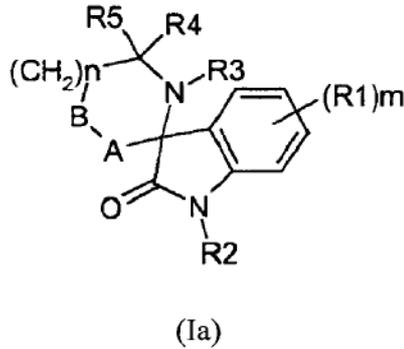


y

(iii) se renuncia a los compuestos de fórmula:



- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (Ia), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente una segunda sustancia fármaco:



en donde m es 1 o 2;

R1 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amina o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R2 es H, alquilo, arilalquilo o alcoxi carbonilo;

5 R3 es H o alquilo;

R4 es H, alquilo, hidroxialquilo, -COOD en donde D es un grupo alquilo o R3 y R4 forman parte de un anillo heterociclo;

R5 es H o alquilo;

n es 1, 2 o 3; y

10 A y B se fusionan con y forman parte de un indol no sustituido o sustituido;

con la condición de que si A y B se fusionan con las posiciones 2 y 3 de un indol no sustituido, n es 1 o 2, R2 y R3 son H,

m es 1 y R1 está en la posición 6 del oxindol espiro, entonces

R1, R4 y R5 no son todos H; o

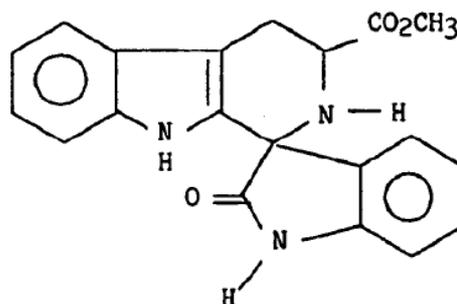
15 si R1 es H, entonces R4 no es metilo cuando R5 es H y R5 no es metilo cuando R4 es H; o

si R1 es Br, entonces R4 y R5 no son ambos H, y R4 no es metilo cuando R5 es H, y R5 no es metilo cuando

R4 es H; y

con la condición de que se renuncia a:

(i) el compuesto de fórmula:



20

o sus isómeros o una sal de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable cuando la segunda sustancia fármaco está ausente.

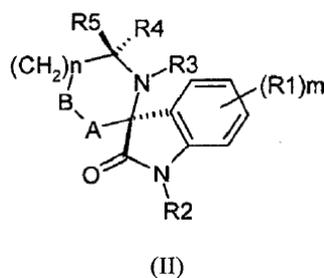
3. Una composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la segunda sustancia fármaco es un fármaco contra la malaria.

4. Una composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde la segunda sustancia fármaco es artesunato, arteméter, di-hidroartemisinina mefloquina, cloroquina, sulfadoxina, pirimetamina, piperquina, pironaridina, lumefantrina o atovacuona.

5

5. Una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde el compuesto de fórmula (Ia) es (1*R*,3*S*)-5',7-Dicloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahydroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona.

6. Un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



10 en donde:

m es 1 or 2;

R1 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amina o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R2 es H, alquilo, arilalquilo o alcoxicarbonilo;

R3 es H o alquilo;

15 R4 es H, alquilo, hidroxialquilo, -COOD en donde D es un grupo alquilo o R3 y R4 forman parte de un anillo heterociclo;

R5 es H o alquilo;

n es 1, 2 o 3; y

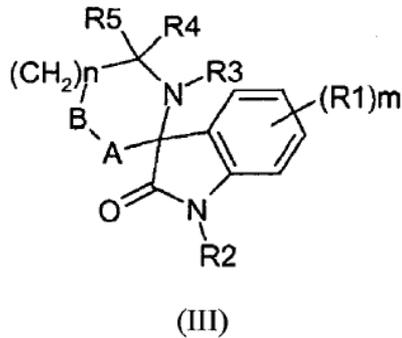
A y B se fusionan con y forman parte de un indol no sustituido o sustituido.

20 7. Un compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 1 o 6, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 2, en donde R1 es Cl.

8. Un compuesto como se reivindica en las reivindicaciones 1 o 6, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 2, en donde m es 1 y R1 es Cl y en la posición 6 del oxindol espiro.

25 9. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 6 u 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, o una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 2 o 9, en donde n es 1, R3 es H y uno de R4 y R5 es metilo.

10. Uso de un compuesto de fórmula (III), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una infección parasitaria:



en donde

m es 1 or 2;

R1 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amina o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

5 R2 es H, alquilo, arilalquilo o alcoxicarbonilo;

R3 es H o alquilo;

R4 es H, alquilo, hidroxialquilo, -COOD en donde D es un grupo alquilo o R3 y R4 forman parte de un anillo heterociclo;

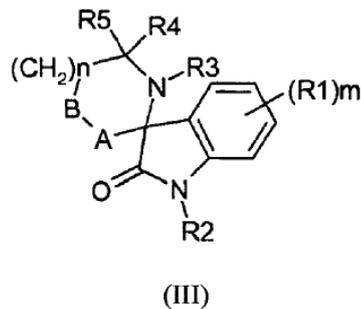
R5 es H o alquilo;

10 n es 1, 2 o 3; y

A y B se fusionan con y forma parte de un indol sustituido o no sustituido.

11. El uso de la reivindicación 10 en donde la infección parasitaria es la malaria.

12. Un compuesto de fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo, para uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad causada por una infección por un parásito:



15

en donde

m es 1 o 2;

R1 es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, amina o arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R2 es H, alquilo, arilalquilo o alcoxicarbonilo;

20 R3 es H o alquilo;

R4 es H, alquilo, hidroxialquilo, -COOD en donde D es un grupo alquilo o R3 y R4 forma parte de un anillo heterociclo;

R5 es H o alquilo; n es 1, 2 o 3; y

A y B se fusionan con y forman parte de un indol no sustituido o sustituido.

13. Un compuesto de la reivindicación 12, en donde la enfermedad causada por una infección por un parásito es malaria.
- 5 14. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable o éster de (1*R*,3*S*)-5',7-Dicloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona.
15. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es (1*R*,3*S*)-5',7-Dicloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona.
16. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es (1*R*,3*S*)-5'-Cloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona.
- 10 17. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable o éster de (1*R*,3*S*)-5'-Cloro-6-fluoro-3-metil-2,3,4,9-tetrahidroespiro[β -carbolin-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona.
18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17 para uso como un medicamento.
19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17 para uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad causada por una infección por un parásito.
- 15 20. Un compuesto de la reivindicación 19, en donde la enfermedad es malaria.