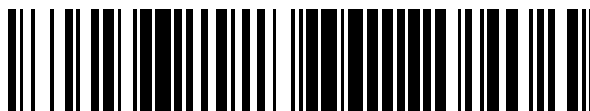


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 997**

51 Int. Cl.:

C07D 209/16 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2011** **E 11305964 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014** **EP 2548865**

54 Título: **Derivados bis-indólicos nuevos, sus usos, en particular como antibacterianos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2014

73 Titular/es:

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER (100.0%)
621 Avenue Centrale Domaine Universitaire B.P.
53
38041 Grenoble Cedex 09, FR

72 Inventor/es:

DENIS, JEAN-NOËL;
JOLIVALT, CLAUDE MARCELLE;
MAURIN, MAX MAURIN LOUIS y
BURCHAK, OLGA NIKOLAEVNA

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 461 997 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 bis-indólicos nuevos, sus usos en particular como antibacterianos.

5 La presente invención se refiere a derivados bis-indólicos nuevos, a procedimientos para su preparación, y a su uso potencial como nuevos fármacos antibacterianos.

La penicilina G fue el primer antibiótico natural identificado, por primera vez por Ernst Duchesne en el siglo XIX, luego redescubierto en 1928 por Alexander Fleming.

10 Las sulfonamidas, antibióticos sintéticos, surgieron al mismo tiempo que la penicilina G. Prontosil fue el primer compuesto de esta clase que se sintetizó en 1932 por Gerhard Domagk. Sin embargo, la sulfamidoterapia sólo se inició después de que J. y TH. Trefouël, F. Nitti y D. Bovet descubrieran en 1935 que Prontosil se metabolizaba en el compuesto activo sulfanilamida.

15 La mayor parte de las clases principales de antibióticos naturales se han aislado y caracterizado entre 1940 y 1960. Las quinolonas, antibióticos sintéticos, se introdujeron en 1962. Entonces, sólo fue 40 años después, en 2000, cuando se descubrió una clase nueva de antibióticos sintéticos: la clase de las oxazolidinonas.

20 A pesar del descubrimiento de numerosos compuestos activos, su interés médico se ha reducido más o menos rápidamente debido al desarrollo de resistencias bacterianas. Los mecanismos de resistencia incluyen la inactivación del fármaco por enzimas específicas, alteración de la diana del antibiótico, impermeabilidad de la pared bacteriana a la entrada del antibiótico, y flujo de salida del antibiótico del citosol bacteriano. Estos mecanismos se desarrollan habitualmente en el plazo de unos cuantos años desde que se introduce un nuevo fármaco en la práctica clínica.

25 Para superar el problema de la resistencia a antibióticos, pueden considerarse tres vías:

- 30
- 1) modificaciones estructurales de fármacos existentes para obtener nuevos compuestos con actividad mantenida en presencia de mecanismos de resistencia conocidos
 - 2) restablecimiento de la actividad de antibióticos existentes combinando un compuesto que inhibe los mecanismos de resistencia bacteriana y
 - 35 3) desarrollo de nuevas clases de antibióticos con estructuras químicas y modos de acción originales, de modo que se evite el efecto perjudicial de los mecanismos de resistencia a antibióticos seleccionados previamente, por tanto estos nuevos antibióticos serán eficaces contra los principales patógenos humanos resistentes a antibióticos.

40 Como ejemplo, *Staphylococcus aureus* (un patógeno humano principal) puede resistir a antibióticos mediante la producción de enzimas (por ejemplo, penicilinasas que conducen a resistencia a penicilina G, transferasas que conducen a resistencia a aminoglicósidos), mediante la modificación de las dianas naturales (por ejemplo, adquisición del gen *mecA* en cepas resistentes a meticilina), o mediante sistemas de flujo de salida (por ejemplo, resistencia a fluoroquinolonas y NorA).

45 Debido al drástico aumento en las resistencias a antibióticos se convirtió en un problema de salud pública, la industria farmacéutica relanzó a comienzos de los años 1990 la investigación sobre compuestos antibacterianos. Esto condujo al éxito de linezolid (Y. Van Laethem, J. Sternon Rev. Med. Brux. 2004, 25, 47-50), el desarrollo de oxazolidinonas por Pfizer y el desarrollo de daptomicina por Novartis (F. P. Tally, M. F. DeBruin, "Development of daptomycin for Gram-positive infections" Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2000, 46, 523-526; L. Robbel, M. A. Marahiel "Daptomycin, a bacterial lipopeptide synthesized by a nonribosomal machinery" J. Biol. Chem. 2010, 285, 27501-27508).

50 Desde 2000, las oxazolidinonas y los lipopéptidos cíclicos han sido las dos únicas nuevas clases de antibióticos con una estructura original completa aprobadas en el tratamiento de infecciones por bacterias Gram-positivas. Linezolid y daptomicina son los únicos compuestos comercializados de las clases de oxazolidinonas y lipopéptidos, respectivamente. Su espectro antibacteriano comprende la mayor parte de bacterias Gram-positivas responsables de infecciones humanas, incluyendo cepas resistentes a múltiples fármacos tales como *Enterococcus* sp. resistente a vancomicina (ERV) y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).

55 Otros nuevos antibióticos con un resto estructural conocido se han comercializado recientemente o están actualmente en desarrollo (V. Cattoir, C. Daurel, "Médecine et Maladies infectieuses", 2010, 40, 135-154) tal como tigeciclina, la primera glicilicilina que es una nueva clase de antibióticos hemisintéticos derivados de la familia de las tetraciclinas (L. R. Peterson, "A review of tigecycline - the first glyciliciline", Int. J. Antimicrob. Agents, 2008, 32, S215-222). La tigeciclina presenta un amplio espectro antibacteriano que comprende bacterias aerobias o anaerobias, Gram-positivas o Gram-negativas.

Entre las β -lactamas, se han desarrollado nuevos carbapenems. Presentan un amplio espectro antibacteriano debido a la mayor estabilidad de la acción de la mayor parte de β -lactamasas. Tres carbapenems se comercializan actualmente: imipenem, meropenem y ertapenem. Un cuarto, doripenem, está próximo a la comercialización (M. Wolff, M.-L. Joly-Guillou, O. Pajot, "Les carbapénèmes", Réanimation, 2009, 18, 5199-5208). Su espectro antibacteriano abarca la mayor parte de bacterias aerobias y anaerobias. Sin embargo, no son eficaces contra bacterias resistentes a múltiples fármacos tales como MRSA, estafilococos resistentes a meticilina negativos para coagulasa, *E. faecium* resistente a penicilina, *Pseudomonas aeruginosa* o *Enterobacteraceae* productores de carbapenemasas, y *Stenotrophomonas maltophilia*.

Dos nuevas cefalosporinas (ceftobiprol y ceftarolina) con un amplio espectro antibacteriano y una actividad contra MRSA están actualmente en un ensayo clínico de fase III.

Los parámetros farmacocinéticos de vancomicina (compuesto líder de glicopéptidos) y su toxicidad relativa han sido siempre un impedimento para su uso clínico intenso. Se han realizado muchos esfuerzos para optimizar su estructura y este trabajo ha conducido recientemente al desarrollo de los lipopéptidos. Estructuralmente relacionados con la familia de los glicopéptidos, estos compuestos presentan una cadena lipófila añadida al resto de glicopéptido (M. T. Guskey, B. T. Tsuji, "A comparative review of the lipoglycopeptides: oritavancin, dalbavancin, and telavancin", Pharmacotherapy 2010, 30, 80-94). Entre estos tres compuestos, telavancina es el único compuesto que va a comercializarse, estando los otros dos todavía en ensayos clínicos de fase II.

Todos estos nuevos compuestos, excepto las oxazolidinonas y los lipopéptidos, presentan una estructura derivada de una molécula con un resto activo biosintetizado. Esto puede facilitar un rápido desarrollo por parte de las bacterias de mecanismos de resistencia a estos nuevos compuestos. Además, la mayor parte de estas nuevas moléculas presentan estructuras muy complejas, lo que conduce a la gran empresa farmacéutica a dudar si invertir en este campo farmacéutico debido a que el potencial de ganancias es impredecible e incluso podría ser nulo en caso de una rápida aparición de resistencia.

Por tanto existe una necesidad urgente de desarrollar nuevos compuestos que puedan ayudar a resolver el problema de la resistencia bacteriana a los antibióticos disponibles actualmente. Esto puede obtenerse desarrollando nuevas clases de agentes antibacterianos con estructuras y modos de acción originales, y por tanto que pueden mantener su actividad contra microorganismos que albergan mecanismos de resistencia conocidos. De manera ideal, los compuestos más nuevos pueden prevenir o retardar la aparición de nuevos mecanismos de resistencia que conducen a su inactivación. Otra solución consistirá en desarrollar moléculas susceptibles de bloquear los mecanismos de resistencia bacteriana existentes, para restablecer la actividad de antibióticos disponibles actualmente.

Recientemente, se ha dado a conocer una nueva clase de moléculas que muestran actividad antimicrobiana denominada derivados de indol en la solicitud internacional WO 2008110690. Sin embargo, las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) obtenidas para diversas especies bacterianas, especialmente bacterias resistentes a múltiples fármacos, son relativamente altas.

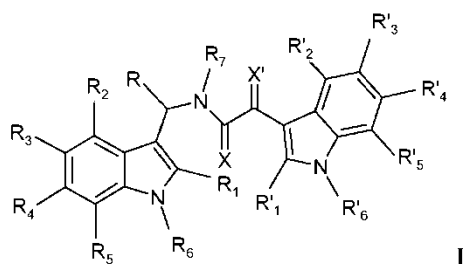
Un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos, con nuevas estructuras, y una actividad antibacteriana mejorada en comparación con derivados de monoindol, incluyendo contra bacterias resistentes a múltiples antibióticos.

Otro propósito de la invención es proporcionar nuevos compuestos con una estructura original susceptibles de inhibir la bomba de flujo de salida de NorA de *Staphylococcus aureus*, responsable de la resistencia a fluoroquinolonas en esta especie.

Otro propósito de la invención es proporcionar nuevos compuestos que presentan tanto una actividad como antibiótico cuando se usan solos o en asociación con fluoroquinolonas, como una actividad de inhibición de la bomba de flujo de salida de NorA.

Todavía otro propósito es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden dichos nuevos compuestos.

La presente invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula I:



I

en la que:

- 5 X y X' representan independientemente entre sí O o S, y
- a) R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄ y R'₅ representan independientemente entre sí:

- 10 - H,
 - un alquilo (C₁-C₇) lineal o ramificado, si es apropiado sustituido con:

un halógeno, un grupo hidroxilo, un OR_a o NR_aR_b, en los que R_a y R_b representan:

15 H, un alquilo (C₁-C₇) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C₃-C₇), un arilo sustituido o no, CH₂-arilo, CO-alquilo (C₁-C₇), CO-arilo, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂-arilo, en los que arilo es un grupo aromático sustituido o no o un grupo heteroaromático sustituido o no

- 20 - un cicloalquilo (C₃-C₇), un arilo sustituido o no, CH₂-arilo, CO-alquilo (C₁-C₇), CO-arilo, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂-arilo, en los que arilo es un grupo aromático sustituido o no o un grupo heteroaromático sustituido o no,

- F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OR_a, OCF₃, COCF₃, NH₂, NHR_a, NR_aR_b, en los que R_a y R_b representan:

25 H, un alquilo (C₁-C₇) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C₃-C₇), un arilo sustituido o no, CH₂-arilo, CO-alquilo (C₁-C₇), CO-arilo, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂-arilo, en los que arilo es un grupo aromático sustituido o no o un grupo heteroaromático sustituido o no,

- CN y NO₂ siempre que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R'₁ sean diferentes de CN y NO₂.

- 30 - (CH₂)_n-Z, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-CO₂-alquilo (C₁-C₇), -(CH₂)_n-CO₂H en los que n = de 2 a 12, Z es un halógeno y definiéndose alquilo como anteriormente,

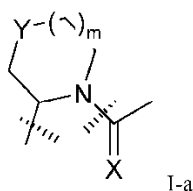
35 R representa H, un alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-cicloalquilo (C₃-C₇), CO₂H, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂-cicloalquilo (C₃-C₇), (CH₂)_nOH, CH₂NH(CH₂)_n-OH, CH₂NH(CH₂)_n-NR_aR_b, CONH-alquilo (C₁-C₇), CONH-cicloalquilo (C₃-C₇), CONH-arilo, CONH-(CH₂)_nOH, CONH-(CH₂)_nNR_aR_b, en los que n = de 2 a 12 y siendo R_a, R_b, arilo y alquilo tal como se han definido anteriormente,

40 R₆ y R'₆ representan independientemente entre sí H, alquilo (C₁-C₇), SO₂-arilo, en el que arilo es tal como se ha definido anteriormente, OH, O-alquilo (C₁-C₇), CO-alquilo (C₁-C₇), CO-arilo, CH₂NH₂, CH₂NHR_a, CH₂N_aR_b, Si(R_c)₃, siendo los grupos R_c idénticos o diferentes y representando independientemente entre sí un alquilo (C₁-C₇) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C₃-C₇) o un arilo, definiéndose arilo y alquilo como anteriormente,

R₇ representa H, OH, OR_a, siendo R_a tal como se ha definido anteriormente,

45 o

- b) R y R₇ se unen juntos para formar un ciclo de fórmula I-a:



I-a

50

en la que Y representa:

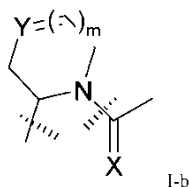
- N-R₈ en el que R₈ representa H, alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), CO-alquilo (C₁-C₇), CO-cicloalquilo (C₃-C₇), CO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂-cicloalquilo (C₃-C₇),
- O,
- S,
- CH₂, CHR₈ en el que R₈ representa alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), CO-alquilo (C₁-C₇), CO-cicloalquilo (C₃-C₇), CO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂-cicloalquilo (C₃-C₇),
- m = 0, 1

estando dicho ciclo opcionalmente sustituido con OH, un O-alquilo (C₁-C₇) lineal o ramificado, un O-cicloalquilo (C₃-C₇), NH₂ o NR_aR_b, siendo R_a y R_b tal como se han definido anteriormente,

siendo R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅, R₆ y R'₆ tal como se han definido anteriormente,

o

c) R y R₇ se unen juntos para formar un ciclo de fórmula I-b:



en la que Y representa:

- CH, CR₈ en el que R₈ representa alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), CO-alquilo (C₁-C₇), CO-cicloalquilo (C₃-C₇), CO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂-cicloalquilo (C₃-C₇),
- m = 1

siendo R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅, R₆ y R'₆ tal como se han definido anteriormente,

y sus sales farmacéuticamente aceptables,

para su uso como medicamento, especialmente apto para una actividad antibacteriana y/o inhibidora de la bomba de flujo de salida de NorA.

Por grupo alquilo lineal de desde C₁ hasta C₇ quiere decirse un grupo tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo.

Por grupo alquilo ramificado quiere decirse un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que porta sustituyentes seleccionados de la lista de grupos alquilo lineales definidos anteriormente, también siendo que dicho grupo alquilo lineal susceptible de estar ramificado.

Ambas definiciones de alquilo lineal y ramificado se aplican a toda la memoria descriptiva.

Por grupo cicloalquilo de desde C₃ hasta C₇ quiere decirse un grupo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Tales grupos también pueden estar sustituidos con un grupo alquilo lineal o ramificado tal como se ha definido anteriormente.

La definición de grupo cicloalquilo también se aplica a toda la memoria descriptiva.

El término "arilo" se refiere a cualquier grupo funcional o sustituyente derivado de un anillo aromático sencillo.

El arilo puede estar sustituido con uno o más grupos elegidos independientemente de un halógeno, un alquilo (C₁-C₇) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C₃-C₇), CN, CF₃, OH, OR_x, NH₂, NHR_x, NR_xR_y, siendo R_x y R_y un alquilo (C₁-C₇) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C₃-C₇), un arilo sustituido o no, CH₂-arilo, CO-alquilo (C₁-C₇) o cicloalquilo, CO-arilo, CO₂H, CO₂-alquilo (C₁-C₇) o cicloalquilo.

El término "heteroaromático" se refiere a un compuesto que presenta las características de un compuesto aromático

mientras que presenta al menos un átomo distinto de carbono en el anillo.

El grupo heteroaromático puede estar sustituido con uno o más grupos elegidos independientemente de los definidos para arilo.

5

En la fórmula I-a, si $m = 0$, entonces el ciclo está constituido por cinco átomos, si $m = 1$, el ciclo está constituido por seis átomos.

10

En la fórmula I-b, si $m = 1$, entonces el ciclo está constituido por seis átomos.

Un grupo básico tal como el nitrógeno del resto indol o un grupo amino presente en la molécula puede estar en forma de sal, siendo la sal cualquier sal farmacéuticamente aceptable obtenida mediante reacción de un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un halogenoalquilo, en un grupo amino para dar un amonio cuaternario.

15

Los ejemplos de ácido inorgánico que permiten la obtención de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitarse a los mismos, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido monohidrogenocarbónico, ácido fosfórico, ácido monohidrogenofosfórico, ácido dihidrogenofosfórico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido monohidrogenosulfúrico.

20

Los ejemplos de ácido orgánico que permiten obtener sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitarse a los mismos, ácido acético, ácido láctico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido palmítico, ácido málico, ácido glutámico, ácido hidroximálico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido salicílico, ácido bencenosulfónico, ácido p-tolilsulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido hidroxinaftoico.

25

Como la molécula también puede portar un grupo ácido, y como al menos un sustituyente del resto indol o de los grupos arilo o heteroaromático puede ser un fenol, también pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

30

La sal puede obtenerse con bases orgánicas o minerales, para proporcionar por ejemplo sales de metales alcalinos tales como, sales de litio, sodio, potasio.

Como ejemplo, véase Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19.

35

Cuando R es diferente de H, la molécula presenta un carbono asimétrico y por tanto los compuestos de la invención pueden ser el enantiómero R o el S, una mezcla racémica de ambos enantiómeros o una mezcla que comprende el 0,01%-99,99% del enantiómero R y el 99,99%-0,01% del enantiómero S.

40

Los inventores han encontrado que algunos compuestos que portan dos restos indol, presentan una actividad como antibiótico sobre bacterias, y que dichos compuestos presentan una estructura original con respecto a todos los antibióticos existentes; son un candidato prometedor para no desarrollar una resistencia o desarrollar sólo resistencia tardía.

45

El hallazgo de los inventores es que compuestos que carecen del resto indol portado por el grupo carbonilo de la función ceto-amida pierden completamente la actividad como antibiótico (véanse los ejemplos comparativos).

Los inventores también han encontrado que algunos compuestos son inhibidores de la bomba de flujo de salida de NorA y por tanto podrían usarse en asociación con antibióticos conocidos permitiendo revertir la resistencia a antibióticos hacia dichos antibióticos.

50

Además, los compuestos de la invención también presentan tanto actividad antibacteriana intrínseca como actividad inhibidora de la bomba de flujo de salida de NorA.

55

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, en los que:

X y X' son tal como se han definido anteriormente,

60

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ y R'₆ son tal como se han definido anteriormente,

R representa H, un alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-cicloalquilo (C₃-C₇), CO₂H, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂-cicloalquilo (C₃-C₇), (CH₂)_nOH, CH₂NH(CH₂)_n-OH, CH₂NH(CH₂)_n-NR_aR_b, CONH-alquilo (C₁-C₇), CONH-cicloalquilo (C₃-C₇), CONH-arilo, CONH-(CH₂)_nOH, CONH-(CH₂)_nNR_aR_b, en los que n = de 2 a 12 y siendo R_a, R_b, arilo y alquilo tal como se han definido anteriormente.

65

R₇ representa H, OH, OR_a, R_a siendo tal como se ha definido anteriormente.

En esta forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos en los que R y R₇ no se unen y que presentan una actividad antibacteriana y/o inhibidora de la bomba de flujo de salida de NorA.

5 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, en los que:

X y X' son tal como se han definido anteriormente,

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ y R'₆ son tal como se han definido anteriormente, y

10 R y R₇ se unen juntos para formar un ciclo de formulas I-a y I-b tal como se ha definido anteriormente.

En esta forma de realización, los compuestos de la invención son compuestos cíclicos que presentan una actividad antibacteriana y/o inhibidora de la bomba de flujo de salida de NorA.

15 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, en los que la actividad antibacteriana es contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

Otra ventaja de la invención es proporcionar antibióticos activos contra bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas.

20 El término "bacterias Gram-positivas" se refiere a los dos filos bacterianos definidos en el Manual de bacteriología sistemática de Bergey (2ª edición, G. M. Garrity (ed.), Springer, 2005), *Actinobacteria* y *Firmicutes*, e incluyen los géneros bien conocidos *Staphylococcus*, *Streptococcus*; *Enterococcus*, *Listeria* y *Bacillus*,

25 El término "bacterias Gram-negativas" se refiere a 22 filos bacterianos definidos en el Manual de bacteriología sistemática de Bergey (2ª edición, G. M. Garrity, Springer, 2005), *Aquificae*, *Thermotogae*, *Thermodesulfobacteria*, *Deinococcus-Thermus*, *Chrysiogenetes*, *Chloroflexi*, *Thermomicrobia*, *Nitrospira*, *Deferribacteres*, *Cyanobacteria*, *Chlorobia*, *Proteobacteria*, *Planctomycetes*, *Chlamydiae*, *Spirochaetes*, *Fibrobacteres*, *Acidobacteres*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Dictyoglomi* y *Gemmatimonadetes*.

30 Las proteobacterias, en particular, incluyen un gran número de patógenos humanos tales como las familias de *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Vibrionaceae*, *Moraxellaceae*, *Neisseriaceae* y *Pasteurellaceae*.

35 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I definidos anteriormente, en los que dichos compuestos son antibióticos de espectro limitado que presentan la ventaja de no alterar la microbiota intestinal.

40 Por la expresión "de espectro limitado" debe entenderse que los compuestos de la invención pueden actuar como antibiótico eficaz sólo contra familias específicas de bacteria (en la invención especies de *Staphylococcus aureus* Gram-positivas y *Staphylococcus* negativas para coagulasa, y en menor grado especies de *Streptococcus* y *Bacillus* Gram-positivas y especies de *Haemophilus* Gram-negativas).

45 Esto es en contraposición a un antibiótico de amplio espectro que es eficaz contra una amplia gama de bacterias causantes de enfermedad.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, en los que dichas bacterias son resistentes a antibióticos convencionales.

50 Compuestos de la invención no son sólo activos contra bacterias sensibles sino que también presentan la ventaja de ser activos contra bacterias resistentes a antibióticos disponibles actualmente.

55 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, en los que la actividad antibacteriana es contra especies de *Staphylococcus*, en particular *Staphylococcus aureus*, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente a β-lactamas (incluyendo cepas resistentes a meticilina, también denominadas MRSA), *Staphylococcus aureus* resistente a glicopéptidos (cepas resistentes a vancomicina o resistentes a glicopéptidos, también denominadas VISA o GISA) y *Staphylococcus aureus* resistente a fluoroquinolonas.

60 Compuestos de la invención también son activos contra especies de *Staphylococcus* negativas para coagulasa tales como *Staphylococcus epidermidis*, incluyendo cepas resistentes a antibióticos β-lactámicos o de fluoroquinolonas.

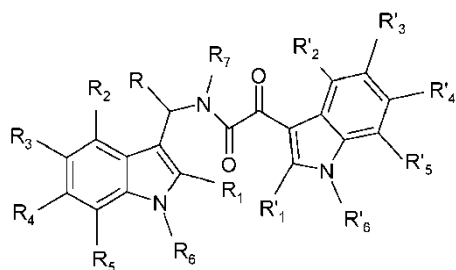
Compuestos de la invención también presentan la ventaja de ser activos contra bacterias que son multirresistentes, es decir, resistentes a varias clases de antibióticos incluyendo las citadas anteriormente.

65 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, que presentan además una actividad antifúngica y/o antiviral.

Una ventaja adicional de los compuestos de la invención es que presentan no sólo una actividad antibacteriana sino también una actividad antifúngica o una actividad antiviral. Algunos de los compuestos también presentan la triple actividad.

5

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, de la siguiente fórmula II:



II

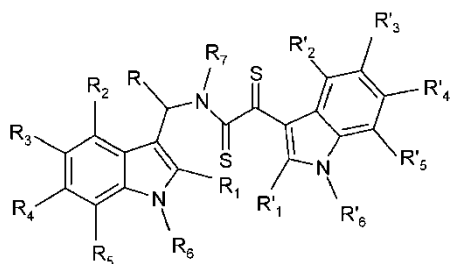
10

en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅, R'₆ y R son tal como se han definido anteriormente.

En esta forma de realización, R y R₇ no se unen juntos y no forman un ciclo de fórmula I-a o I-b.

15

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, de la siguiente fórmula II-1:



II-1

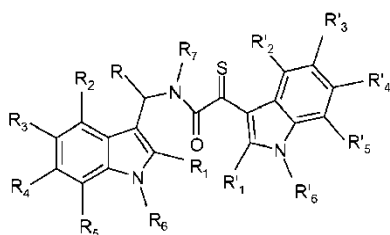
20

en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅, R'₆ y R son tal como se han definido anteriormente.

En esta forma de realización, R y R₇ no se unen juntos y no forman un ciclo de fórmula I-a o I-b.

25

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, de la siguiente fórmula II-3:



II-3

30

en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅, R'₆ y R son tal como se han definido anteriormente.

En esta forma de realización, R y R₇ no se unen juntos y no forman un ciclo de fórmula I-a o I-b.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, que presentan la fórmula I o II en los que R₆ y R'₆ representan H.

35

En esta forma de realización, R y R₇ no se unen juntos y no forman un ciclo de fórmula I-a o I-b.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, que presentan la fórmula I o II en los que R₂, R₅, R'₂ y R'₅ representan H.

40

En esta forma de realización, R y R₇ no se unen juntos y no forman un ciclo de fórmula I-a o I-b.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, que presentan la fórmula I o II en los que R_7 representan H.

5 En esta forma de realización, R y R_7 no se unen juntos y no forman un ciclo de fórmula I-a o I-b.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, que presentan la fórmula I o II en los que R_6 y R'_6 son diferentes.

10 En esta forma de realización, R y R_7 no se unen juntos y no forman un ciclo de fórmula I-a o I-b.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, que presentan la fórmula I o II en los que R_1 es diferente de R'_1 y/o R_2 es diferente de R'_2 , y/o R_3 es diferente de R'_3 y/o R_4 es diferente de R'_4 y/o R_5 es diferente de R'_5 .

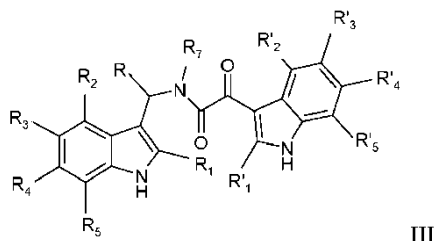
15 En esta forma de realización, R y R_7 no se unen juntos para formar un ciclo de fórmula I-a o I-b.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, que presentan la fórmula I o II en los que R_1 es similar a R'_1 , y/o R_2 es similar a R'_2 , y/o R_3 es similar a R'_3 , y/o R_4 es similar a R'_4 , y/o R_5 es similar a R'_5 y/o R_6 es similar a R'_6 .

20 En esta forma de realización, R y R_7 no se unen juntos y no forman un ciclo de fórmula I-a o I-b.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, de la siguiente fórmula III:

25

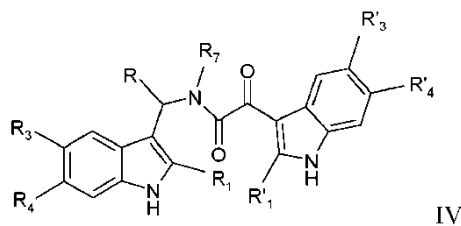


en la que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4, R'_5$ y R son tal como se han definido anteriormente.

30 En esta forma de realización, R y R_7 no se unen juntos y no forman un ciclo de fórmula I-a o I-b.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, de la siguiente fórmula IV:

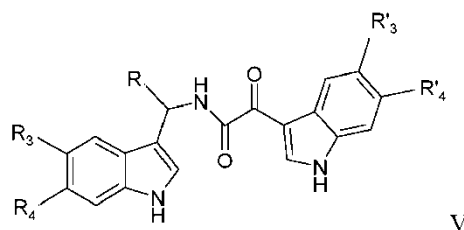
35



en la que $R_1, R_3, R_4, R_7, R'_1, R'_3, R'_4$ y R son tal como se han definido anteriormente.

40 En esta forma de realización, R y R_7 no se unen juntos y no forman un ciclo de fórmula I-a o I-b.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, de la siguiente fórmula V



V

en la que:

5 R₃, R₄, R'₃ y R'₄ representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I,
 R representa un alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂H, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CONH-(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOH, CH₂NH(CH₂)_n-OH, CH₂NH(CH₂)_n-NR_aR_b, CONH-(CH₂)_nNR_aR_b.

10 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula V definidos anteriormente, en los que:

15 R₃, R₄, R'₃ y R'₄ representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, al menos uno de R₃, R₄, R'₃ y R'₄ representa F, Cl, Br, I,

R representa un alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂H, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CONH-(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOH, CH₂NH(CH₂)_n-OH, CH₂NH(CH₂)_n-NR_aR_b, CONH-(CH₂)_nNR_aR_b.

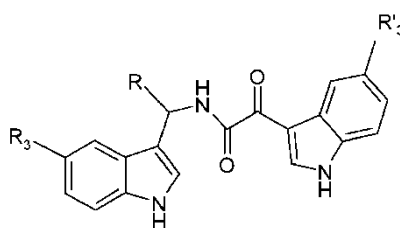
20 Preferiblemente al menos un átomo de halógeno debe estar presente en la posición de R₃, R₄, R'₃ o R'₄, más preferiblemente dos átomos de halógeno (un átomo de halógeno en cada ciclo de indol) deben estar presentes y más preferiblemente dicho halógeno es Br.

25 Los inventores han encontrado que los compuestos de fórmula V que portan al menos un átomo de halógeno en al menos uno de los dos restos indol presentan una actividad antibacteriana.

Para los compuestos que presentan una actividad antibacteriana como los compuestos de fórmula V por ejemplo, la determinación de la actividad de inhibición de la bomba de flujo de salida de NorA sólo es posible con técnicas específicas.

30 Por tanto, tales compuestos o bien son sólo antibióticos o bien presentan ambas actividades.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, de la siguiente fórmula general VI:



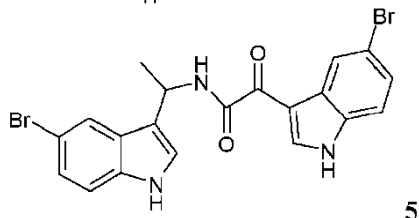
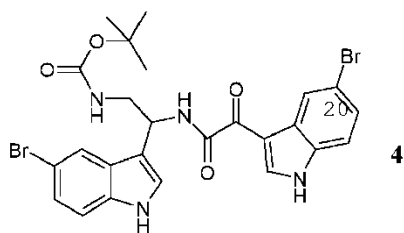
VI

en la que:

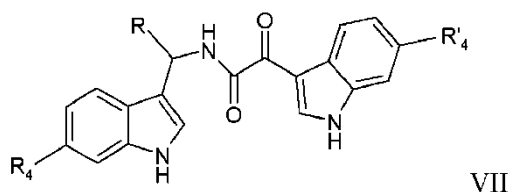
40 R₃ y R'₃ representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, al menos uno de R₃ y R'₃, representa F, Cl, Br, I,

R representa un alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂H, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CONH-(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOH, CH₂NH(CH₂)_n-OH, CH₂NH(CH₂)_n-NR_aR_b, CONH-(CH₂)_nNR_aR_b.

45 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula VI definidos anteriormente, en los que el compuesto de fórmula VI se selecciona de entre el grupo constituido por:



5 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, de la siguiente fórmula general VII:



en la que:

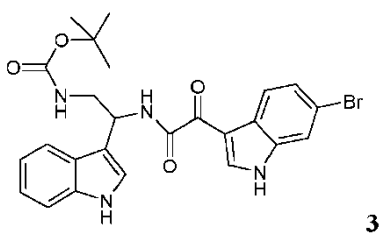
10

R_4 y R'_4 representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, al menos uno de R_4 y R'_4 representa F, Cl, Br, I,

15

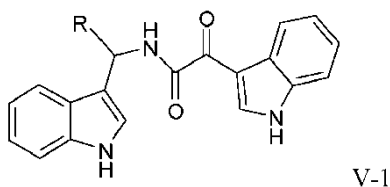
R representa un alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂H, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CONH-(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOH, CH₂NH(CH₂)_n-OH, CH₂NH(CH₂)_n-NR_aR_b, CONH-(CH₂)_nNR_aR_b.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula VII definidos anteriormente, que presentan la siguiente estructura:



20

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, de la siguiente fórmula V-1



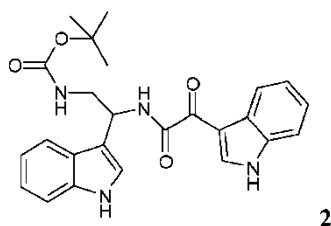
25

en la que:

30

R representa un alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂H, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CONH-(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOH, CH₂NH(CH₂)_n-OH, CH₂NH(CH₂)_n-NR_aR_b, CONH-(CH₂)_nNR_aR_b.

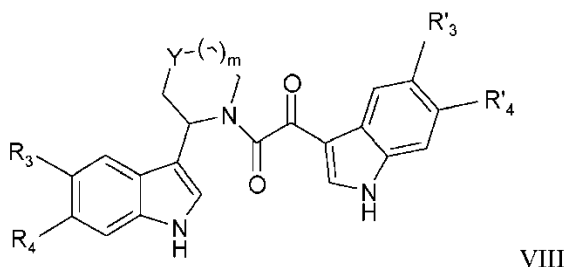
En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula V-1 definidos anteriormente, que presentan la siguiente estructura:



Los inventores han encontrado que los compuestos de fórmula V-1 que no portan ningún átomo de halógeno en los dos restos indol no presentan actividad antibacteriana pero presentan una actividad de inhibición de la bomba de flujo de salida de NorA.

Una de la ventajas de los compuestos de la invención que presentan una actividad de inhibición de la bomba de flujo de salida de NorA es la posibilidad de que dichos compuestos reviertan la resistencia de una cepa bacteriana que se vuelve resistente a un antibiótico clásico si se administran con dicho antibiótico clásico siempre que el antibiótico clásico y los compuestos de la invención pertenezcan a diferentes familias de antibióticos.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, de la siguiente fórmula general VIII:



en la que:

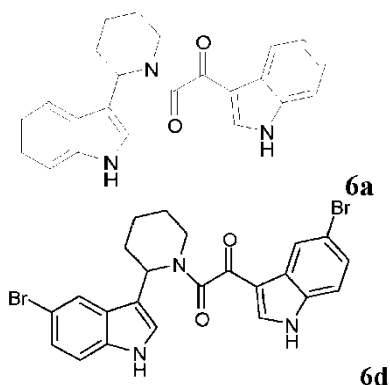
Y = N-R₈, siendo R₈ NBoc o NH,
 Y = CH₂, CH-R₈, siendo R₈ tal como se ha definido anteriormente,
 R₃, R₄, R'₃ y R'₄ representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I,
 m = 0 o 1.

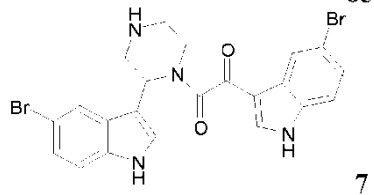
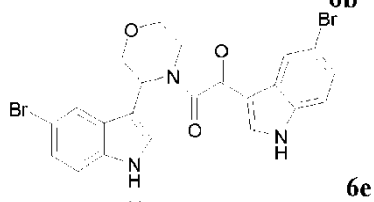
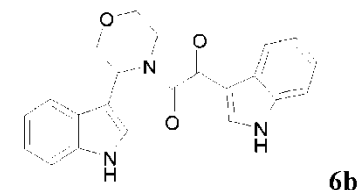
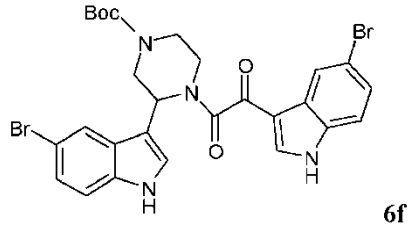
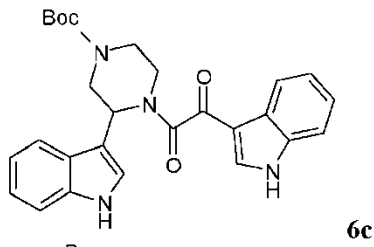
Los inventores han encontrado que los compuestos de fórmula VIII no requieren la presencia de al menos un átomo de halógeno en al menos uno de los dos restos indol para mostrar una actividad antibacteriana o una actividad de inhibición de la bomba de flujo de salida de NorA.

Para los compuestos de fórmula VIII que presentan una actividad antibacteriana, la determinación de la actividad de inhibición de la bomba de flujo de salida de NorA sólo es posible con técnicas específicas.

Por tanto, tales compuestos o bien son sólo antibióticos o bien presentan ambas actividades.

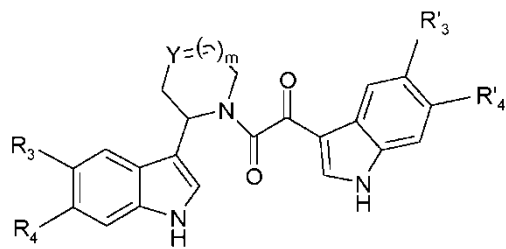
En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula VIII definidos anteriormente, que presentan las siguientes estructuras:





5

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos definidos anteriormente, de la siguiente fórmula general VIII-1:



10

en la que:

15

Y = CH, C-R₈, siendo R₈ tal como se ha definido anteriormente,
R₃, R₄, R'₃ y R'₄ representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I,
m = 1.

20

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" indica en particular celulosa, almidón, alcohol bencílico, polietilenglicol, gelatina, lactosa, polisorbato, estearato de magnesio o calcio, goma xantana, guar, alginato, sílice coloidal.

25

Las composiciones según la invención pueden utilizarse por vía oral, parenteral, tópica o rectal o en aerosoles.

5 Como composiciones sólidas para la administración oral, pueden utilizarse comprimidos, pastillas, cápsulas de gelatina, polvos o gránulos. En estas composiciones, el principio activo según la invención se mezcla con uno o más diluyentes inertes o adyuvantes, tales como sacarosa, lactosa o almidón. Estas composiciones pueden comprender sustancias distintas de los diluyentes, por ejemplo un lubricante tal como estearato de magnesio o un recubrimiento destinado a la liberación controlada.

10 Como composiciones líquidas para la administración oral, pueden utilizarse disoluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes tales como agua o aceite de parafina. Estas composiciones también pueden comprender sustancias distintas de los diluyentes, por ejemplo productos humectantes, edulcorantes o aromatizantes.

15 Las composiciones para la administración parenteral pueden ser disoluciones o emulsiones estériles. Como disolvente o vehículo, pueden utilizarse agua, propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, en particular aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo oleato de etilo. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, en particular agentes humectantes, agentes de isotonicidad, emulsionantes, dispersantes y estabilizadores.

20 La esterilización puede llevarse a cabo de varias maneras, por ejemplo utilizando un filtro bacteriológico, mediante irradiación o mediante calentamiento. También pueden prepararse en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en el momento de su uso en agua estéril o cualquier otro medio estéril inyectable.

Las composiciones para la administración tópica pueden ser, por ejemplo, cremas, pomadas, lociones o aerosoles.

25 Las composiciones para la administración rectal son supositorios o cápsulas rectales, que, además del principio activo, contienen excipientes tales como manteca de cacao, glicéridos semisintéticos o polietilenglicoles.

Las composiciones también pueden ser aerosoles.

30 Para su uso en forma de aerosoles líquidos, las composiciones pueden ser disoluciones estériles estables o composiciones sólidas disueltas en el momento de su uso en agua estéril libre de pirógenos, en suero o cualquier otro vehículo farmacéuticamente aceptable. Para su uso en forma de aerosoles secos destinados a ser inhalados directamente, el principio activo se divide finamente y se combina con un diluyente o vehículo sólido hidrosoluble, por ejemplo dextrano, manitol o lactosa.

35 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que puede administrarse por vía oral a una dosis comprendida entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg.

40 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, en una forma susceptible de poder administrarse por vía oral a una dosis comprendida entre 100 mg y 1.500 mg, en particular entre 100 mg y 1.000 mg, en particular entre 100 y 500 mg.

Dicha composición farmacéutica puede administrarse 2 o 3 veces al día.

45 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que puede administrarse por vía intravenosa a una dosis comprendida entre aproximadamente 5 µg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

50 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, en una forma susceptible de poder administrarse por vía intravenosa a una dosis comprendida entre 0,1 mg y 1000 mg, en particular entre 10 mg y 1.000 mg, en particular entre 10 y 500 mg, en particular entre 10 y 100 mg.

Dicha composición farmacéutica puede administrarse 2 o 3 veces al día.

55 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula V.

60 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula VI, tal como los compuestos 4 o 5.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula VII, tal como el compuesto 3.

65 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula V-1, tal como el compuesto 2.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto de fórmula VIII, tal como los compuestos 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f o 7.

5 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende además:

- al menos un compuesto antibiótico, en particular de la familia de las fluoroquinolonas, tal como ciprofloxacino, norfloxacino, pefloxacino, enofloxacino, ofloxacino, levofloxacino o moxifloxacino, utilizándose dicha composición farmacéutica para el uso simultáneo o separado o el uso extendido a lo largo del tiempo destinado al tratamiento de patologías asociadas con infecciones bacterianas para las que existe una resistencia al antibiótico, en particular de la familia de las fluoroquinolonas.

15 Dicho compuesto antibiótico debe ser de una familia diferente de uno de los compuestos de la invención.

En esta forma de realización, si un compuesto de la invención es un inhibidor de la bomba de flujo de salida de NorA, la administración de dicho compuesto con un antibiótico para el que la bacteria es resistente permite restablecer la actividad como antibiótico contra bacterias que se volvieron resistentes a dicho antibiótico.

20 Si el compuesto de la invención presenta sólo una actividad antibacteriana, la administración de dicho compuesto con otro antibiótico permite que presente un espectro más amplio o una actividad aumentada.

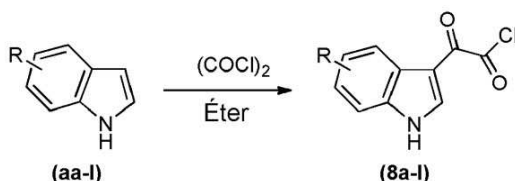
Ejemplos:

25 PARTE EXPERIMENTAL – QUÍMICA

Esquema 1

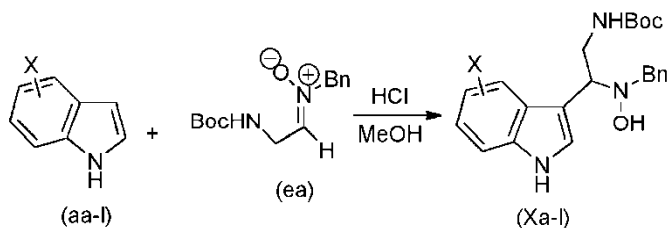
Síntesis de cloruros de 2-(1H-indol-3-il)2-oxoacetilo (8a-l)

30



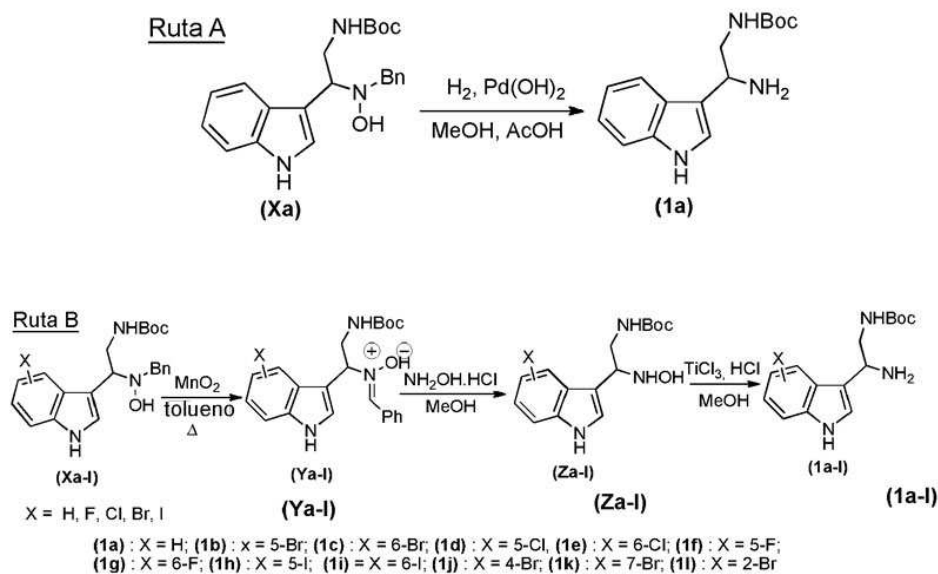
Esquema 2

35 Síntesis de β-amino-N-hidroxilaminas indólicas (Xa-l)



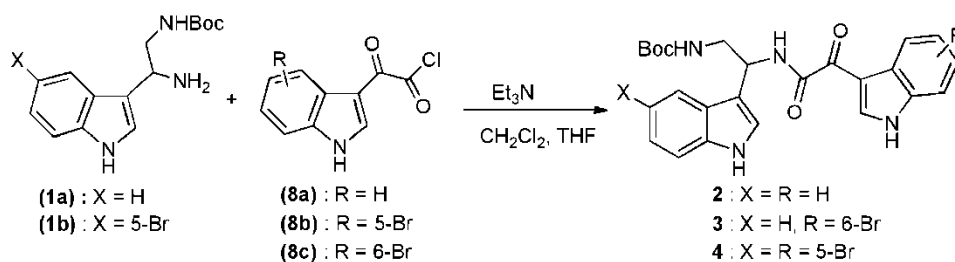
Esquema 3

40 Síntesis de aminas indólicas (1a-l)



Esquema 4

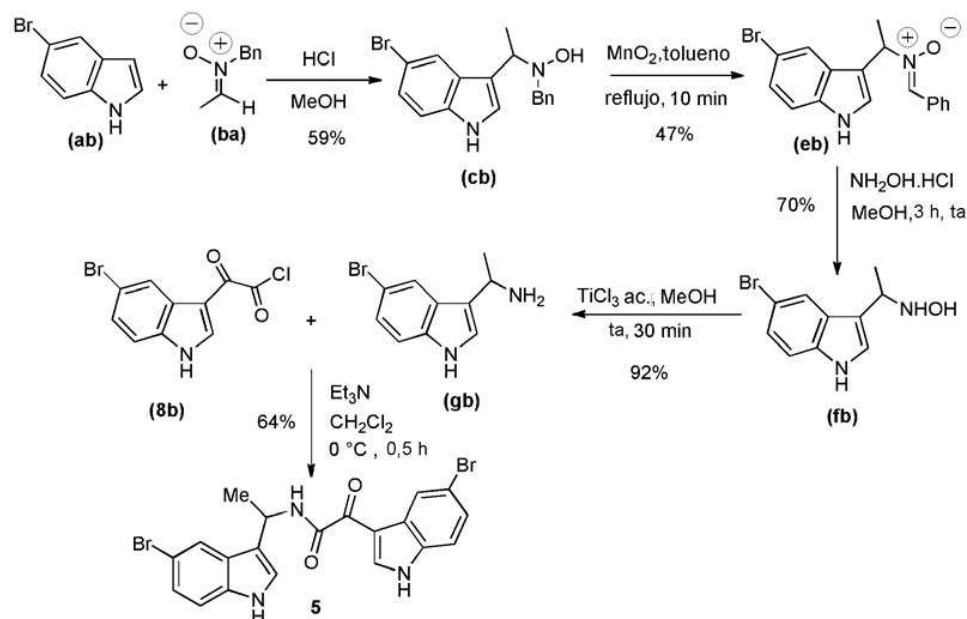
5 Síntesis de los bis-indoles 2-4



Esquema 5

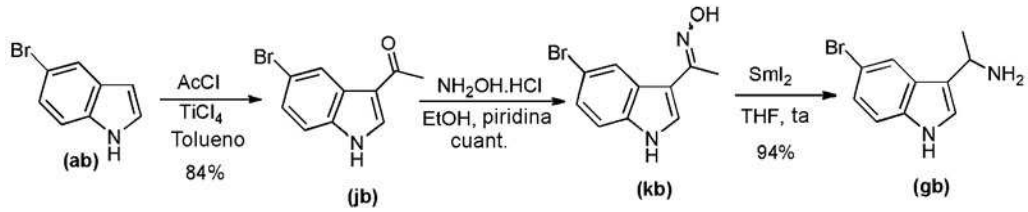
10

Síntesis del bis-indol 5



Esquema 6

Síntesis de amina indólica (gb)

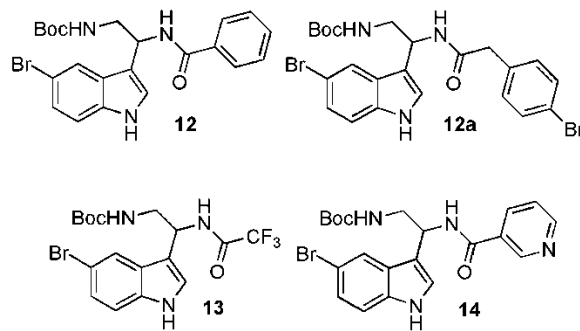


5

Esquema 7

Ejemplos comparativos: compuestos 12, 12a, 13 y 14

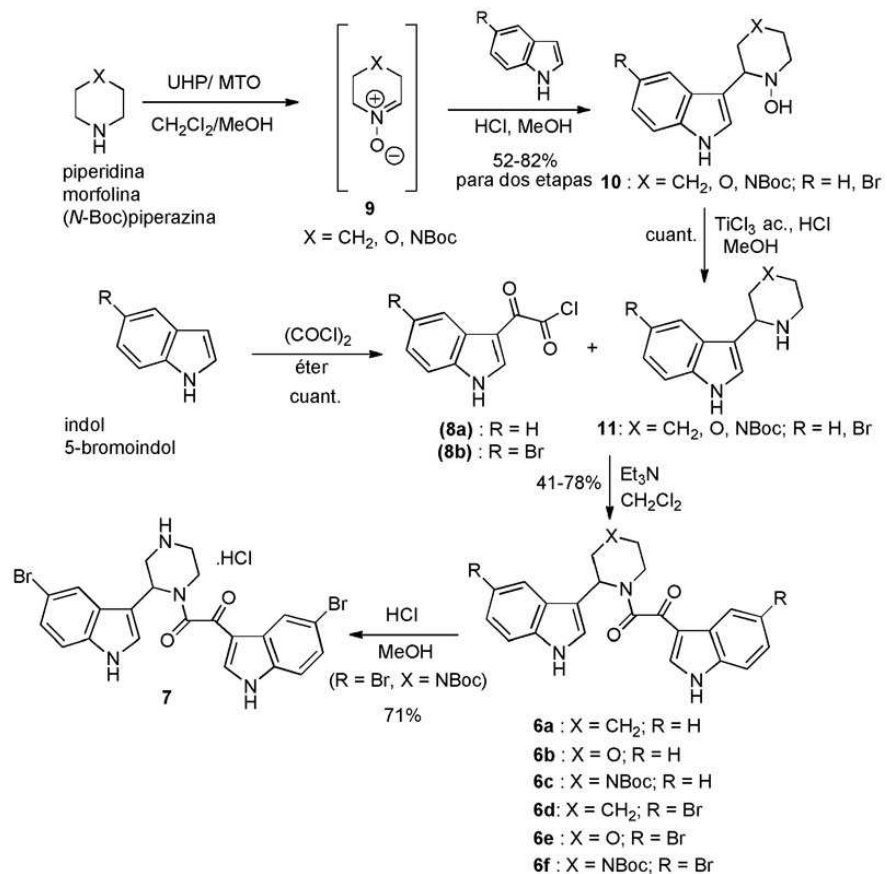
10



Esquema 8

15

Síntesis de los bis-indoles 6a-f y 7



Compuestos 9, 10 y 11

9a: X = CH₂; 9b: X = O; 9c: X = NBoc
 10a: X = CH₂ y R = H; 10b: X = O y R = H; 10c: X = NBoc y R = H
 10d: X = CH₂ y R = Br; 10e: X = O y R = Br; 10f: X = NBoc y R = Br
 11a: X = CH₂ y R = H; 11b: X = O y R = H; 11c: X = NBoc y R = H
 11d: X = CH₂ y R = Br; 11e: X = O y R = Br; 11f: X = NBoc y R = Br

Síntesis de derivados de ceto-amida bis-indólicos

Ejemplo 1. Síntesis de los cloruros de 2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (8a-l)

Se prepararon los cloruros de 2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (8a) y (8c) según el procedimiento descrito en la bibliografía. Véanse: X. Guinchard, Y. Vallée, J.-N. Denis, "Total synthesis of marine sponge bis(indole) alkaloids of the topsentin class", J. Org. Chem. 2007, 72, 3972-3975; X. Guinchard, Y. Vallée, J.-N. Denis, "Total syntheses of brominated marine sponge alkaloids", Org. Lett. 2007, 9, 3761-3764.

Cloruro de 2-(1H-Indol-3-il)-2-oxoacetilo (8a)

Disponible comercialmente:

Sigma-Aldrich Apartado de correos 14508 San Luis, MO 63178 USA, o

Alfa Aesar A Johnson Matthey Company Shore Road Port of Heysham Industrial Park Heysham, Lancashire, LA3 2XY Reino Unido Teléfono: 0800 801812

A una disolución de indol (468 mg, 4,0 mmol) en dietil éter anhidro (10 ml) a 0°C, se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo recién destilado (0,418 ml, 609 mg, 4,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1,5 h y entonces se permitió que se calentase hasta temperatura ambiente durante una hora adicional. Tras evaporación a vacío, se recogió el sólido resultante mediante filtración, se trituró en dietil éter anhidro frío, se lavó dos veces con este disolvente y se secó a vacío. Se utilizó el sólido amarillo obtenido (8a) (764 mg, 3,68 mmol) sin purificación adicional. Rendimiento: 92%.

Cloruro de 2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (8b)

Disponible comercialmente:

ASW MedChem, Inc. 100 Jersey Ave Box C-10 Nuevo Brunswick, NJ 08901 USA

Bajo argón, se cargó un matraz seco con 5-bromoindol (ab) (400 mg, 2,04 mmol) y dietil éter seco (5 ml). Se enfrió esta disolución hasta 0°C y se le añadió cloruro de oxalilo recién destilado (0,210 ml, 2,45 mmol). La disolución se volvió rápidamente de color amarillo. Tras agitar durante 1 h 30 min a 0°C, se evaporó la mezcla en bruto a presión reducida. Se trituró el sólido amarillo resultante y se lavó con dietil éter seco y se secó a vacío. Se obtuvo el producto deseado (8b) (524 mg, 1,83 mmol) como un sólido amarillo y se utilizó tras su preparación. Rendimiento: 90%.

Cloruro de 2-(6-bromo-1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (8c)

Disponible comercialmente: ASW MedChem, Inc. 100 Jersey Ave Box C-10 Nuevo Brunswick, NJ 08901 USA

Bajo argón, se cargó un matraz seco con 6-bromoindol (ac) (400 mg, 2,04 mmol) y dietil éter seco (5 ml). Se enfrió esta disolución hasta 0°C y se le añadió cloruro de oxalilo recién destilado (0,210 ml, 2,45 mmol). La disolución se volvió rápidamente de color amarillo. Tras agitar durante 1 h 30 min a 0°C, se evaporó la mezcla en bruto a presión reducida. Se trituró el sólido amarillo resultante y se lavó con dietil éter seco y se secó a vacío. Se obtuvo el producto deseado (8c) (479 mg, 1,67 mmol) como un sólido amarillo. Rendimiento: 82%.

Cloruro de 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (8d)

Disponible comercialmente:

ASW MedChem, Inc. 100 Jersey Ave Box C-10 Nuevo Brunswick, NJ 08901 USA

Puede obtenerse el compuesto (8d) a partir de 5-cloroindol (ad) según el procedimiento descrito en esta patente.

Cloruro de 2-(6-cloro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (8e)

Disponible comercialmente:

ASW MedChem, Inc. 100 Jersey Ave Box C-10 Nuevo Brunswick, NJ 08901 USA

5 Puede obtenerse el compuesto (8e) a partir de 6-cloroindol (ae) según el procedimiento descrito en esta patente.

Cloruro de 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (8f)

Disponible comercialmente:

10

ASW MedChem, Inc. 100 Jersey Ave Box C-10 Nuevo Brunswick, NJ 08901 USA

Puede obtenerse el compuesto (8f) a partir de 5-fluoroindol (af) según el procedimiento descrito en esta patente.

15 *Cloruro de 2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (8g)*

Disponible comercialmente:

20

ASW MedChem, Inc. 100 Jersey Ave Box C-10 Nuevo Brunswick, NJ 08901 USA

Puede obtenerse el compuesto (8g) a partir de 6-fluoroindol (ag) según el procedimiento descrito en esta patente.

Cloruro de 2-(5-yodo-1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (8h)

25 *Cloruro de 2-(6-yodo-1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (8i)*

Cloruro de 2-(7-bromo-1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (8k)

30

Cloruro de 2-(2-bromo-1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (8l)

Pueden obtenerse los compuestos (8h-i) y (k-l) a partir de los indoles (ai-i) y (ak-l) según el procedimiento descrito en esta patente.

35

Cloruro de 2-(4-bromo-1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (8j)

Disponible comercialmente:

ASW MedChem, Inc. 100 Jersey Ave Box C-10 Nuevo Brunswick, NJ 08901 USA

40 Puede obtenerse el compuesto (8j) a partir de 4-bromoindol (aj) según el procedimiento descrito en esta patente.

Ejemplo 2. Síntesis de las *N*-hidroxilaminas halo-indólicas (Xa-l)

45

2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (Xa)

Se preparó una disolución fría de ácido clorhídrico mediante reacción de 1,12 ml (1,25 g, 15,91 mmol) de cloruro de acetilo recién destilado con 40 ml de metanol seco. Se agitó esta disolución a 0°C durante 15 min y entonces se le añadió una mezcla de tanto indol (aa) (0,93 g, 7,95 mmol) como nitrona (ea) (2,1 g, 7,95 mmol) en 20 ml de metanol. Se agitó la reacción a 0°C durante 1 hora hasta que se completó. Entonces se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla 3 veces con CH₂Cl₂ y se lavaron con salmuera las fases orgánicas recogidas y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante trituración con pentano. Se obtuvo el producto (1a) como un sólido blanco (3,0 g, 7,87 mmol). Rendimiento: 99%.

55

P.f.: 145-146°C. IR (puro): 3416, 3341, 3329, 3090, 3060, 3031, 2978, 2932, 2875, 2839, 1693, 1680, 1514, 1505, 1497, 1455, 1434, 1393, 1367, 1280, 1167, 1100 cm⁻¹. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,51 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,50-3,70 (m, 2H, CH₂N), 3,75 (ABq, J_{AB} = 14,4 Hz, δ_A-δ_B = 38,9 Hz, 2H, CH₂Ph), 4,14 (t, J = 5,4 Hz, 1H, CHN), 4,88 (t, J = 6,5 Hz, 1H, NHBoc), 6,56 (s, 1H, OH), 7,08-7,39 (m, 9H, H arom), 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H arom), 8,36 (s, 1H, NH indol) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 28,5 (C(CH₃)₃), 43,7 (CH₂), 60,6 (CH₂), 63,8 (CHN), 79,7 (C(CH₃)₃), 111,2 (CH arom), 112,3 (C arom), 119,6 (CH arom), 119,7 (CH arom), 122,2 (CH arom), 123,4 (CH arom), 126,7 (CH arom), 127,2 (C arom), 128,0 (CH arom), 128,6 (CH arom), 136,0 (C arom), 139,0 (C arom), 157,7 (C = O) ppm. EMAR (DCI, NH₃+isobutano): m/z = 382 [(M+H)⁺]. Anal. calc. para C₂₂H₂₇N₃O₃: C, 69,27; H, 7,13; N, 11,02. Hallado: C, 69,23; H, 7,36; N, 10,77.

60

Síntesis de las *N*-hidroxilaminas halo-indólicas (Xb-l)*Procedimiento general*

5 Se preparó una disolución fría de ácido clorhídrico mediante reacción de 0,143 ml (157 mg, 2,0 mmol) de cloruro de acetilo recién destilado con 5 ml de metanol seco. Se agitó esta disolución a 0°C durante 15 min y se añadió a una mezcla de tanto nitrona (ea) (1,0 mmol) como indol (aa-l) (1,0 mmol) en 5 ml de metanol seco. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas hasta que se completó. Entonces se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (3x10 ml) y se lavaron con salmuera las fases orgánicas recogidas, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del producto bruto resultante mediante cromatografía en columna utilizando EtOAc-pentano (desde 1/99 hasta 40/60) proporcionó el producto puro (Xb-l).

2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (Xb)

15 Se obtuvo el compuesto (Xb) (385 mg, 0,837 mmol) a partir de nitrona (ea) (264 mg, 1,0 mmol) y 5-bromoindol (ab) (196 mg, 1,0 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 84%.

20 P.f.: 170-171°C. IR (puro): 3420, 3339, 2980, 2931, 1690, 1518, 1453, 1363, 1167 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,5-3,7 (m, 2H, CH₂N), 3,7 (ABq, J_{AB} = 13,7 Hz, δ_A-δ_B = 45,3 Hz, 2H, CH₂Ph), 4,03 (t, J = 5,5 Hz, 1H, CHN), 4,87 (t, J = 6,9 Hz, 1H, NHBoc), 6,72 (s, 1H, OH), 7,15-7,35 (m, 8H, H arom), 7,84 (s, 1H, H arom), 8,37 (s, 1H, NH indol) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 28,4 (C(CH₃)₃), 44,0 (CH₂), 60,5 (CH₂Ph), 63,9 (CHN), 80,0 (C(CH₃)₃), 112,7 (CH arom), 113,1 (C arom), 122,6 (CH arom), 123,2 (C arom), 124,6 (CH arom), 125,1 (CH arom), 126,8 (CH arom), 128,1 (CH arom), 128,6 (CH arom), 128,8 (C arom), 134,6 (C arom), 138,7 (C arom), 157,8 (C = O) ppm. EMAR (DCI, NH₃+isobutano): m/z = 460 y 462 [(M+H)⁺]. Anal. calc. para C₂₂H₂₆N₃O₃Br: C, 57,40, H, 5,69, N, 9,13. Hallado: C, 57,07, H, 5,65, N, 9,22.

2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(6-bromo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (Xc)

30 Se obtuvo el compuesto (Xc) (400 mg, 0,87 mmol) a partir de nitrona (ea) (264 mg, 1,0 mmol) y 6-bromoindol (ac) (196 mg, 1,0 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 87%.

35 P.f.: 150°C. IR (puro): 3418, 3328, 3031, 2980, 2932, 1687, 1615, 1516, 1455, 1395, 1366, 1336, 1288, 1251, 1166, 1050, 1029, 897, 866, 846, 803, 738, 701 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,55-3,70 (m, 2H, CH₂N), 3,72 (ABq, J_{AB} = 14,0 Hz, δ_A-δ_B = 57,8 Hz, 2H, CH₂Ph), 4,07 (t, J = 5,7 Hz, 1H, CHN), 4,78-4,91 (t def., 1H, NHBoc), 6,52 (s, 1H, OH), 7,18-7,35 (m, 7H, H arom), 7,51-7,55 (m, 2H, H arom), 8,22 (s, 1H, NH indol) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 28,4 (C(CH₃)₃), 43,9 (CH₂), 60,5 (CH₂), 63,2 (CHN), 79,9 (C(CH₃)₃), 112,2 (C arom), 114,2 (CH arom), 115,8 (CH arom), 120,9 (CH arom), 122,9 (CH arom), 124,1 (CH arom), 126,0 (C arom), 126,8 (CH arom), 128,1 (CH arom), 128,5 (CH arom), 136,7 (C arom), 138,8 (C arom), 157,7 (C = O) ppm. EMAR (DCI, NH₃+isobutano): m/z = 460 y 462 [(M+H)⁺]. Anal. calc. para C₂₂H₂₆N₃O₃Br: C, 57,40; H, 5,69; N, 9,13. Hallado: C, 57,09; H, 5,87; N, 9,05.

2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (Xd)

45 Se obtuvo el compuesto (Xd) (360 mg, 0,867 mmol) a partir de nitrona (ea) (264 mg, 1,0 mmol) y 5-cloroindol (ad) (152 mg, 1,0 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 87%.

50 IR (puro): 3315, 2970, 1655, 1520, 1295, 1165, 910, 895, 790, 735, 695 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃-CD₃OD): δ = 1,48 (s, 9H), 3,58-3,63 (m, 2H), 3,60 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,37 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1H), 7,20-7,37 (m, 8H), 7,68 (s a, 1H) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃-CD₃OD): δ = 29,8 (3C), 45,3, 59,0, 63,7, 81,3, 113,9 (2 C), 120,7, 123,5 (2 C), 126,4 (2 C), 126,8, 128,4, 129,5 (2 C), 130,3, 136,4, 139,7, 158,0 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 438 (22) [(M+Na)⁺], 416 (100) [(M+H)⁺], 293 (18), 237 (89), 193 (16).

2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(6-cloro-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (Xe)

55 Se obtuvo el compuesto (Xe) (340 mg, 0,819 mmol) a partir de nitrona (ea) (264 mg, 1,0 mmol) y 6-cloroindol (ae) (152 mg, 1,0 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 82%.

60 IR (puro): 3405, 3360, 2975, 2850, 1655, 1520, 1455, 1365, 1290, 1160, 1105, 905, 800, 735, 695 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,50 (s, 9H), 3,54-3,63 (m, 2H), 3,62 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 6,52 (s a, 1H), 7,08 (dd, J = 1,7 y 8,5 Hz, 1H), 7,18-7,26 (m, 6H), 7,33 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,45 (s a, 1H) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 28,5 (3C), 43,7, 60,6, 64,7, 79,9, 111,2 (2 C), 120,4 (2 C), 120,5, 124,2, 125,7, 126,8, 128,1 (2 C), 128,6, 136,3, 138,7, 157,7 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 438 (17) [(M+Na)⁺], 416 (97) [(M+H)⁺], 293 (17), 237 (100), 193 (9).

2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (Xf)

Se obtuvo el compuesto (Xf) (390 mg, 0,977 mmol) a partir de nitrona (ea) (264 mg, 1,0 mmol) y 5-fluoroindol (af) (135 mg, 1,0 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 98%.

IR (puro): 3410, 3300, 2975, 2890, 1655, 1540, 1490, 1455, 1290, 1165, 935, 845, 745, 695 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,43 (s, 9H), 3,49-3,81 (m, 4H), 4,13 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 2,4 y 9,1 Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 8H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, CD_3OD): δ = 28,8 (3C), 44,2, 60,9, 62,4, 78,2, 103,2 (d, J = 24,8 Hz), 110,6 (d, J = 26,4 Hz), 113,0 (d, J = 9,4 Hz), 124,3, 127,3, 127,8, 129,0 (2 C), 130,2 (2 C), 132,9, 136,7, 140,3, 156,7, 159,3 (d, J = 236,1 Hz). $^{19}\text{F-RMN}$ (282 MHz, CD_3OD): δ = -124,2 (dt, J = 4,8 y 9,8 Hz, 1F) ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 422 (21) [(M+Na) $^+$], 400 (97) [(M+H) $^+$], 277 (17), 221 (100), 177 (20).

2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (Xg)

Se obtuvo el compuesto (Xg) (340 mg, 0,85 mmol) a partir de nitrona (ea) (264 mg, 1,0 mmol) y 6-fluoroindol (ag) (135 mg, 1,0 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 85%.

IR (puro): 3410, 3365, 2975, 2875, 1655, 1625, 1520, 1290, 1165, 1140, 1095, 910, 830, 800, 735, 695 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,50 (s, 9H), 3,54-3,63 (m, 2H), 3,62 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,92 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,50 (s a, 1H), 6,88 (dt, J = 2,3 y 9,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 2,0 y 9,6 Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 6H), 7,56 (dd, J = 5,3 y 8,7 Hz, 1H), 8,42 (s a, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3): δ = 28,7 (3C), 44,0, 60,9, 64,0, 80,1, 97,7 (d, J = 26,2 Hz), 108,7 (d, J = 24,4 Hz), 120,7 (d, J = 10,4 Hz), 123,9, 124,0, 127,1, 128,3 (2 C), 128,8 (2 C), 132,3, 136,3, 138,9, 158,7, 160,3 (d, J = 238,1 Hz) ppm. $^{19}\text{F-RMN}$ (282 MHz, CDCl_3): δ = -125,0 (dt, J = 4,7 y 9,6 Hz, 1F) ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 422 (58) [(M+Na) $^+$], 400 (94) [(M+H) $^+$], 277 (20), 221 (100), 173 (12).

2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(5-yodo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (Xh)

Se obtuvo el compuesto (Xh) (420 mg, 0,828 mmol) a partir de nitrona (ea) (264 mg, 1,0 mmol) y 5-yodoindol (ah) (243 mg, 1,0 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 83%.

IR (puro): 3315, 2960, 1660, 1525, 1455, 1390, 1365, 1295, 1165, 910, 880, 790, 740, 695 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): δ = 1,48 (s, 9H), 3,57-3,61 (m, 2H), 3,59 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 5,47 (s a, 1H), 7,18-7,30 (m, 7H), 7,41 (dd, J = 1,6 y 8,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): δ = 29,9 (3C), 44,3, 59,1, 63,6, 84,2, 97,8, 115,1 (2 C), 123,7, 124,5, 126,4, 126,8, 128,2, 129,6 (2 C), 130,4, 131,5, 132,4, 134,9, 138,2, 157,5 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 530 (33) [(M+Na) $^+$], 508 (100) [(M+H) $^+$], 329 (63).

2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(6-yodo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (Xi)

Puede obtenerse el compuesto (Xi) a partir de nitrona (ea) y 6-yodoindol (ai) según el procedimiento descrito en esta patente.

2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(4-bromo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (Xj)

Se obtuvo el compuesto (Xj) (370 mg, 0,806 mmol) a partir de nitrona (ea) (264 mg, 1,0 mmol) y 4-bromoindol (aj) (196 mg, 1,0 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 81%.

IR (puro): 3375, 3290, 2980, 2830, 1655, 1560, 1455, 1330, 1290, 1165, 1120, 910, 730, 695 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,43 (s, 9H), 3,51-3,69 (m, 2H), 3,69 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 5,29 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19-7,31 (m, 6H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, CD_3OD): δ = 28,9 (3C), 42,7, 62,2, 64,1, 80,2, 112,1, 114,3, 123,0, 125,1, 125,7, 126,6, 126,9, 127,3, 129,0 (2 C), 130,0, 132,8, 135,8, 138,9, 156,4 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 482 (26) [(M+Na) $^+$], 460 (100) [(M+H) $^+$], 281 (37).

2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(7-bromo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (Xk)

Puede obtenerse el compuesto (Xk) a partir de nitrona (ea) y 7-bromoindol (ak) según el procedimiento descrito en esta patente.

2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(2-bromo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (XI)

Puede obtenerse el compuesto (XI) a partir de nitrona (ea) y 2-bromoindol (al) según el procedimiento descrito en esta patente.

Ejemplo 3. Síntesis de las nitronas indólicas (Ya-j)

Procedimiento general

5 Se calentó hasta 100°C una disolución con agitación de *N*-hidroxilamina indólica (Xa-I) (1 equivalente) en tolueno. Se añadieron cinco equivalentes de dióxido de manganeso. Entonces se agitó la mezcla heterogénea resultante a esta temperatura durante 5-10 min. Entonces se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre Celite. Se concentró a vacío la disolución heterogénea que resultó. Se purificó el extracto bruto obtenido mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (tratado previamente mediante el 2,5% de trietilamina) utilizando EtOAc-pentano (desde 5/95 hasta 90/10) proporcionando el producto puro (Ya-I).

N-óxido de (*Z*)-*N*-benciliden-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(1*H*-indol-3-*il*)etanamina (Ya)

15 Se obtuvo el compuesto (Ya) (560 mg, 1,48 mmol) a partir de *N*-hidroxilamina indólica (Xa) (724 mg, 1,9 mmol) y MnO₂ (827 mg, 9,5 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 78%.

P.f.: 150°C. IR (puro): 3302, 3056, 2979, 2927, 1699, 1686, 1505, 1460, 1369, 1253, 1176 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,78-3,95 (m, 1H, 1H de CH₂), 3,95-4,10 (m, 1H, 1H de CH₂), 5,49 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, CHN), 5,6-5,7 (s a, 1H, NHBoc), 7,11 (quint., *J* = 7,1 Hz, 2H, H arom), 7,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, H arom), 7,28 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H, H arom), 7,33-7,40 (m, 3H, H arom), 7,57 (s, 1H, H arom), 7,70 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H arom), 8,17- 8,24 (m, 2H, H *orto* de Ph), 8,92 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 28,3 (C(CH₃)₃), 42,9 (CH₂), 71,9 (CHN), 79,7 (C(CH₃)₃), 109,8 (C arom), 111,6 (CH arom), 118,6 (CH arom), 120,1 (CH arom), 122,3 (CH arom), 124,1 (CH arom), 125,9 (C arom), 128,4 (CH arom), 128,8 (CH arom), 130,3 (C arom), 130,5 (CH arom), 134,9 (CH = N), 136,1 (C arom), 156,3 (C = O) ppm. EMAR (DCI, NH₃+isobutano): *m/z* = 380 [(M+H)⁺], 279, 259, 258. EMAR (ESI) calc. para C₂₂H₂₅N₃O₃Na: 402,1794. Hallado: 402,1797 [(M+Na)⁺].

N-óxido de (*Z*)-*N*-benciliden-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(5-bromo-1*H*-indol-3-*il*)etanamina (Yb)

30 Se obtuvo el compuesto (Yb) (365 mg, 0,797 mmol) a partir de *N*-hidroxilamina indólica (Xb) (575 mg, 1,25 mmol) y MnO₂ (544 mg, 6,25 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 64%.

P.f.: 128°C. IR (KBr): 3419, 3299, 3075, 2977, 2929, 1696, 1513, 1453, 1363, 1254, 1164, 887, 801 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,72-3,83 (m, 1H, 1H de CH₂N), 3,93-4,10 (m, 1H, 1H de CH₂N), 5,39 (s a, 1H, NHBoc), 5,54 (s a, 1H, CHN), 6,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H arom), 7,12 (dd, *J* = 1,7 y 8,6 Hz, 1H, H arom), 7,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, H arom), 7,30-7,45 (m, 3H, H arom), 7,61 (s, 1H, CH = N), 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H, H arom), 8,15- 8,30 (m, 2H, H arom), 9,57 (s a, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 28,5 ((CH₃)₃C), 43,0 (CH₂N), 71,6 (CHN), 80,0 ((CH₃)₃C), 109,3 (C arom), 113,3 (CH arom), 113,5 (C arom), 121,1 (CH arom), 125,3 (CH arom), 125,7 (CH arom), 127,8 (C arom), 128,7 (CH arom), 129,1 (CH arom), 130,2 (C arom), 131,0 (CH arom), 134,9 (C arom), 135,5 (CH = N), 156,5 (C = O) ppm. EMAR (DCI, NH₃+isobutano): *m/z* = 458 y 460 [(M+H)⁺], 298 y 300, 281 y 283. EMAR (ESI) calc. para C₂₂H₂₄N₃O₃⁷⁹BrNa: 480,0899. Hallado: 480,0901 [(M+Na)⁺].

N-óxido de (*Z*)-*N*-benciliden-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(6-bromo-1*H*-indol-3-*il*)etanamina (Yc)

45 Se obtuvo el compuesto (Yc) (430 mg, 0,94 mmol) a partir de *N*-hidroxilamina indólica (Xc) (598 mg, 1,30 mmol) y MnO₂ (566 mg, 6,50 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 72%.

P.f.: 186°C. IR (puro): 3276, 2979, 2934, 1699, 1505, 1460, 1369, 1253, 1169, 807, 691 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,70-3,80 (m, 1H, 1H de CH₂), 3,80-4,10 (m, 1H, 1H de CH₂), 5,40 (s a, 1H, CHN), 5,50-5,55 (m, 1H, NHBoc), 7,11-7,18 (m, 2H, H arom), 7,31 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H, H arom), 7,37-7,43 (m, 3H, Ph), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H arom), 7,60 (s, 1H, H arom), 8,15-8,25 (m, 2H, 2 H *orto* Ph), 9,37 (s a, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 28,3 (C(CH₃)₃), 42,7 (CH₂), 71,6 (CHN), 79,9 (C(CH₃)₃), 109,8 (C arom), 114,6 (CH arom), 115,8 (C arom), 119,8 (CH arom), 123,3 (CH arom), 128,6 (CH arom), 128,9 (CH arom), 130,0 (C arom), 130,9 (C arom), 135,5 (CH = N), 136,9 (C arom), 156,4 (C = O) ppm. EMAR (ESI): *m/z* = 480 y 482 [(M+Na)⁺], 458 y 460 [(M+H)⁺], 281 y 283. EMAR (ESI) calc. para C₂₂H₂₄N₃O₃Na⁷⁹Br: 480,0899. Hallado: 480,0891 [(M+Na)⁺].

N-óxido de (*Z*)-*N*-benciliden-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(5-cloro-1*H*-indol-3-*il*)etanamina (Yd)

60 Se obtuvo el compuesto (Yd) (190 mg, 0,459 mmol) a partir de *N*-hidroxilamina indólica (Xd) (290 mg, 0,70 mmol) y MnO₂ (305 mg, 3,50 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 66%.

65 IR (puro): 3265, 2980, 1695, 1505, 1450, 1365, 1250, 1160, 1130, 895, 795, 750, 690 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 9H), 3,71-3,76 (m, 1H), 3,95-4,03 (m, 1H), 5,39-5,55 (m, 2H), 6,90-6,98 (m, 2H), 7,02-7,10 (m, 1H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,59-7,62 (m, 2H), 8,20-8,24 (m, 2H), 9,70 (s a, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 28,2 (3C), 42,7, 71,5, 79,8, 108,9, 112,7, 117,8, 122,4, 125,6, 125,7, 126,9, 128,5 (2 C), 128,9 (2 C), 129,9, 130,8, 134,4, 135,3, 156,2 ppm. EMAR (ESI): *m/z* (%) = 436 (40) [(M+Na)⁺], 414 (34) [(M+H)⁺], 293 (12), 237 (100), 193

(12).

N-óxido de (Z)-N-benciliden-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(6-cloro-1H-indol-3-il)etanamina (Ye)

5 Se obtuvo el compuesto (Ye) (205 mg, 0,496 mmol) a partir de *N*-hidroxilamina indólica (Xe) (290 mg, 0,70 mmol) y MnO₂ (305 mg, 3,50 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 71%.

10 IR (puro): 3275, 2970, 1685, 1505, 1450, 1365, 1250, 1160, 1130, 905, 800, 750, 690 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,41 (s, 9H), 3,67-3,80 (m, 1H), 3,94-4,06 (m, 1H), 5,43-5,58 (m, 2H), 6,93-7,07 (m, 3H), 7,33-7,38 (m, 3H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,20-8,24 (m, 2H), 9,65 (s a, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 28,2 (3C), 42,6, 71,7, 79,8, 109,3, 111,6, 119,2, 120,5, 124,4, 124,9, 127,9, 128,5 (2 C), 128,9 (2 C), 129,9, 130,8, 135,4, 136,4, 156,3 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 436 (81) [(M+Na)⁺], 414 (33) [(M+H)⁺], 293 (16), 237 (100), 193 (14).

15 *N-óxido de (Z)-N-benciliden-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etanamina (Yf)*

20 Se obtuvo el compuesto (Yf) (210 mg, 0,529 mmol) a partir de *N*-hidroxilamina (Xf) (320 mg, 0,80 mmol) y MnO₂ (348 mg, 4,00 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 66%. IR (puro): 3465, 3295, 3060, 2970, 1685, 1505, 1455, 1370, 1240, 1175, 1150, 1130, 940, 785, 695, 670 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,98-4,07 (m, 1H), 5,22-5,29 (m, 1H), 5,52-5,57 (m, 1H), 6,88 (dt, *J* = 2,5 y 9,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 4,4 y 9,0 Hz, 1H), 7,34-7,42 (m, 5H), 8,22-8,25 (m, 2H), 8,86 (s a, 1H, NH). ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃-CD₃OD): δ = 27,9 (3C), 42,2, 71,4, 79,6, 103,0 (d, *J* = 23,1 Hz), 110,2 (d, *J* = 26,3 Hz), 112,1 (d, *J* = 9,6 Hz), 125,7, 128,2 (2 C), 128,9 (2 C), 129,6, 130,8, 132,4, 136,2, 156,7, 157,7 (d, *J* = 234,7 Hz). ¹⁹F-RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -123,3 (dt, *J* = 4,3 y 9,3 Hz, 1F) ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 420 (47) [(M+Na)⁺], 398 (28) [(M+H)⁺], 277 (15), 221 (100), 177 (15).

25 *N-óxido de (Z)-N-benciliden-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etanamina (Yg)*

30 Se obtuvo el compuesto (Yg) (200 mg, 0,504 mmol) a partir de *N*-hidroxilamina indólica (Xg) (280 mg, 0,70 mmol) y MnO₂ (305 mg, 3,50 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 72%.

35 IR (puro): 3370, 3160, 2985, 2910, 1685, 1530, 1455, 1320, 1270, 1135, 950, 835, 685, 675 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H), 3,80-3,88 (m, 1H), 3,98-4,07 (m, 1H), 5,22-5,29 (m, 1H), 5,56-5,60 (m, 1H), 6,87 (dt, *J* = 2,3 y 9,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 2,1 y 9,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 8,21-8,25 (m, 2H), 8,80 (s a, 1H, NH). ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃-CD₃OD): δ = 27,6 (3C), 42,0, 71,4, 79,3, 97,3 (d, *J* = 23,8 Hz), 108,0 (d, *J* = 25,0 Hz), 108,7, 118,7 (d, *J* = 8,7 Hz), 122,3, 124,2 (d, *J* = 3,4 Hz), 128,1 (2 C), 128,9 (2 C), 129,5, 130,6, 135,9 (d, *J* = 12,6 Hz), 136,4, 156,6, 159,5 (d, *J* = 237,2 Hz). ¹⁹F-RMN (282 MHz, CDCl₃): δ = -120,4 (m, 1F) ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 420 (100) [(M+Na)⁺], 398 (12) [(M+H)⁺], 331 (8), 277 (6), 221 (36), 177 (5).

40 *N-óxido de (Z)-N-benciliden-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(5-yodo-1H-indol-3-il)etanamina (Yh)*

45 Se obtuvo el compuesto (Yh) (240 mg, 0,475 mmol) a partir de *N*-hidroxilamina indólica (Xh) (355 mg, 0,70 mmol) y MnO₂ (305 mg, 3,50 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 68%.

50 IR (puro): 3275, 2970, 2930, 1695, 1505, 1450, 1365, 1250, 1160, 880, 795, 750, 690 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,42 (s, 9H), 3,71-3,81 (m, 1H), 3,94-4,05 (m, 1H), 5,29-5,40 (m, 1H), 5,48-5,55 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 1,4 y 8,6 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,21-8,25 (m, 2H), 9,50 (s a., 1H) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 28,3 (3C), 42,8, 71,3, 80,0, 83,7, 108,7, 113,6, 125,1, 127,1, 128,4, 128,6 (2 C), 128,9 (2 C), 130,0, 130,6, 130,8, 135,1, 135,3, 156,2 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 528 (100) [(M+Na)⁺], 506 (40) [(M+H)⁺], 439 (6), 329 (86).

N-óxido de (Z)-N-benciliden-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(6-yodo-1H-indol-3-il)etanamina (Yi)

55 Puede obtenerse el compuesto (Yi) a partir de *N*-hidroxilamina indólica (Xi) según el procedimiento descrito en esta patente.

N-óxido de (Z)-N-benciliden-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(4-bromo-1H-indol-3-il)etanamina (Yj)

N-óxido de (Z)-N-benciliden-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(7-bromo-1H-indol-3-il)etanamina (Yk)

60 *N-óxido de (Z)-N-benciliden-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-(2-bromo-1H-indol-3-il)etanamina (Yl)*

Pueden obtenerse los compuestos (Yj), (Yk) y (Yl) a partir de las *N*-hidroxilaminas indólicas (Xj), (Xk) y (Xl) respectivamente según el procedimiento descrito en esta patente.

65

Ejemplo 4. Síntesis de las N-hidroxiilaminas indólicas (Za-l)*Procedimiento general*

5 A una disolución con agitación de un equivalente de nitrona indólica (Ya-l) en metanol, se le añadieron tres equivalentes de clorhidrato de hidroxilamina. Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora a temperatura ambiente y entonces se concentró la disolución a vacío. Se le añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Entonces se extrajo la mezcla con dietil éter (3x10 ml) y se lavaron con salmuera las fases orgánicas recogidas, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó la mezcla en bruto resultante mediante cromatografía en columna utilizando EtOAc-pentano (10/90 - 99/1) proporcionando el producto puro correspondiente (Za-l).

2-(1H-Indol-3-il)-2-(hidroxiamino)etilcarbamato de terc-butilo (Za)

15 Se obtuvo el compuesto (Za) (265 mg, 0,91 mmol) a partir de nitrona indólica (Ya) (531 mg, 1,40 mmol) y NH₂OH.HCl (292 mg, 4,20 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 65%.

20 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,4-3,6 (m, 1H, H de CH₂), 3,6-3,8 (m, 1H, H de CH₂), 4,37 (t, J = 5,2 Hz, 1H, CHN), 5,04 (s a, 1H, NHBoc), 7,00 (s, 1H, H indol), 7,09 (t, J = 7,0 Hz, 1H, H indol), 7,15 (t, J = 7,0 Hz, 1H, H indol), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H indol), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H indol), 8,66 (s, 1H, NH indol) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 28,4 (C(CH₃)₃), 42,5 (CH₂N), 58,5 (CHN), 79,7 (C(CH₃)₃), 111,4 (CH indol), 112,5 (C indol), 118,9 (CH indol), 119,6 (CH indol), 122,2 (CH indol), 122,8 (CH indol), 126,2 (C indol), 136,0 (C indol), 157,0 (C = O) ppm. EMAR (DCI, NH₃+isobutano): m/z = 314 h(M+Na)⁺, 292 [(M+H)⁺], 279, 203. EMAR: (ESI) calc. para C₁₅H₂₂N₃O₃ [(M+H)⁺]: 292,1661. Hallado: 292,1661.

2-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(hidroxiamino)etilcarbamato de terc-butilo (Zb)

30 Se obtuvo el compuesto (Zb) (145 mg, 0,39 mmol) a partir de nitrona (Yb) (320 mg, 0,70 mmol) y NH₂OH.HCl (146 mg, 2,10 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 56%.

35 P.f.: 87°C. IR (KBr): 3419, 3307, 2977, 2936, 1692, 1516, 1456, 1366, 1254, 1172, 805 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9H, (CH₃)₃C), 3,35-3,65 (m, 2H, CH₂N), 4,25 (t, J = 5,4 Hz, 1H, CHN), 5,11 (s a, 1H, NHBoc), 6,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H, H indol), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H indol), 7,19 (dd, J = 1,7 y 8,7 Hz, 1H, H indol), 7,72 (s, 1H, H indol), 9,05 (s, 1H, NH indol) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 28,3 ((CH₃)₃C), 42,5 (CH₂N), 58,6 (CHN), 79,9 ((CH₃)₃C), 112,4 (C indol), 112,8 (C indol), 112,9 (CH indol), 121,7 (CH indol), 124,0 (CH indol), 124,9 (CH indol), 128,0 (C indol), 134,7 (C indol), 157,1 (C = O) ppm. EMAR (DCI, NH₃+isobutano): m/z = 370 y 372 [(M+H)⁺], 298 y 300, 281 y 283. EMAR (ESI) calc. para C₁₅H₂₀N₃O₃⁷⁹BrNa [(M+Na)⁺]: 392,0586. Hallado: 392,0591.

2-(6-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(hidroxiamino)etilcarbamato de terc-butilo (Zc)

40 Se obtuvo el compuesto (Zc) (170 mg, 0,46 mmol) a partir de nitrona (Yc) (366 mg, 0,80 mmol) y NH₂OH.HCl (167 mg, 2,40 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 57%.

45 P.f.: 80°C. IR (KBr): 3419, 3302, 2979, 2934, 1693, 1518, 1454, 1369, 1253, 911, 807, 736 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,35-3,55 (m, 1H, H de CH₂N), 3,55-3,75 (m, 1H, H de CH₂N), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 1H, CHN), 4,96 (s a, 1H, NHBoc), 7,06 (s, 1H, OH), 7,17 (dd, J = 1,4 y 8,6 Hz, 1H, H indol), 7,46 (s, 1H, H indol), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H, H indol), 8,66 (s a, 1H, NH indol) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 28,4 (C(CH₃)₃), 42,4 (CH₂N), 58,5 (CHN), 80,0 (C(CH₃)₃), 112,9 (C indol), 114,4 (CH indol), 115,7 (C indol), 120,3 (CH indol), 123,0 (CH indol), 123,4 (CH indol), 125,2 (C indol), 136,9 (C indol), 157,1 (C = O) ppm. EMAR (ESI): m/z = 370 y 372 [(M+H)⁺], 281 y 283. EMAR (ESI) calc. para C₁₅H₂₁N₃O₃⁷⁹Br [(M+H)⁺]: 370,0766. Hallado: 370,0768 y 372,0747.

2-(5-Cloro-1H-indol-3-il)-2-(hidroxiamino)etilcarbamato de terc-butilo (Zd)

55 Se obtuvo el compuesto (Zd) (80 mg, 0,246 mmol) a partir de nitrona indólica (Yd) (165 mg, 0,40 mmol) y NH₂OH.HCl (83 mg, 1,20 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 62%.

60 IR (puro): 3410, 3290, 2975, 2925, 1685, 1515, 1455, 1365, 1250, 1160, 895, 860, 795 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,56-3,70 (m, 1H), 4,29 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 5,03 (s a, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,84 (s a, 1H) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 28,3 (3C), 42,5, 58,7, 79,9, 112,4, 118,7, 122,5, 124,1, 125,3, 127,3, 134,5 (2 C), 157,1 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 348 (14) [(M+Na)⁺], 326 (16) [(M+H)⁺], 237 (100), 193 (12).

2-(6-Cloro-1H-indol-3-il)-2-(hidroxiamino)etilcarbamato de terc-butilo (Ze)

65 Se obtuvo el compuesto (Ze) (100 mg, 0,308 mmol) a partir de nitrona (Ye) (165 mg, 0,40 mmol) y NH₂OH.HCl

(83 mg, 1,20 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 77%.

IR (puro): 3415, 3280, 2975, 2925, 1685, 1510, 1455, 1365, 1250, 1160, 905, 800 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,43$ (s, 9H), 3,40-3,62 (m, 2H), 4,30 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 5,06 (s a, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,87 (s a, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 28,3$ (3C), 42,4, 58,5, 79,9, 111,3, 119,8, 120,3, 123,3, 124,8, 128,0, 136,4 (2 C), 157,1 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 348 (18) [(M+Na) $^+$], 326 (14) [(M + H) $^+$], 301 (12), 237 (100), 193 (11).

2-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-2-(hidroxiamino)etilcarbamato de terc-butilo (Zf)

Se obtuvo el compuesto (Zf) (80 mg, 0,259 mmol) a partir de nitrona indólica (Yf) (179 mg, 0,45 mmol) y $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (94 mg, 1,35 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 58%.

IR (puro): 3415, 3300, 2975, 2925, 1685, 1510, 1490, 1455, 1365, 1250, 1160, 935, 850, 795 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,42$ (s, 9H), 3,43-3,50 (m, 1H), 3,55-3,68 (m, 1H), 4,28 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,04 (s a, 1H), 6,88 (dt, $J = 2,4$ y 9,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,19 (dd, $J = 4,4$ y 8,8 Hz, 1H), 7,21-7,30 (m, 1H), 8,79 (s a, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 28,3$ (3C), 42,4, 58,7, 79,9, 104,1 (d, $J = 23,2$ Hz), 110,6 (d, $J = 26,5$ Hz), 112,0 (d, $J = 9,2$ Hz), 124,4, 126,6 (d, $J = 10,2$ Hz), 132,6 (2 C), 157,2, 157,8 (d, $J = 236,7$ Hz) ppm. $^{19}\text{F-RMN}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -124,1$ (m, 1F) ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 332 (49) [(M+Na) $^+$], 310 (7) [(M+H) $^+$], 239 (44), 221 (100).

2-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)-2-(hidroxiamino)etilcarbamato de terc-butilo (Zg)

Se obtuvo el compuesto (Zg) (50 mg, 0,162 mmol) a partir de nitrona indólica (Yg) (159 mg, 0,40 mmol) y $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (83 mg, 1,20 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 40%.

IR (puro): 3415, 3290, 2975, 2920, 1685, 1500, 1455, 1365, 1250, 1160, 1140, 950, 800 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,43$ (s, 9H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 4,34 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,02 (s a, 1H), 6,83 (dt, $J = 2,3$ y 9,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 2,3$ y 9,6 Hz, 1H), 7,03 (s, H), 7,49 (dd, $J = 5,3$ y 8,7 Hz, 1H), 8,74 (s a, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 28,4$ (3C), 42,4, 58,6, 79,9, 97,6 (d, $J = 26,2$ Hz), 108,4 (d, $J = 24,5$ Hz), 122,8, 122,9, 128,8 (d, $J = 12,2$ Hz), 136,0, 136,1, 158,4, 160,0 (d, $J = 238,5$ Hz) ppm. $^{19}\text{F-RMN}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -120,7$ (m, 1F) ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 332 (43) [(M+Na) $^+$], 310 (6) [(M+H) $^+$], 239 (100), 221 (75).

2-(5-Yodo-1H-indol-3-il)-2-(hidroxiamino)-etilcarbamato de terc-butilo (Zh)

Se obtuvo el compuesto (Zh) (125 mg, 0,30 mmol) a partir de nitrona (Yh) (202 mg, 0,40 mmol) y $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (83 mg, 1,20 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 75%.

IR (puro): 3410, 3280, 2975, 2925, 1685, 1510, 1455, 1365, 1250, 1160, 795, 750 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,44$ (s, 9H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,50-3,61 (m, 1H), 4,26 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,08 (s a, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 1,4$ y 8,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,96 (s a, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 28,3$ (3C), 42,5, 58,5, 79,9, 83,0, 112,1, 113,4, 123,5, 127,9, 128,8, 130,3, 135,1, 157,0 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 440 (18) [(M+Na) $^+$], 418 (56) [(M + H) $^+$], 376 (100).

2-(6-Yodo-1H-indol-3-il)-2-(hidroxiamino)-etilcarbamato de terc-butilo (Zi)

Puede obtenerse el compuesto (Zi) a partir de *N*-hidroxilamina indólica (Yi) según el procedimiento descrito en esta patente.

2-(4-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(hidroxiamino)etilcarbamato de terc-butilo (Zj)

Se obtuvo el compuesto (Zj) (75 mg, 0,202 mmol) a partir de nitrona (Yj) (137 mg, 0,30 mmol) y $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (63 mg, 0,90 mmol) como una espuma beis. Rendimiento: 68%.

IR (puro): 3415, 3275, 2975, 2925, 1685, 1510, 1365, 1335, 1250, 1160, 775, 735 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,43$ (s, 9H), 3,57-3,75 (m, 2H), 5,06-5,16 (m, 2H), 6,93 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 3H), 9,18 (s a, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3): $\delta = 28,3$ (3C), 42,2, 57,2, 79,8 (C), 110,9, 112,9, 113,3, 122,8, 124,2, 124,4, 124,5, 137,5, 157,4 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 384 (28) [(M+Na) $^+$], 372 (14) [(M+H) $^+$], 360 (11), 328 (100), 293 (23).

2-(7-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(hidroxiamino)etilcarbamato de terc-butilo (Zk)

2-(2-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(hidroxiamino)etilcarbamato de terc-butilo (Zl)

Pueden obtenerse los compuestos (Zk) y (Zl) a partir de las *N*-hidroxilaminas indólicas (Yk) e (Yl) respectivamente según el procedimiento descrito en esta patente.

Ejemplo 5. Síntesis de las aminas indólicas (1a-l)*5.1. Síntesis de las aminas indólicas (1a-d)*5 *2-Amino-2-(1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (1a)**Síntesis de la hidroxilamina primaria (Za)*

10 A una disolución con agitación de hidroxilamina primaria (Za) (70 mg (0,24 mmol) en 1 ml de metanol se le añadió 0,51 ml de una disolución acuosa al 15% de tricloruro de titanio (74 mg, 0,48 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se le añadió un gran exceso de una disolución acuosa al 20% de hidróxido de sodio saturada con cloruro de sodio. Se eliminó el metanol a vacío y se extrajo la mezcla en bruto tres veces con EtOAc. Se lavaron con agua y salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc). Se obtuvo el producto (1a) como un sólido blanco (64 mg, 0,23 mmol). Rendimiento: 97%.

Síntesis a partir de N-hidroxilamina indólica (Xa)

20 Para este procedimiento, véase: Xavier Guinchard, "thèse de l'Université Joseph Fourier, Grenoble 1", 2006.

25 A una disolución con agitación de N-hidroxilamina indólica (Xa) (2,0 g, 5,25 mmol) en 93 ml de metanol y 3,5 ml de ácido acético se le añadió 0,8 g de catalizador de Pearlman (Pd(OH)₂). Se sustituyó argón por hidrógeno. Entonces se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 40 h. Entonces se filtró a través de Celite. Se trató el filtrado resultante mediante una disolución acuosa 6 N de hidróxido de sodio. Entonces se evaporó el metanol a vacío. Se extrajo la fase acuosa resultante tres veces con EtOAc. Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Tras la eliminación del disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc). Se obtuvo el producto (Za) como un sólido blanco (1,31 g, 4,75 mmol). Rendimiento: 90%.

30 P.f.: 145-146°C. IR (puro): 3404, 3339, 3308, 3053, 2977, 2930, 1703, 1693, 1682, 1537, 1531, 1519, 1514, 1504, 1455, 1393, 1367, 1337, 1251, 1170 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,76 (s a, 2H, NH₂), 3,39 (ddd, J = 6,5, 7,0 y 13,0 Hz, 1H, 1H de CH₂N), 3,57 (ddd, J = 5,5, 6,5 y 13,0 Hz, 1H, 1H de CH₂N), 4,41 (dd, J = 5,5 y 7,0 Hz, 1H, CHN), 4,90 (s a, 1H, NHBoc), 7,12 (ddd, J = 1,0, 7,5 y 7,5 Hz, 1H, H indol), 7,13 (s, 1H, H indol), 7,20 (ddd, J = 1,0, 7,5 y 7,5 Hz, 1H, H indol), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H indol), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H indol), 8,30 (s a, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 28,4 (C(CH₃)₃), 47,5 (CH₂), 48,7 (CHN), 79,3 (C(CH₃)₃), 111,3 (CH indol), 118,6 (C indol), 119,3 (CH indol), 119,6 (CH indol), 121,0 (CH indol), 122,3 (CH indol), 125,9 (C indol), 136,6 (C indol), 156,2 (C = O) ppm. EMAR (DCI, NH₃+isobutano): m/z = 276 [(M+H)⁺]. Anal. calc. para C₁₅H₂₁N₃O₂: C, 65,43; H, 7,69; N, 15,26. Hallado: C, 65,22; H, 7,69; N, 15,19.

40 *2-Amino-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (1b)*

45 A una disolución con agitación de hidroxilamina primaria (Zb) (556 mg, 1,50 mmol) en 5 ml de metanol se le añadió 3,53 ml de una disolución acuosa al 15% de tricloruro de titanio (509 mg, 3,3 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se le añadió un gran exceso de una disolución acuosa al 20% de hidróxido de sodio saturada con cloruro de sodio. Se eliminó el metanol a vacío y se extrajo la mezcla en bruto tres veces con EtOAc. Se lavaron con agua y salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se evaporaron. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc). Se obtuvo el producto (Zb) como un sólido blanco (438 mg, 1,24 mmol). Rendimiento: 83%.

50 P.f.: 151°C. IR (película): 3423, 3296, 2977, 2925, 1692, 1508, 1456, 1363, 1280, 1250, 1164 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, MeOD): δ = 1,41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3,20-3,50 (m, 2H, CH₂N), 4,28 (dd, J = 5,9 y 7,3 Hz, 1H, CHN), 7,18 (dd, J = 1,8 y 8,6 Hz, 1H, H indol), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H indol), 7,26 (s, 1H, H indol), 7,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H, H indol) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, MeOD): δ = 28,7 (C(CH₃)₃), 48,9 (CH₂), 49,4 (CHN), 80,1 (C(CH₃)₃), 113,1 (C indol), 114,0 (CH indol), 117,6 (C indol), 122,3 (CH indol), 124,2 (CH indol), 125,3 (CH indol), 129,2 (C indol), 136,7 (C indol), 158,5 (C = O) ppm. EMAR (ESI): m/z = 354 y 356 [(M+H)⁺]. EMAR (ESI) calc. para C₁₅H₂₁N₃O₂ ⁷⁹Br: 354,0817. Hallado: 354,0837 [(M+H)⁺].

2-Amino-2-(6-bromo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (1c)

60 A una disolución con agitación de 280 mg (0,756 mmol) de hidroxilamina primaria (Zc) en 3 ml de metanol se le añadió 1,78 ml de una disolución acuosa al 15% de tricloruro de titanio (257 mg, 1,66 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se le añadió un gran exceso de una disolución acuosa al 20% de hidróxido de sodio saturada con cloruro de sodio. Se eliminó el metanol a vacío y se extrajo la mezcla en bruto tres veces mediante EtOAc. Se lavaron con agua y salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se evaporaron. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc) proporcionando el producto (1c) como un sólido blanco (248 mg, 0,70 mmol). Rendimiento: 92%.

P.f.: 80°C. IR (puro): 3287, 2977, 2931, 1692, 1505, 1458, 1364, 1171, 803 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOD): δ = 1,42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,20-3,30 (m, 1H, CH de CH_2), 3,42-3,50 (m, 1H, H de CH_2), 4,31 (dd, J = 5,5 y 7,9 Hz, 1H, CHN), 7,13 (dd, J = 1,8 y 8,5 Hz, 1H, H indol), 7,24 (s, 1H, H indol), 7,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H, H indol), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H, H indol) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, MeOD): δ = 28,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 48,8 (CH_2), 49,6 (CHN), 80,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 115,2 (CH indol), 114,0 (C indol), 118,0 (C indol), 121,1 (CH indol), 123,0 (CH indol), 123,6 (CH indol), 126,4 (C indol), 139,0 (C indol), 158,5 (C = O) ppm. EMAR (ESI): m/z = 354 y 356 [(M+H) $^+$]. EMAR (ESI) calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ ^{79}Br : 354,0817. Hallado: 354,0812 [(M+H) $^+$].

2-Amino-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (1d)

A una disolución con agitación de *N*-hidroxilamina indólica (Zd) (326 mg, 1,0 mmol) en 5 ml de metanol se le añadió 1,7 ml de una disolución acuosa al 15% de tricloruro de titanio (339 mg, 2,2 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se le añadió un gran exceso de una disolución acuosa al 20% de hidróxido de sodio saturada con NaCl. Entonces se eliminó el metanol a vacío y se extrajo la mezcla en bruto con EtOAc (3x20 ml). Se lavaron con H_2O y salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se obtuvo la amina pura (1c) como un sólido blanco (288 mg, 0,932 mmol). Rendimiento: 93%.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,41 (s, 9H), 3,39-3,45 (m, 2H), 4,30-4,34 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,66 (s, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, CD_3OD): δ = 28,8 (3C), 48,7, 49,3, 80,2, 113,6, 117,2, 119,2, 122,8, 124,5, 125,7, 128,6, 136,5, 156,5 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 310 (13) [(M+H) $^+$], 237 (100) [(M - $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$ +H) $^+$].

5.2. Síntesis de las aminas (1e-l)

Pueden prepararse estos compuestos según el método descrito en esta patente.

- 2-Amino-2-(6-cloro-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (1e)
- 2-Amino-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (1f)
- 2-Amino-2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (1g)
- 2-Amino-2-(5-yodo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (1h)
- 2-Amino-2-(6-yodo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (1i)
- 2-Amino-2-(4-bromo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (1j)
- 2-Amino-2-(7-bromo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (1k)
- 2-Amino-2-(2-bromo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (1l)

Ejemplo 6. Síntesis de las α -ceto-amidas 2-4

Se prepararon los compuestos 2-4 a partir de los correspondientes cloruros de 2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (8a-c) y aminas primarias indólicas (1a) y (1b) según el procedimiento descrito en la bibliografía: X. Guinchard, Y. Vallée, J.-N. Denis, "Total syntheses of brominated marine sponge alkaloids", *Org. Lett.* 2007, 9, 3761-3764.

(2-(2-(1H-Indol-3-il)-2-oxoacetamido)-2-(1H-indol-3-il)etil)carbamato de terc-butilo 2

A una disolución enfriada de amina (1a) (200 mg, 0,73 mmol) a 0°C en THF se le añadió Et_3N (73 mg, 0,73 mmol) y entonces el cloruro de ácido (8a) (150 mg, 0,73 mmol). Se agitó la reacción a 0°C durante dos horas y entonces se le añadió H_2O . Se extrajo la mezcla resultante dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 anhidro. Tras la eliminación de los disolventes, se obtuvo la amida 2 como un sólido amarillo (317 mg, 0,71 mmol). Rendimiento: 97%.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ = 1,39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,65-3,85 (m, 2H, CH_2), 5,60 (m, 1H, CHN), 6,28 (s a, 1H, NHBoc), 7,05 (dt, J = 1,0 y 6,9 Hz, 1H, H indol), 7,12 (dt, J = 1,3 y 7,0 Hz, 1H, H indol), 7,20-7,30 (m, 2H, H indol), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H indol), 7,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H, H indol), 7,52-7,60 (m, 1H, H indol), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H indol), 8,15-8,28 (m, 1H, NH), 8,30-8,40 (m, 1H, H indol), 9,05-9,1 (m, 1H, H indol), 10,20 (s a, 1H, NH) 11,22 (s a, 1H, NH). $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 28,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 45,0 (CH_2), 45,9 (CHN), 77,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 111,5 (CH indol), 112,2 (C indol), 112,5 (CH indol), 113,7 (C indol), 118,6 (C indol), 121,1 (CH indol), 121,2 (CH indol), 122,5 (CH indol), 122,7 (CH indol), 123,4 (CH indol), 126,2 (C indol), 136,1 (C indol), 136,2 (C indol), 138,3 (CH indol), 156,0 (C indol), 162,9 (C = O), 163,0 (C = O), 182,1 (C = O) ppm. EMAR (ESI): m/z = 469 [(M+Na) $^+$], 485 [(M+K) $^+$], 915 [(2M+Na) $^+$]. EMAR (ESI) calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{K}$ [(M+K) $^+$]: 485,1591. Hallado: 485,1586.

(2-(2-(6-Bromo-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamido)-2-(1H-indol-3-il)etil)carbamato de terc-butilo 3

En un matraz seco bajo argón, se disolvieron la amina primaria indólica (1a) (80 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (47 mg, 0,465 mmol) en 3 ml de diclorometano seco y 0,1 ml de THF seco. Tras enfriar esta disolución hasta 0°C, se le añadió el cloruro de ácido (8c) (100 mg, 0,349 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C durante 20 minutos. Entonces se

extinguió la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ saturado y agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 7/3) proporcionando el producto deseado 3 (120 mg, 0,23 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 79 %.

P.f.: 145°C. IR (ATR): 3310, 2976, 1682, 1621, 1495, 1437, 1410, 1244, 1158 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,36 (s, 9H, CH₃), 3,48-3,57 (m, 2H, CH₂), 5,42-5,49 (m, 1H, CH), 6,98-7,11 (m, 3H, CH y NH), 7,34-7,41 (m, 3H, CH), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H, CH), 7,74 (s, 1H, CH), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H, CH), 8,77-8,80 (m, 2H, CH y NH), 10,98 (s a, 1H, NH), 12,30 (s a, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, DMSO-d₆): δ = 28,0 (CH₃), 43,9 (CH₂), 45,9 (CH), 77,7 (C), 111,4 (CH), 112,12 (C), 113,6 (C), 115,2 (CH), 115,8 (C), 118,52 (CH), 118,54 (CH), 121,1 (CH), 122,7 (CH), 122,8 (CH), 125,2 (C), 125,3 (CH), 126,1 (CH), 136,1 (C), 137,1 (C), 139,1 (CH), 155,9 (C), 162,6 (C), 182,2 (C) ppm.

(2-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamido) etil)carbamato de terc-butilo 4

En un matraz seco bajo argón, se disolvieron la amina primaria indólica (1a) (170 mg, 0,48 mmol) y trietilamina (77 mg, 0,768 mmol) en 5 ml de diclorometano seco y 1 ml de THF seco. Tras enfriar esta disolución hasta 0°C, se le añadió el cloruro de ácido (8b) (165 mg, 0,576 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C durante una hora. Entonces se extinguió la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ saturado y agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 7/3) proporcionando el producto deseado 4 (180 mg, 0,30 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 62 %.

P.f.: 207°C. IR (ATR): 3480, 3332, 3175, 1672, 1615, 1494, 1425, 1286, 1226, 1149 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,34 (s, 9H, CH₃), 3,45-3,52 (m, 2H, CH₂), 5,34-5,40 (m, 1H, CH), 6,98 (t, J = 5,6 Hz, 1H, NH), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H, CH), 7,38-7,42 (m, 2H, CH), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,84 (s, 1H, CH), 8,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H, CH), 8,74 (s, 1H, CH), 8,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H, NH), 11,19 (s a, 1H, NH), 12,39 (s a, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 28,1 (CH₃), 43,8 (CH₂), 45,6 (CH), 77,7 (C), 111,23 (C), 111,6 (C), 113,4 (CH), 113,6 (C), 114,6 (CH), 115,2 (C), 120,9 (CH), 123,2 (CH), 123,5 (CH), 124,5 (CH), 125,9 (CH), 127,9 (C), 128,0 (C), 134,7 (C), 135,0 (C), 139,2 (CH), 155,8 (C), 162,7 (C), 182. (C) ppm.

Ejemplo 7. Síntesis del compuesto 5

N-óxido de (Z)-N-etiliden-1-fenilmetanamina (ba)

Se describió la síntesis de este compuesto en la bibliografía. Véanse: J.-N. Denis, H. Mauger, Y. Vallée Tetrahedron Lett. 1997, 38, 8515-8518; H. Chalaye-Mauger, J.-N. Denis, M.-T. Averbuch-Pouchot, Y. Vallée Tetrahedron 2000, 56, 791-804. Se preparó según el procedimiento descrito en estas referencias.

En un matraz seco, se disolvió acetaldehído recién destilado (1,39 g, 31,5 mmol) en diclorometano seco (50 ml). A esta disolución, se le añadieron *N*-bencilhidroxilamina (3,70 g, 30 mmol) y exceso de MgSO₄ anhidro (15 g). Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente bajo argón. Entonces se filtró la disolución a través de una capa corta de Celite para eliminar el MgSO₄ y se concentró a vacío. Se obtuvo el producto deseado (ba) sin ninguna purificación adicional como un sólido blanco. Rendimiento: 100%.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,82 (d, J = 5,7 Hz, 3H, CH₃), 4,87 (s, 2H, CH₂), 7,21 (q, J = 5,7 Hz, 1H, CH), 7,29-7,43 (m, 5H, CH) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,2 (CH₃), 67,7 (CH₂), 127,8 (CH), 128,2 (CH), 128,8 (CH), 133,0 (CH), 134,5 (C) ppm. EMAR (ESI): m/z = 150 [(M+H)⁺].

N-Bencil-N-(1-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil)hidroxilamina (cb)

Se describió la síntesis de este compuesto en la bibliografía. Véanse: J.-N. Denis, H. Mauger, Y. Vallée Tetrahedron Lett. 1997, 38, 8515-8518; H. Chalaye-Mauger, J.-N. Denis, M.-T. Averbuch-Pouchot, Y. Vallée Tetrahedron 2000, 56, 791-804. Se preparó según el procedimiento descrito en estas referencias.

En un matraz seco enfriado a 0°C bajo argón, se añadió lentamente cloruro de acetilo recién destilado (2,85 ml, 40 mmol) a metanol seco (40 ml). Se agitó esta disolución durante 10 minutos a 0°C con el fin de obtener una disolución de HCl en metanol. En otro matraz seco, se disolvieron 5-bromoindol (ab) (3,92 g, 20 mmol) y nitrona (ba) (3,07 g, 20,6 mmol) en metanol seco (50 ml) y se añadió lentamente esta disolución (a lo largo de 5 minutos) a la anterior. Se mantuvo la temperatura a aproximadamente 0°C. Se agitó la reacción durante 2 h 30 min a 0°C y durante 45 minutos a temperatura ambiente antes de extinguirla con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Entonces se eliminó el metanol mediante evaporación a presión reducida. Se extrajo el material bruto tres veces con diclorometano, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. Tras purificación mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt/pentano, 2/8 luego 1/1), se obtuvo el producto deseado (cb) como un sólido blanco. Rendimiento: 59%.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH₃), 3,47-3,64 (m, 2H, CH₂), 4,11-4,16 (m, 1H, CH), 7,15-7,33 (m, 8H, CH), 7,67 (s, 1H, OH), 7,95 (s, 1H, CH), 11,11 (s a, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, DMSO-d₆): δ = 18,0 (CH₃), 59,1 (CH), 59,6 (CH₂), 110,8 (C), 113,2 (CH), 122,4 (CH), 123,2 (CH), 124,7 (CH), 126,2 (CH), 127,6 (CH), 128,3 (C), 128,7 (CH), 135,0 (C), 139,7 (C) ppm. LMRS (ESI): m/z = 343 y 345 [(M-H)].

N-óxido de (Z)-N-benciliden-1-(5-bromo-1H-indol-3-il)etanamina (eb)

Se describe la síntesis de este compuesto en el siguiente artículo: O. N. Burchak, E. Le Pihive, L. Maigre, X. Guinchart, P. Bouhours, C. Jolival, D. Schneider, M. Maurin, C. Giglione, T. Meinel, J.-M. Paris, J.-N. Denis, "Synthesis and evaluation of 1-(1H-indol-3-yl)ethanamine derivatives as new antibacterial agents", Bioorg. Med. Chem. 2011, 19, 3204-3215. Su estructura estaba protegida por la siguiente patente: J.-N. Denis, X. Guinchart, N. Moreau, L. Neuville, Y. Vallée. "Synthesis of new indol derivatives, their preparation processes, and their antibacterial uses", documento WO 2008110690 A2 20080918 CAN 149:356082. Se preparó según el procedimiento general utilizado para la síntesis de las nitronas indólicas (Y).

Se disolvió el compuesto (cb) (3,54g, 10,27 mmol) en tolueno caliente (90 ml). Tras su disolución completa, se le añadió MnO₂ (4,47 g, 51,37 mmol). Se mantuvo la disolución a reflujo durante 10 minutos y se filtró a través de una capa corta de Celite. Se lavó cuidadosamente el Celite con acetato de etilo. Entonces, se concentró la disolución de color marrón transparente proporcionando un aceite de color marrón espeso. Se purificó este material bruto mediante cromatografía ultrarrápida con sílice pretratada con el 2,5% de trietilamina (Et₂O puro, luego Et₂O con el 1% y el 2% de metanol) y se obtuvo el producto deseado (eb) como un sólido amarillento. Rendimiento: 47%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,80 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃), 5,66 (q, J = 6,8 Hz, 1H, CH), 7,19 (dd, J = 2,0 y 8,8 Hz, 1H, CH), 7,34-7,42 (m, 4H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H, CH), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H, CH), 8,15 (s, 1H, CH), 8,22 (dd, J = 2,4 y 8,0 Hz, J = 2,4 Hz, 2H, CH), 11,39 (s a, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 19,8 (CH₃), 68,1 (CH), 112,6 (C), 113,8 (C), 114,6 (CH), 115,1 (CH), 122,2 (CH), 124,3 (CH), 124,7 (CH), 127,4 (CH), 128,7 (C), 128,8 (CH), 129,2 (CH), 130,5 (CH), 131,9 (CH), 132,1 (C), 135,8 (C) ppm. EMAR (ESI): m/z = 341 y 343 [(M-H)].

N-(1-(5-Bromo-1H-indol-3-il)etil)hidroxilamina (fb)

Se describe la síntesis de este compuesto en el siguiente artículo: O. N. Burchak, E. Le Pihive, L. Maigre, X. Guinchart, P. Bouhours, C. Jolival, D. Schneider, M. Maurin, C. Giglione, T. Meinel, J.-M. Paris, J.-N. Denis, "Synthesis and evaluation of 1-(1H-indol-3-yl)ethanamine derivatives as new antibacterial agents", Bioorg. Med. Chem. 2011, 19, 3204-3215. Se preparó según el procedimiento general utilizado para la síntesis de las N-hidroxilaminas indólicas (Z).

Bajo argón, se agitó el compuesto (eb) (1,57 g, 4,57 mmol) durante 3 horas a temperatura ambiente con clorhidrato de hidroxilamina (1,59 g, 22,88 mmol) en metanol (15 ml). Entonces se concentró la disolución, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Tras secar sobre MgSO₄ anhidro, se evaporó la fase orgánica. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt/pentano, desde 1/1 hasta EtOAc puro) proporcionando el producto deseado (fb) como un sólido blanco. Rendimiento: 70%.

IR (puro): 3405, 3120, 2805, 1455, 1435, 1375, 1330, 1245, 1225, 1085, 885, 865, 795 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CH₃), 4,20 (q, J = 6,4 Hz, 1H, CH), 5,51 (s a, 1H, OH), 7,15 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H, CH), 7,18 (s, 1H, NH), 7,26 (s, 1H, CH), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H, CH), 11,05 (s a, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 19,2 (CH₃), 53,7 (CH), 110,7 (C), 113,2 (CH), 116,6 (C), 121,6 (CH), 123,1 (CH), 124,1 (CH), 128,2 (C), 134,9 (C) ppm. EMAR (ESI): m/z = 253 y 255 [(M-H)].

1-(5-Bromo-1H-indol-3-il)etanamina (gb)

En un matraz, se disolvió la hidroxilamina (fb) (780 mg, 3,06 mmol) en metanol (10 ml). Se le añadió gota a gota una disolución acuosa al 20% en peso de TiCl₃ (4,3 ml, 6,73 mmol) a temperatura ambiente. Cuando se le añadió la disolución oscura de TiCl₃, la mezcla se volvió de color negro pero perdió rápidamente este color oscuro para volverse transparente (debido a la rápida reacción entre TiCl₃ y la hidroxilamina). Tras agitar durante 30 minutos, se vertió la mezcla en una disolución acuosa al 20% en peso de NaOH saturada con NaCl. Se extrajo la disolución resultante tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron. Se obtuvo el producto deseado (gb) sin ninguna purificación adicional como un sólido marrón. Rendimiento: 92%.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CH₃), 2,16 (s a, 2H, NH₂), 4,25 (q, J = 6,8 Hz, 1H, CH), 7,15 (dd, J = 1,6 y 8,6 Hz, 1H, CH), 7,23 (s, 1H, CH), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H, CH), 7,84 (s, 1H, CH), 11,00 (s a, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 25,0 (CH₃), 43,4 (CH), 110,6 (C), 113,2 (CH), 119,2 (C), 121,4 (CH), 122,6 (CH), 123,1 (CH), 127,5 (C), 135,1 (C) ppm. EMAR (ESI): m/z = 237 y 239 [(M-H)].

2-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-N-(1-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil)-2-oxoacetamida 5

En un matraz seco bajo argón, se disolvieron la amina (gb) (100 mg, 0,42 mmol) y trietilamina (67 mg, 0,67 mmol) en 3 ml de diclorometano seco. Tras enfriar esta disolución hasta 0°C, se le añadió el cloruro de ácido (8b) (143 mg, 0,502 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Entonces se extinguió la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ saturado y agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/ pentano, 1/1) proporcionando el producto deseado 5 (130 mg, 0,266 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 63 %.

P.f.: 141°C. IR (ATR): 3270, 2975, 1665, 1614, 1494, 1418, 1229, 1124 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,62 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CH₃), 5,34-5,44 (m, 1H, CH), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,32-7,41 (m, 3H, CH), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,86 (s, 1H, CH), 8,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H, CH), 8,74 (s, 1H, CH), 8,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H, NH), 11,15 (s a, 1H, NH), 12,41 (s a, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, DMSO-d₆): δ = 20,3 (CH₃), 40,6 (CH), 111,18 (C), 111,7 (C), 113,4 (CH), 114,6 (CH), 115,2 (C), 116,9 (C), 121,1 (CH), 123,2 (CH), 123,5 (CH), 124,1 (CH), 126,0 (CH), 127,5 (C), 127,8 (C), 134,97 (C), 135,03 (C), 139,1 (CH), 162,5 (C), 182,6 (C) ppm.

Ejemplo 8. Síntesis alternativa de la amina indólica (gb)*1-(5-Bromo-1H-indol-3-il)etanona (jb)*

Se añadió una disolución 1,0 M de SnCl₄ (10 ml, 10,0 mmol) a una disolución con agitación de 5-bromoindol (ab) (980 mg, 5,0 mmol) y cloruro de acetilo (0,714 ml, 785 mg, 10,0 mmol) en 20 ml de tolueno seco a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas, y entonces se le añadió 50 ml de agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3x20 ml) y se lavaron con salmuera, agua, las fases orgánicas recogidas, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna utilizando EtOAc-pentano (desde 5/95 hasta 80/20) proporcionó acetilindol puro (jb) (1,0 g, 4,2 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 84%.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,44 (s, 3H), 7,33 (dd, J = 2,0 y 8,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,4 y 8,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 0,4 y 2,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, DMSO-d₆): δ = 27,1, 114,2, 114,5, 116,2, 123,4, 125,3, 127,0, 135,4, 135,5, 192,8 ppm.

Oxima de 1-(5-bromo-1H-indol-3-il)etanona (kb)

Se añadió NH₂OH.HCl (834 mg, 12,0 mmol) a una disolución con agitación de 3-acetil-5-bromoindol (jb) (952 mg, 4,0 mmol) y piridina (0,967 ml, 948 mg, 12,0 mmol) en 20 ml de etanol. Se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas y entonces se evaporó el etanol. Se le añadió agua (50 ml) y entonces se extrajo la mezcla con EtOAc (3x30 ml). Se lavaron con salmuera, agua, las fases orgánicas recogidas, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se obtuvo la oxima pura (kb) (1,0 g, 3,95 mmol) como un aceite incoloro. Rendimiento: 99%.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ = 2,22 (s, 3H), 7,18-7,28 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H) ppm.

1-(5-Bromo-1H-indol-3-il)etanamina (gb)

A una disolución con agitación y desoxigenada cuidadosamente de oxima indólica (kb) (633 mg, 2,5 mmol) y H₂O (720 mg, 40,0 mmol, 16 equiv.) en 10 ml de THF, se le añadió una disolución 0,1 M de SmI₂ (110 ml, 11,0 mmol, 4,4 equiv.) en THF a temperatura ambiente bajo argón. Tras 10 minutos, se le añadieron una disolución saturada de Na₂S₂O₃ (20 ml) y NaHCO₃ (20 ml), luego EtOAc (50 ml). Tras extracción, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró. Se obtuvo la amina pura (gb) (560 mg, 2,34 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 94%.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,50 (s a, 2H), 4,26 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,9-7,02 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 9,00 (s a, 1H) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 24,3, 43,6, 112,3, 112,8, 121,2, 121,4, 121,5, 124,6, 127,5, 135,1 ppm.

Ejemplo 9. Ejemplos comparativos*(2-Benzamido-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil)carbamato de t-butilo 12*

En un matraz seco bajo argón, se disolvieron el éster terc-butílico del ácido [2-amino-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil]carbámico (1b) (60 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (0,028 ml, 0,20 mmol) en 2 ml de diclorometano seco. Tras enfriar esta disolución hasta 0°C, se le añadió gota a gota cloruro de benzoílo (0,020 ml, 0,17 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C durante 15 minutos. Entonces se extinguió la reacción con agua y se diluyó con acetato de etilo. Se

lavó la fase orgánica con una disolución acuosa 1 M de HCl y agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 1/1 luego 7/3). Tras recristalización en una mezcla de acetato de etilo y pentano, se obtuvo el producto deseado 12 (45 mg, 0,098 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 58 %.

5 P.f.: 187°C. IR (ATR): 3375, 3310, 1661, 1629, 1519, 1276, 1163 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,33 (s, 9H, CH₃), 3,44-3,52 (m, 2H, CH₂), 5,42-5,49 (m, 1H, CH), 7,00 (t, J = 5,8 Hz, 1H, NH), 7,17 (d, J = 6,4 Hz, 1H, CH), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H, CH), 7,38 (s, 1H, CH), 7,44 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH), 7,51 (t, J = 7,2 Hz, 1H, CH), 7,82-7,88 (m, 3H, CH y NH), 8,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H, CH), 11,14 (s a, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 28,1 (CH₃), 44,1 (CH₂), 46,2 (CH), 77,6 (C), 111,1 (C), 113,3 (CH), 114,5 (C), 121,0 (CH), 123,4 (CH), 124,2 (CH), 127,3 (CH), 128,0 (CH), 130,9 (CH), 134,61 (C), 134,65 (C), 134,71 (C), 155,8 (C), 165,8 (C) ppm. EMAR (ESI): m/z = 480 y 482 [(M+Na)⁺].

15 *(2-(4-Bromo)benzamido-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil)carbamato de terc-butilo 12a*

En un matraz seco bajo argón, se disolvió ácido 4-bromofenilacético (860 mg, 4 mmol) en diclorometano seco (30 ml) y unas cuantas gotas de DMF seco. Se enfrió la disolución viscosa hasta 0°C y se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo recién destilado (0,412 ml, 4,8 mmol). Entonces se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y se evaporó directamente a presión reducida. Se obtuvo el cloruro de ácido deseado y se disolvió en 4 ml de diclorometano para preparar una disolución 1 M.

20 En un matraz seco bajo argón, se disolvieron el éster terc-butílico del ácido [2-amino-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil]carbámico (1b) (60 mg, 0,17 mmol) y trietilamina (0,033 ml, 0,24 mmol) en 1 ml de diclorometano seco. Tras enfriar esta disolución hasta 0°C, se le añadió gota a gota la disolución 1 M de cloruro de 2-(4-bromofenil)acetilo obtenida previamente (0,204 ml, 0,204 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C durante una hora. Entonces se extinguió la reacción con agua y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa 1 M de HCl y agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 1/1 luego 8/2). Tras recristalización en una mezcla de acetato de etilo y pentano, se obtuvo el producto deseado 12a (50 mg, 0,09 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 54 %.

25 P.f.: 131°C. IR (ATR): 3425, 3338, 1678, 1634, 1533, 1488, 1458, 1276, 1169 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,34 (s, 9H, CH₃), 3,29-3,43 (m, 2H, CH₂), 3,41 (s, 2H, CH₂), 5,17-5,23 (m, 1H, CH), 6,82 (t, J = 6,0 Hz, 1H, NH), 7,17 (dd, J = 1,6 y 8,4 Hz, 1H, CH), 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H, CH), 7,29-7,31 (m, 2H, CH), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H, CH), 7,66 (s, 1H, CH), 8,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H, NH), 11,13 (s a, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 29,1 (CH₃), 42,6 (CH₂), 45,1 (CH₂), 46,3 (CH), 78,6 (C), 112,1 (C), 114,3 (CH), 115,2 (C), 120,4 (C), 122,0 (CH), 124,5 (CH), 124,8 (CH), 128,9 (C), 131,9 (CH), 132,1 (CH), 135,8 (C), 136,8 (C), 156,6 (C), 170,0 (C) ppm. EMAR (ESI): m/z = 572, 574 y 576 y [(M+Na)⁺].

30 *(2-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)etil)carbamato de terc-butilo 13*

35 En un matraz seco bajo argón, se disolvieron el éster terc-butílico del ácido [2-amino-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil]carbámico (1b) (80 mg, 0,226 mmol) y trietilamina (0,063 ml, 0,452 mmol) en 2 ml de diclorometano seco. Tras enfriar esta disolución hasta 0°C, se le añadió anhídrido trifluoroacético (0,035 ml, 0,248 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C durante 15 minutos. Entonces se extinguió la reacción con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se diluyó con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ saturado, HCl acuoso 1 M y agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 3/7) proporcionando el producto deseado 13 (70 mg, 0,156 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 69 %. IR (ATR): 3441, 3323, 1676, 1533, 1457, 1275, 1162 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,36 (s, 9H, CH₃), 3,43-3,48 (m, 2H, CH₂), 5,25-5,32 (m, 1H, CH), 7,03 (t, J = 5,7 Hz, 1H, NH), 7,20 (dd, J = 2,0 y 8,7 Hz, 1H, CH), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 1H, CH), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H, CH), 7,72 (s, 1H, CH), 9,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H, NH), 11,24 (s a, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, DMSO-d₆): δ = 28,0 (CH₃), 43,4 (CH₂), 46,6 (CH), 77,8 (C), 111,4 (C), 112,3 (C), 133,5 (CH), 120,6 (CH), 123,7 (CH), 127,7 (CH), 155,9 (CF₃, JC-F = 288,8 Hz), 127,7 (C), 134,7 (C), 155,6 (C, JC-F = 15,8 Hz), 156,0 (C) ppm. EMAR (ESI): m/z = 472 y 474 [(M+Na)⁺].

40 *(2-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(nicotinamido)etil)carbamato de terc-butilo 14*

45 En un matraz seco bajo argón, se disolvió ácido nicotínico (492 mg, 4 mmol) en diclorometano seco (30 ml) y unas cuantas gotas de DMF seco. Se enfrió la disolución viscosa hasta 0°C y se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo recién destilado (0,412 ml, 4,8 mmol). Entonces se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y se evaporó directamente a presión reducida. Se lavó el sólido con pentano y se secó a vacío. Se obtuvo el clorhidrato de cloruro de nicotinoilo como un sólido blanco y se usó directamente.

50 En un matraz seco bajo argón, se disolvieron el éster terc-butílico del ácido [2-amino-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil]carbámico (1b) (80 mg, 0,226 mmol) y trietilamina (0,094 ml, 0,68 mmol) en 2 ml de diclorometano seco. Tras enfriar esta disolución hasta 0°C, se le añadió el clorhidrato de cloruro de nicotinoilo obtenido previamente (48 mg,

0,271 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Entonces se extinguió la reacción con agua y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa 1 M de HCl y agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, desde 1/1 hasta EtOAc). Tras recristalización en una mezcla de acetato de etilo y pentano, se obtuvo el producto deseado 14 (60 mg, 0,131 mmol) como un sólido blanco. Rendimiento: 58 %.

P.f.: 195°C. IR (ATR): 3325, 3209, 2972, 1682, 1634, 1544, 1272, 1167 cm⁻¹. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (s, 9H, CH₃), 3,46-3,50 (m, 2H, CH₂), 5,43-5,49 (m, 1H, CH), 7,03 (t, J = 6,0 Hz, 1H, NH), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,40 (s, 1H, CH), 7,49 (dd, J = 4,8 y 8,0 Hz, 1H, CH), 7,83 (s, 1H, CH), 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H, CH), 8,68 (d, J = 3,6 Hz, 1H, CH), 8,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H, NH), 9,02 (s, 1H, CH), 11,16 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 29,1 (CH₃), 45,1 (CH₂), 47,3 (CH₃), 78,6 (C), 112,2 (C), 114,4 (CH), 115,1 (C), 121,9 (CH), 124,2 (CH), 124,4 (CH), 125,3 (CH), 129,0 (C), 131,1 (C), 135,7 (C), 136,0 (CH), 149,5 (CH), 152,6 (CH), 156,8 (C), 165,4 (C) ppm. EMAR (ESI): m/z = 459 y 461 [(M+H)⁺].

Ejemplo 10. Síntesis de las ceto-amidas cíclicas 6a-f

10.1. Síntesis de las N-hidroxilaminas 10a-c

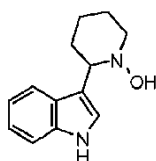
Procedimiento general

A una suspensión con agitación de metiltrióxo-renio (MTO) (6 mg, 0,025 mmol) y peróxido de hidrógeno y urea (UHP) (4,7 g, 50,0 mmol) en diclorometano (100 ml), se le añadió 1 ml de MeOH a temperatura ambiente. En el plazo de 15 min apareció el color amarillo, se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se le añadió amina cíclica (piperidina, morfolina o (NBoc)piperazina) (5,0 mmol) en una porción, desapareció el color amarillo. Se retiró el baño de hielo y se le añadió otra porción de MTO (6 mg, 0,025 mmol) a temperatura ambiente. El color de la mezcla de reacción se volvió amarillo pálido. Tras 5 minutos de agitación, se retiró por filtración el exceso de UHP. Se evaporaron el diclorometano y MeOH a presión reducida. Se diluyó el residuo con diclorometano (100 ml), se retiró por filtración una sustancia sólida y se lavó el filtrado con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida hasta 50 ml. Se utilizó la disolución de nitrona 9a-c para la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Se preparó una disolución fría de ácido clorhídrico mediante reacción de cloruro de acetilo recién destilado (0,714 ml, 785 mg, 10,0 mmol) con 5 ml de metanol seco. Se agitó esta disolución a 0°C durante 15 min y se le añadió a una disolución de tanto nitrona 9a-c (5,0 mmol) como indol (aa o ab) (5,0 mmol) en 15 ml de metanol seco y 50 ml de diclorometano seco. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas hasta que se completó. Entonces se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla con diclorometano (3x20 ml) y se lavaron con salmuera las fases orgánicas recogidas, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío.

La cromatografía en columna utilizando EtOAc-pentano (10/90 - 80/20) proporcionó las N-hidroxilaminas puras 10a-f como sólidos blancos.

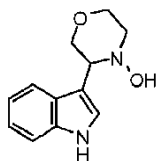
2-(1H-Indol-3-il)piperidin-1-ol 10a



Se obtuvo el compuesto 10a (840 mg, 3,89 mmol) a partir de piperidina (425 mg, 5,0 mmol) e indol (aa) (585 mg, 5,0 mmol). Rendimiento: 78%.

IR (puro): 3300, 2925, 2855, 2830, 1445, 1335, 1315, 1225, 1095, 1065, 1035, 1010, 870, 775, 730 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,31-1,68 (m, 1H), 1,72-1,81 (m, 3H), 1,86-1,92 (m, 2H), 2,61 (dt, J = 3,8 y 10,9 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 6,5 y 8,2 Hz, 1H), 5,59 (s a, 1H), 6,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 1,2, 7,1 y 7,8 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 1,2, 7,1 y 8,1 Hz, 1H), 7,30 (dt, J = 1,2 y 8,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (s a, 1H) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 24,3, 25,9, 33,9, 59,1, 65,9, 111,1, 117,9, 119,3, 120,0, 121,9, 122,1, 126,8, 136,2 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 217 (100) [(M+H)⁺].

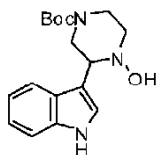
3-(1H-Indol-3-il)morfolin-4-ol 10b



5 Se obtuvo el compuesto 10b (890 mg, 4,08 mmol) a partir de morfolina (435 mg, 5,0 mmol) e indol (aa) (585 mg, 5,0 mmol). Rendimiento: 82%.

10 IR (puro): 3340, 2920, 2855, 1455, 1435, 1340, 1435, 1340, 1300, 1220, 1100, 1085, 965, 875, 745 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): δ = 2,88 (td, J = 3,6 y 11,5 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,65-3,96 (m, 5H), 7,02-7,15 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$): δ = 57,7, 64,8, 66,3, 71,1, 111,0, 111,3, 118,7, 118,8, 121,2, 122,8, 126,4, 136,1 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 219 (100) $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 201 (18) $[(\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H})^+]$.

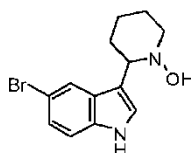
4-Hidroxi-3-(1H-indol-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo 10c



15 Se obtuvo el compuesto 10c (1,208 g, 3,81 mmol) a partir de N-Boc-piperazina (930 mg, 5,0 mmol) e indol (aa) (585 mg, 5,0 mmol). Rendimiento: 76%.

20 IR (puro): 3305, 2915, 2885, 1740, 1660, 1615, 1455, 1430, 1365, 1280, 1250, 1165, 1135, 1015, 745 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,47 (s, 9H), 2,61-2,74 (m, 1H), 3,08-3,20 (m, 2H), 3,23-3,30 (m, 1H), 3,71-3,79 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 2H), 7,01 (ddd, J = 1,2, 7,8 y 9,0 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J = 1,2, 7,0 y 9,3 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, CD_3OD): δ = 28,7 (3C), 58,5, 58,8, 61,6, 65,7, 81,5 (C), 112,3, 114,3, 119,9, 120,2, 122,5, 124,1, 128,1, 138,1, 156,2 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 340 (22) $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 318 (42) $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 262 (100) $[(\text{M} - \text{tBu}+\text{H})^+]$.

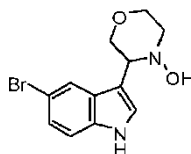
2-(5-Bromo-1H-indol-3-il)piperidin-1-ol 10d



30 Se obtuvo el compuesto 10d (915 mg, 3,10 mmol) a partir de piperidina (425 mg, 5,0 mmol) y 5-bromoindol (ab) (980 mg, 5,0 mmol). Rendimiento: 62%.

35 IR (puro): 3280, 2940, 2920, 2855, 2825, 1465, 1445, 1315, 1250, 1225, 1120, 1095, 1060, 1035, 880, 790, 775, 760 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,33-1,52 (m, 1H), 1,68-1,98 (m, 5H), 2,65 (td, J = 4,1 y 10,8 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 6,5 y 8,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 1,9 y 8,6 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 0,5 y 8,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, CD_3OD): δ = 25,5, 27,0, 35,0, 60,9, 67,0, 112,8, 113,8, 118,1, 123,2, 124,9, 125,1, 130,3, 136,7 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 295 (100) y 297 (95) $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

3-(5-Bromo-1H-indol-3-il)morfolin-4-ol 10e

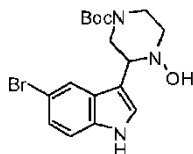


45 Se obtuvo el compuesto 10e (1,13 g, 3,79 mmol) a partir de morfolina (435 mg, 5,0 mmol) y 5-bromoindol (ab) (980 mg, 5,0 mmol). Rendimiento: 76%.

IR (puro): 3310, 2885, 2860, 1465, 1330, 1295, 1100, 1055, 1045, 965, 875, 780, 745 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 - CD_3OD): δ = 2,86 (td, J = 3,6 y 11,5 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,62-3,97 (m, 5H), 7,16-7,24 (m, 3H), 7,92 (d, J = 1,3 Hz, 1H) ppm. ^{13}C -RMN (75,5 MHz, CDCl_3 - CD_3OD): δ = 57,8, 64,6, 66,3, 70,9, 111,1, 111,8, 112,4, 121,4, 123,9, 124,1, 128,1, 134,7 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 297 (100) y 299 (95) [(M+H) $^+$].

5

3-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-4-hidroxipiperazin-1-carboxilato de terc-butilo 10f



10 Se obtuvo el compuesto 10f (1,03 g, 2,61 mmol) a partir de (N-Boc)piperazina (930 mg, 5,0 mmol) y 5-bromoindol (ab) (980 mg, 5,0 mmol). Rendimiento: 52%.

15 IR (puro): 3290, 2970, 2920, 2855, 1655, 1430, 1365, 1270, 1250, 1165, 1135, 1110, 880, 865, 785 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,48 (s, 9H), 2,65-2,72 (m, 1H), 3,08-3,18 (m, 2H), 3,30-3,34 (m, 1H), 3,67-3,71 (m, 1H), 4,05-4,14 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 1,9 y 8,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 0,6 y 8,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,90 (s, 1H) ppm. ^{13}C -RMN (75,5 MHz, CD_3OD): δ = 28,7 (3C), 49,3, 49,5, 58,9, 65,5, 81,6 (C), 113,1, 114,0, 114,3, 123,0, 125,2, 125,7, 129,8, 136,8, 156,2 ppm. EMAR (ESI): m/z = 418 y 420 [(M+Na) $^+$], 396 y 398 [(M+H) $^+$].

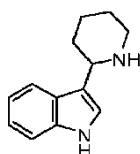
20 10.2 Síntesis de las aminas 11a-f

Procedimiento general

25 A una disolución con agitación de cada *N*-hidroxilamina indólica 10a-f (1,0 mmol) en 5 ml de metanol se le añadió 1,7 g de una disolución acuosa al 20% de tricloruro de titanio (339 mg, 2,2 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se le añadió un gran exceso de una disolución acuosa de NaOH al 20% saturada con NaCl. Entonces se eliminó el metanol a vacío y se extrajo la mezcla en bruto con acetato de etilo (3x20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H_2O , salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío.

30 Se obtuvieron las aminas puras 11a-f como sólidos blancos y se usaron sin purificación.

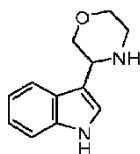
3-(Piperidin-2-il)-1H-indol 11a



35 Se obtuvo el compuesto 11a (200 mg, 1 mmol) a partir de *N*-hidroxilamina 10a (216 mg, 1,0 mmol). Rendimiento: 100%.

40 IR (puro): 3160, 2940, 2925, 1590, 1450, 1440, 1430, 1340, 1230, 1105, 1000, 745 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,73-2,06 (m, 4H), 2,12-2,20 (m, 2H), 3,20 (td, J = 3,6 y 12,5 Hz, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 4,50-4,55 (m, 1H), 7,11 (td, J = 1,3 y 7,9 Hz, 1H), 7,17 (td, J = 1,3 y 7,1 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 0,8 y 7,9 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,73 (dt, J = 0,8 y 7,7 Hz, 1H) ppm. ^{13}C -RMN (75,5 MHz, CD_3OD): δ = 23,6, 24,4, 31,5, 46,7, 54,8, 112,8, 113,1, 119,2, 120,7, 123,3, 124,7, 126,8, 137,9 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 201 (100) [(M+H) $^+$].

45 3-(1H-Indol-3-il)morfolina 11b



50 Se obtuvo el compuesto 11b (200 mg, 0,99 mmol) a partir de *N*-hidroxilamina 10b (218 mg, 1,0 mmol). Rendimiento: 99%.

IR (puro): 3405, 3280, 2970, 2855, 1550, 1450, 1440, 1340, 1225, 1100, 930, 865, 840, 740 cm^{-1} . ^1H -RMN (300 MHz,

CDCl₃): δ = 1,99-2,16 (s a, 1H), 3,00 (dt, J = 2,2 y 11,9 Hz, 1H), 3,15 (td, J = 3,3 y 11,1 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 9,9 y 11,1 Hz, 1H), 3,68 (td, J = 2,7 y 11,1 Hz, 1H), 3,86-3,95 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 3,1 y 11,1 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 3,1 y 9,9 Hz, 1H), 7,08-7,21 (m, 3H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 8,53 (s a, 1H) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ = 46,7, 53,1, 67,3, 73,1, 111,2, 115,5, 118,9, 119,5, 121,5, 122,1, 126,1, 136,1 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 203 (100) [(M+H)⁺].

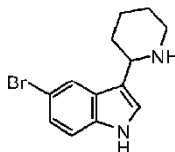
3-(1H-Indol-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo 11c



Se obtuvo el compuesto 11c (283 mg, 0,94 mmol) a partir de *N*-hidroxilamina 10c (317 mg, 1,0 mmol). Rendimiento: 94%.

IR (puro): 3325, 2905, 2855, 2800, 1670, 1455, 1440, 1400, 1365, 1270, 1245, 1165, 1020, 740 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ = 1,48 (s, 9H), 2,81-3,05 (m, 4H), 4,00-4,05 (m, 2H), 4,24 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ppm. ¹³C-RMN (75 MHz, CD₃OD): δ = 28,8 (3C), 46,7, 48,8, 49,3, 53,9, 81,4 (C), 112,5, 115,7, 119,3, 120,1, 122,8 (2C), 127,3, 138,0, 156,4 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 302 (57) [(M+H)⁺], 246 (100) [(M - *t*-Bu+H)⁺].

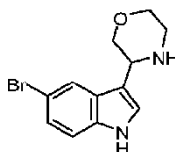
5-Bromo-3-(piperidin-2-il)-1H-indol 11d



Se obtuvo el compuesto 11d (279 mg, 1 mmol) a partir de *N*-hidroxilamina 10d (295 mg, 1,0 mmol). Rendimiento: 100%.

IR (puro): 3195, 2925, 2805, 1455, 1435, 1320, 1300, 1225, 1115, 1100, 885, 865, 785 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃-CD₃OD): δ = 1,55-1,81 (m, 4H), 1,90-2,08 (m, 2H), 2,88 (td, J = 3,1 y 11,8 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,96-4,00 (m, 1H), 4,00 (s a, 1H), 7,20-7,38 (m, 3H), 7,73-7,74 (m, 1H) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃-CD₃OD): δ = 24,5, 24,6, 32,5, 46,8, 53,5, 112,1, 112,8, 116,6, 120,5, 122,8, 124,3, 127,3, 134,7 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 279 (100) y 281 (100) [(M+H)⁺].

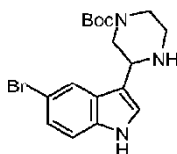
3-(5-Bromo-1H-indol-3-il)morfolina 11e



Se obtuvo el compuesto 11e (280 mg, 1 mmol) a partir de *N*-hidroxilamina 10e (297 mg, 1,0 mmol). Rendimiento: 100%.

IR (puro): 3295, 2960, 2915, 2855, 1455, 1435, 1285, 1205, 1100, 1065, 1020, 875, 805, 775 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃-CD₃OD): δ = 2,99 (dt, J = 2,2 y 11,8 Hz, 1H), 3,08 (s a, 1H), 3,13 (ddd, J = 3,2, 11,1 y 12,1 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 10,0 y 11,2 Hz, 1H), 3,68 (td, J = 2,8 y 11,1 Hz, 1H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,96 (dd, J = 3,2 y 11,2 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 2,8 y 10,0 Hz, 1H), 7,18-7,26 (m, 3H), 7,79-7,80 (m, 1H) ppm. ¹³C-RMN (75,5 MHz, CDCl₃-CD₃OD): δ = 46,2, 52,5, 66,9, 72,5, 112,4, 112,8, 113,8, 121,1, 123,0, 124,7, 127,6, 134,7 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 281 (100) y 283 (95) [(M+H)⁺].

3-(5-Bromo-1H-indol-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo 11f



5 Se obtuvo el compuesto 11f (375 mg, 0,99 mmol) a partir de N-hidroxilamina 10f (396 mg, 1,0 mmol). Rendimiento: 99%.

10 IR (puro): 3280, 2970, 2905, 2865, 1665, 1455, 1425, 1365, 1245, 1165, 1125, 880, 860, 795 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,50 (s, 9H), 2,08-2,16 (s a, 1H), 2,87-3,08 (m, 4H), 3,96-4,19 (m, 3H), 7,10 (s a, 1H), 7,16-7,26 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,85 (s a, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3): δ = 28,5 (3C), 46,0, 48,5, 48,8, 52,8, 79,9 (C), 112,7, 112,8, 116,0, 121,8, 122,6, 124,9, 127,7, 134,9, 154,9 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 380 (25) y 382 (25) $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 324 (100) y 326 (95) $[\text{M} - \text{tBu}+\text{H}]^+$.

10.3 Síntesis de los bis-indoles 6a-f

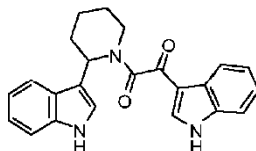
15

Procedimiento general

20 A una disolución con agitación de amina indólica 11a-f (1,0 mmol) en 5 ml de diclorometano seco, se le añadió a 0°C cloruro de oxoacetilo indólico (8a) u (8b) (1,2 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se extrajo la mezcla con EtOAc (3x20 ml) y se lavaron con salmuera las fases orgánicas recogidas, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío.

25 La cromatografía en columna utilizando EtOAc-pentano (desde 10/90 hasta 80/20) proporcionó el bis-indol puro 6a-f como una espuma beis.

1-(2-(1H-Indol-3-il)piperidin-1-il)-2-(1H-indol-3-il)etano-1,2-diona 6a

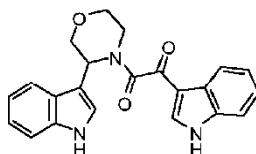


30

Se obtuvo el compuesto 6a (205 mg, 0,55 mmol) a partir de amina 11a (200 mg, 1,0 mmol) y cloruro de oxoacetilo (8a) (249 mg, 1,2 mmol). Rendimiento: 55%.

35 IR (puro): 3270, 2930, 2850, 1600, 1520, 1460, 1420, 1240, 1125, 945, 740 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,40-1,68 (m, 4H), 1,70-1,82 (m, 1H), 2,23 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 2,95-3,01 (m, 1H), 3,40 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,92-7,19 (m, 6H), 7,23-7,25 (m, 2H), 7,69-7,75 (m, 2H), 8,16-8,21 (m, 1H), 9,23 (s a, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 24,3, 30,4, 32,3, 46,9, 49,8, 115,3, 116,1, 117,1, 117,9, 123,3, 125,7, 126,0, 126,9, 127,2, 127,4, 128,0, 129,1, 130,3, 139,9, 140,4, 140,5, 140,8, 170,8, 190,7 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 394 (100) $[(\text{M}+\text{Na})^+]$.

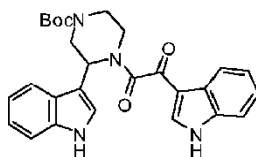
1-(3-(1H-Indol-3-il)morfolino)-2-(1H-indol-3-il)etano-1,2-diona 6b



45 Se obtuvo el compuesto 6b (230 mg, 0,617 mmol) a partir de amina 11b (202 mg, 1,0 mmol) y cloruro de oxoacetilo (8a) (249 mg, 1,2 mmol). Rendimiento: 62%.

50 IR (puro): 3270, 2960, 2920, 2840, 1605, 1520, 1455, 1420, 1240, 1115, 1060, 940, 740 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 3,28-3,39 (m, 2H), 3,60 (td, J = 3,4 y 11,3 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 2,4 y 11,7 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 3,4 y 11,7 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,4 y 8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, CD_3OD): δ = 43,6, 46,9, 68,5, 71,3, 112,5, 112,9, 113,3, 114,9, 120,3, 120,4, 122,5, 123,0, 124,1, 125,2, 126,4, 126,5, 127,9, 137,7, 137,8, 138,6, 167,9, 187,5 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 396 (100) $[(\text{M}+\text{Na})^+]$

4-(2-(1H-Indol-3-il)-2-oxoracetil)-3-(1H-indol-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo 6c



5

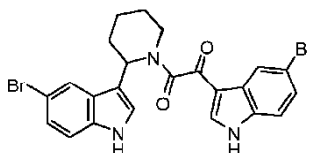
Se obtuvo el compuesto 6c (195 mg, 0,413 mmol) a partir de amina 11c (301 mg, 1,0 mmol) y cloruro de oxoacetilo (8a) (249 mg, 1,2 mmol). Rendimiento: 41%.

10

IR (puro): 3360, 2970, 2920, 2865, 1675, 1610, 1585, 1460, 1430, 1365, 1245, 1155, 1120, 935, 740 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD): δ = 1,42 (s, 9H), 2,87-3,52 (m, 4H), 3,98 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,58-4,72 (m, 1H), 6,13 (s a, 1H), 7,05 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,16-7,25 (m, 3H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, CD_3OD): δ = 28,7 (3C), 47,2, 48,9, 49,1, 49,3, 81,9 (C), 112,6, 113,4, 115,0, 120,2, 120,5, 122,6, 123,2, 124,1, 125,1, 125,3, 126,5, 127,0, 127,7, 137,9, 138,1, 138,7, 156,2, 167,8, 187,4 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 495 (100) [(M+Na) $^+$], 373 (35) [(M - Boc+H) $^+$].

15

1-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)piperidin-1-il)etano-1,2-diona 6d



20

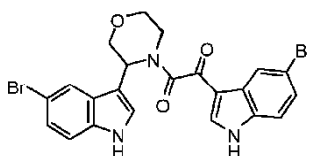
Se obtuvo el compuesto 6d (410 mg, 0,775 mmol) a partir de amina 11d (279 mg, 1,0 mmol) y cloruro de oxoacetilo (8b) (344 mg, 1,2 mmol). Rendimiento: 78%.

25

IR (puro): 3170, 2940, 1610, 1520, 1445, 1430, 1230, 950, 885, 810, 805, 675 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,35-1,59 (m, 2H), 1,60-1,82 (m, 2H), 1,84-2,08 (m, 2H), 2,32-2,36 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 6,03 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 1,9 y 8,6 Hz, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,83 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,25-8,28 (m, 2H), 11,32 (s a, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, DMSO-d_6): δ = 20,5, 26,4, 28,2, 42,6, 45,2, 112,1, 112,5, 113,1, 114,1, 115,3, 115,8, 121,7, 123,6, 124,3, 126,4, 126,8, 127,1, 128,5, 135,5, 136,2, 137,6, 166,0, 186,7 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 550 (42), 552 (84) y 554 (42) [(M+Na) $^+$], 304 (100) y 306 (100) [(M - $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrO}_2$ +Na) $^+$].

30

1-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(3-(5-bromo-1H-indol-3-il)morfolino)etano-1,2-diona 6e



35

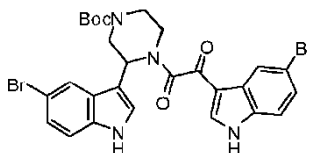
Se obtuvo el compuesto 6e (380 mg, 0,716 mmol) a partir de amina 11e (281 mg, 1,0 mmol) y cloruro de oxoacetilo (8b) (344 mg, 1,2 mmol). Rendimiento: 72%.

40

IR (puro): 3290, 2900, 2865, 1635, 1615, 1520, 1445, 1420, 1295, 1230, 1145, 1100, 940, 880, 790, 745 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,22-3,29 (m, 1H), 3,48 (td, J = 3,0 y 11,2 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 2,5 y 11,2 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 3,5 y 11,8 Hz, 1H), 4,07-4,14 (m, 1H), 4,36 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 1,9 y 8,6 Hz, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 11,35 (s a, 1H), 12,53 (s a, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, DMSO-d_6): δ = 41,9, 44,4, 66,8, 69,4, 111,3, 111,6, 112,6, 113,6, 114,7, 115,3, 121,2, 123,0, 123,8, 126,3, 126,6, 126,8, 128,1, 134,6, 135,6, 137,4, 165,0, 185,4 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 552, 554 (100) y 556 [(M+Na) $^+$], 530, 532 (29) y 534 [(M+H) $^+$].

45

3-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-4-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-oxoacetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo 6f



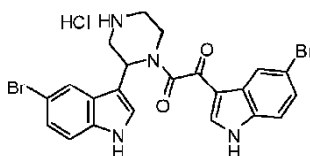
Se obtuvo el compuesto 6f (416 mg, 0,66 mmol) a partir de amina 11f (380 mg, 1,0 mmol) y cloruro de oxoacetilo (8b) (344 mg, 1,2 mmol). Rendimiento: 66%.

5 IR (puro): 3275, 2970, 2925, 2855, 1675, 1615, 1445, 1420, 1365, 1235, 1160, 1125, 885 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,31 (s, 9H), 2,81-2,99 (m, 2H), 3,17-3,41 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 1H), 4,43-4,59 (m, 1H), 5,90 (s a, 1H), 6,91-7,19 (m, 6H), 7,79 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,68 (s a, 1H), 10,04 (s a, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3): δ = 28,4 (3C), 41,7, 41,3, 45,7, 60,5, 80,9 (C), 111,5, 112,9, 113,0, 113,2, 113,4, 113,9, 116,9, 121,7, 124,5, 125,2, 126,8, 127,3, 127,9, 134,9, 135,2, 136,5, 154,7, 166,0, 185,0 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 651, 653 (100) y 655 [(M+Na) $^+$].

10

Ejemplo 11. Síntesis del bis-indol 7

Clorhidrato de 1-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-(2-(5-bromo-1H-indol-3-il)piperazin-1-il)etano-1,2-diona 7



15

Se preparó una disolución fría de ácido clorhídrico mediante reacción de cloruro de acetilo recién destilado (0,143 ml, 157 mg, 2,0 mmol) con 3 ml de metanol seco. Se agitó esta disolución a 0°C durante 15 min y se añadió entonces a una disolución de bis-indol 6f (126 mg, 0,2 mmol) en 2 ml de metanol seco. Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas a temperatura ambiente. Entonces se evaporó lentamente el etanol a vacío ($t < 20^\circ\text{C}$) hasta 1 ml. Entonces se añadió gota a gota la disolución saturada a 50 ml de éter y se retiró por filtración el precipitado sólido y se secó a vacío. Se obtuvo la bis-sal de amina 7 (80 mg, 0,14 mmol) como un sólido gris rosáceo. Rendimiento: 71%.

20

IR (puro): 3205, 2930, 1615, 1445, 1425, 1230, 1145, 1105, 885, 780 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,78-2,92 (m, 2H), 3,08-3,37 (m, 2H), 3,81-3,89 (m, 1H), 4,36-4,55 (m, 1H), 5,92 (s a, 1H), 6,81-7,07 (m, 6H), 7,79 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,70 (s a, 1H), 10,05 (s a, 1H) ppm. $^{13}\text{C-RMN}$ (75,5 MHz, CDCl_3): δ = 41,3, 41,4, 45,3, 60,1, 110,8, 112,0, 112,6, 112,8, 113,0, 113,5, 116,5, 121,3, 124,1, 124,8, 126,4, 126,9, 127,5, 134,5, 134,8, 136,1, 165,6, 184,6 ppm. EMAR (ESI): m/z (%) = 529, 531 (100) y 533 [(M+H) $^+$].

25

30 PARTE EXPERIMENTAL – BIOLOGÍA

Ejemplo 12: Evaluación de la actividad antibacteriana e inhibición de la bomba de flujo de salida de NorA

35 12.1: Determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM)

Se utilizó el método de microdilución recomendado por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio [M07-A8, Vol. 29, N°2]. Se sometió a prueba la actividad de compuestos indólicos frente 28 cepas bacterianas pertenecientes a 17 especies diferentes y 12 géneros diferentes (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Listeria*, *Bacillus*, *Haemophilus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter*). Se prepararon inóculos bacterianos en caldo Mueller-Hinton (MH₂, bioMérieux, Marcy L'Etoile, Francia), complementado con el 10% de sangre de oveja para especies exigentes (es decir, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*). Se dispensaron en placas de microtitulación de 96 pocillos (5×10^5 UFC/ml de inóculo final). Se añadieron compuestos indólicos a los pocillos de modo que se obtuvieran concentraciones en serie de dos veces (0,25-64 mg/l de concentraciones finales). Se incubaron las placas a 37°C al aire ambiental, o a 37°C en atmósfera enriquecida con el 5% de CO₂ para especies exigentes. Se leyeron las CIM tras incubación durante 18 horas de los cultivos, y correspondían a la mínima concentración de compuesto indólico que permitió una inhibición del crecimiento visual completo de las bacterias. Cultivos libres de fármaco sirvieron como controles de crecimiento. Cultivos que recibieron gentamicina, ciprofloxacino o cefotaxima sirvieron como controles positivos. Se facilitan los resultados en la siguiente tabla I:

40

45

50

Los compuestos de la invención presentan una fuerte actividad antibacteriana intrínseca, en particular contra *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.

Además, los compuestos de la invención presentan una actividad anti-*Staphylococcus* incluso contra cepas que presentan una resistencia adquirida a beta-lactamas, incluyendo cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a metilicina (MRSA) tales como CIP65.25 (MetiR) y ATCC 33592 (MetiR), y/o a glicopéptidos tales como la cepa VISA (*S. aureus* de resistencia intermedia a vancomicina) ATCC 106414. Estas cepas bacterianas multiresistentes están implicadas frecuentemente en graves infecciones hospitalarias.

55

La carencia de actividad antibacteriana intrínseca de los compuestos 12, 12a, 13 y 14 muestra que la presencia de los restos de bis-indoles es esencial para la actividad antibacteriana de los compuestos de la invención.

60

TABLA I

Compuesto	2	3	4	5	6a	6b	6c	6d	6f	12	12a	13	14
Staphylococcus (Micococcaceae Gram+)													
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	>128	4	1,6	1	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128 (>32)	>128	>128
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	>128	2	0,8	1	>128	>128	>128	2-4	2-4	>128	>32	128	64
<i>S. aureus</i> ATCC 9144	>128	4	0,8	1	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32	>128	>128
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	>128	4	0,8	1	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32	64	128
<i>S. aureus</i> CIP 65.6	>128	4	0,8	2	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32	>128	128
<i>S. aureus</i> CIP 103428	>128	4	1,6	1	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32	64	128
<i>S. aureus</i> CIP 65.25 (MetiR)	>128	4	1,6	1	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32	>128	128
<i>S. aureus</i> ATCC 33592 (MetiR)	>128	4	0,8	1	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32	>128	128
<i>S. aureus</i> ATCC 106414 (VISA)	>128	4	0,8	1	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32	>128	128
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	>128	4	0,8	2	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32	>128	>128
<i>S. epidermidis</i> CIP 81.55	>128	8	1,6	2	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32	>128	>128
<i>S. epidermidis</i> CIP 103627	>123	>16	1,6	2	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32	>128	>128
<i>S. aureus</i> SA-1199B	>128	4	1,6	2	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>32	64	128
Streptococcus (Streptococcaceae Gram+)	>128	>128	-	32	>128	>128	>128	>128	>128	>128		>128	>128
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	>128	>128	-	32	>128	>128	>128	>128	>128	>128		128	>128
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	>128	>128	-	32	>128	>128	>128	>128	>128	>128		128	>128
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 6303	>128	64	-	32	>128	>128	>128	>128	>128	>128	128	128	>128
<i>Streptococcus</i> B ATCC 12400	>128	64	-	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	64	128	>128
<i>Streptococcus</i> A (pyogenes) CIP 104226	>128	128	-	32	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	128	>128
<i>Streptococcus mitis</i> CIP 103335	>128	>128	-	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>Enterococcus faecium</i> CIP 54.32	>128	32	-	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	>128	>128	-	128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
Listeria (Listeriaceae Gram+) <i>Listeria innocua</i> CIP 80.11	>128	>128	-	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
Bacillus (Bacillaceae Gram+) <i>Bacillus subtilis</i> CIP 5262	>128	128	-	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	128	128
Enterobacteriaceae (Gram-) <i>E. coli</i> ATCC 25922	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128		>128	>128
<i>Klebsiella pneumoniae</i> API ATCC 35657	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	64	>128	>128
<i>Enterobacter cloacae</i> API Ec10 ATCC13047	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128		>128	>128
<i>Serratia marcescens</i> CIP 103551	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128		>128	>128
Pseudomonadaceae (Gram-) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CIP 5933	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128 (>32)	>128	>128
Acinetobacter (Moraxellaceae Gram-) <i>Acinetobacter baumannii</i> ATCC 19606	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128 (>32)	>128	>128
Haemophilus (Pasteurellaceae Gram-) <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766	>128	32	-	32	>128	>128	>128	>128	>128	>128		>128	>128

12.2: Determinación de la concentración bactericida mínima (CBM)

5

Se determinó la CBM utilizando un macro-método. Se llenaron tubos estériles con un inóculo bacteriano primario preparado en caldo Mueller-Hinton como anteriormente (10^6 UFC/ml de inóculo final) y se añadieron compuestos indólicos a concentraciones en serie de dos veces (0,25-64 mg/l de concentraciones finales). Tras incubación durante 18 horas de los cultivos, se prepararon diluciones en serie de diez veces de los cultivos sin crecimiento bacteriano visible, y se inocularon 100 μ l de cada dilución en medios de agar de Mueller-Hinton durante 24-48 horas. Se determinaron entonces los recuentos de UFC y la CBM correspondía a la concentración mínima de compuesto indólico para la que se destruyeron el 99,9% de más células bacterianas tras 18 horas de incubación.

10

12.3: Determinación de las curvas de destrucción

Se utilizó el método descrito por Motyl *et al.* [M. Motyl, K. Dorso, J. Barrett, R. Giacobbe, Basic Microbiological Techniques Used in Antibacterial Drug Discovery. Current Protocols in Pharmacology. UNIT 13A.3. Enero de 2006].

Las curvas de destrucción correspondían a la medida de la cinética de la actividad bactericida de compuestos indólicos a lo largo del tiempo (curvas de tiempo-destrucción) o tras incubación durante 18 h de cultivos según diferentes concentraciones de fármaco (curvas de concentración-destrucción). Se inocularon tubos estériles con: 1/ caldo Mueller-Hinton estéril, para servir como control negativo; 2/ un inóculo bacteriano libre de fármaco, para servir como control de crecimiento; 3/ un inóculo bacteriano (10^5 UFC/ml de final concentración) con diversas concentraciones del compuesto indólico sometido a prueba. Se incubaron los tubos a 37°C con agitación (50 rpm). Se determinaron los inóculos bacterianos en cada tubo utilizando el método de recuento de UFC al comienzo de los experimentos, y entonces tras 18 h para las curvas de concentración-destrucción, o tras 1 h, 2 h, 4 h, 8 h y 18 h para las curvas de tiempo-destrucción. Un efecto bactericida significativo corresponde a una reducción de la carga bacteriana inicial de 3 logs o más a cualquier tiempo de incubación.

12.4: Determinación de la frecuencia de mutación

La frecuencia de mutación es el número de individuos en una población con una mutación particular. En el presente caso, se determinó la frecuencia de mutación para una especie bacteriana específica y un compuesto indólico específico. Se prepararon placas de agar de Mueller-Hinton que contenían diversas concentraciones de compuesto indólico, es decir, CIM x 2, CIM x 4, CIM x 8, y CIM x 16. Se inocularon estas placas con diversas suspensiones bacterianas: 10^7 , 10^8 o 10^9 UFC/ml. Tras incubación durante 24 horas de los medios a 37°C, se numeraron las UFC. La frecuencia de mutación correspondía a la razón de mutantes resistentes contados en una placa específica con respecto al recuento de UFC del inóculo primario, expresado como un porcentaje.

Se determinó la frecuencia de mutación para la cepa de *S. aureus* ATCC 25923.

12.5: Selección *in vitro* de mutantes resistentes.

Se seleccionaron cepas mutantes *in vitro* que resistieron a los compuestos indólicos más activos. Se preparó un inóculo bacteriano (5×10^4 UFC/ml) en caldo Mueller-Hinton y se dispuso en una placa de microtitulación de 24 pocillos (1 ml por pocillo). Cada fila recibió concentraciones en serie de dos veces del compuesto indólico sometido a prueba (de 1/2 a 16 veces la CIM de la cepa de tipo natural). Se incubaron las placas durante 72-96 horas, y se recogió el crecimiento bacteriano obtenido en el pocillo con la mayor concentración de compuesto indólico, se diluyó 1/40 y se dispuso en una nueva placa de microtitulación de 24 pocillos con concentraciones aumentadas de fármaco (de 1/2 a 16 veces la nueva CIM). Se repitió el procedimiento varias veces hasta que se obtuvieron mutantes resistentes de alto nivel. Se mantuvieron todas las poblaciones de mutantes resistentes finales e intermedias congeladas a -80°C para su análisis posterior.

Se han seleccionado varias cepas mutantes independientes con resistencia adquirida a compuestos indólicos en cepas de *S. aureus* y en *S. epidermidis*. La selección de resistencia era lenta y difícil de obtener, pero pudieron aislarse mutantes resistentes de alto nivel (CIM de 64-128 mg/l). Estos mutantes se han utilizado para caracterizar mejor el modo de acción de los compuestos indólicos y los mecanismos de resistencia que pueden desarrollarse por especies de *Staphylococcus* para resistir la acción de estos nuevos antibióticos.

12.6: Determinación de actividad antibacteriana como inhibición de la bomba de flujo de salida

Se sometió a prueba el potencial de inhibición de la bomba de flujo de salida de los derivados bis-indólicos utilizando dos etapas. En una primera etapa, se sometió a ensayo la actividad antibacteriana intrínseca de los compuestos contra las siguientes cepas:

Staphylococcus aureus (ATCC 25923), *Staphylococcus aureus* 1199B, que es resistente a fluoroquinolonas debido notablemente a la sobreexpresión de la bomba de flujo de salida de NorA (G. W. Kaatz, S. M. Seo, Antimicrob. Agents Chemother. 1995, 39, 2650-2655) y *Staphylococcus aureus* K2378 que sobreexpresa la bomba de flujo de salida NorA de un plásmido de múltiples copias (S. Sabatini, G. W. Kaatz, G. M. Rossolini, D. Brandini, A. Fravolini J. Med. Chem. 2008, 51, 4321-43330).

Se utilizó el siguiente protocolo experimental: se dispensaron derivados indólicos (inicialmente solubilizados en DMSO a 10 mg/ml) en una microplaca de 96 pocillos mediante diluciones en serie de dos veces en medio de Muller-Hinton (MH, Bio Rad) utilizando un robot de manipulación Biomek 2000 (Beckman). Entonces se añadieron 100 μ l del inóculo bacteriano (en cultivo durante la noche a 37°C en 5 ml de MH diluido 100 veces) en cada pocillo. El volumen total era de 200 μ l en cada pocillo y la concentración bacteriana final de 10^6 UFC/ml (UFC: unidades formadoras de colonias). La mayor concentración de derivado indólico final fue de 128 mg/l. Se sometió a ensayo el crecimiento con un lector de microplacas mediante la monitorización de la absorción a 620 nm tras incubación durante 1, 2, 5, 7 y 24 h a 37°C. Además, se leyeron las placas visualmente tras incubación durante 24 horas. Se utilizaron controles que contenían 5 μ l de DMSO como controles de crecimiento. Además, se realizaron dos controles que contenían una concentración de

antibiótico inferior a la inhibitoria o inhibitoria para la cepa sometida a prueba. Los antibióticos utilizados fueron ampicilina (0,5 y 32 µg/ml) para *E. coli*, kanamicina (0,5 y 16 µg/ml) para *S. aureus* ATCC 25923, ciprofloxacino (4 y 64 mg/l) para *S. aureus* 1199B, ciprofloxacino (0,5 y 2 mg/l) para *S. aureus* K2378. Se realizaron todos los experimentos por duplicado.

5

A pesar de ligeras diferencias en el protocolo experimental, todos los compuestos descritos en la presente invención mostraron actividad antibacteriana similar (se observó una diferencia de 4 veces como máximo entre los valores de CIM) utilizando el procedimiento experimental descrito en el párrafo 9.1 y en el presente párrafo).

10

Entonces se realizaron ensayos de inhibición de la bomba de flujo de salida contra las cepas de *Staphylococcus aureus* SA 1199B y SA K2378 resistentes para derivados bis-indólicos. Se utilizó un método de dilución en serie para someter a prueba los compuestos bis-indólicos (concentración máxima de 128 mg/l) en presencia de una concentración inferior a la inhibitoria de ciprofloxacino (4 mg/l, CIM/4 y 2 mg/l, CIM/8) o menos para SA 1199B y ciprofloxacino (0,5 mg/l, CIM/4 y 0,25 mg/l, CIM/8) para SA K2378. Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) del compuesto bis-indólico que permitía una inhibición completa del crecimiento bacteriano en presencia de ciprofloxacino.

15

Se presentan los resultados en la tabla II:

Compuestos	CIM, mg/l (concentración de ciprofloxacino, mg/l)	
	<i>Staphylococcus aureus</i> 1199B	<i>Staphylococcus aureus</i> K2378
2	0,5 (4) 2 (2)	-
6a	<0,125 (4)	8 (0,25)
6b	0,5 (4)	16 (0,25)
6c	0,25 (4)	16 (0,25)
6d	<0,125 (4)	8 (0,25)
6f	<0,25 (4)	1 (0,25) 1 (0,5)

20

12.7 Determinación de citotoxicidad del compuesto de la invención

Se sometió a ensayo la citotoxicidad *in vitro* en tres líneas celulares, KB (carcinoma de boca humano), MCR5 (fibroblasto de pulmón humano) y HCT 116 (tumor de colon humano). Se presentan los resultados en la tabla como % de la inhibición del crecimiento celular en presencia de 10^{-5} M y 10^{-6} M de los derivados bis-indólicos sometidos a prueba.

25

Se presentan las CI_{50} en la tabla IV.

TABLA III

30

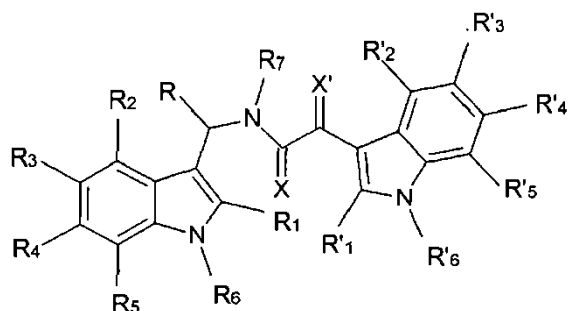
Compuestos	KB	MRC5	HCT116
	10^{-5} M (10^{-6} M)	10^{-5} M (10^{-6} M)	10^{-5} M (10^{-6} M)
2	97±1 (33±8)	100±2 (10±5)	96±1 (53±4)
3	100±1 (4±3)	98±1 (0±3)	97±1 (0±13)
4	76±5 (0±7)	51±9 (0±3)	58±4 (0±9)
5	91±3 (0±11)	85±2 (6±3)	80±3 (10±6)
6a	20±13 (0±18)	28±9 (0±15)	37±6 (0±5)
6b	9±4 (0±8)	15±11 (0±3)	21±10 (2±13)
6c	66±8 (0±8)	6±16 (0±17)	53±3 (8±2)
6d	53±5 (0±19)	0±3 (0±26)	41±4 (4±13)
6e	29±6 (0±2)	0±10 (0±12)	24±6 (3±8)
6f	92±3 (0±13)	39±4 (0±12)	81±2 (0±4)
7	4±11 (0±3)	0±12 (0±14)	22±7 (0±8)

CI_{50} desde 100 µM hasta 0,005 µM con HCT116 en DMSO (por duplicado)

Compuesto	HCT116	Compuesto	HCT116
	CI_{50}		CI_{50}
4	4,55/6,07	5	10,1/10,3

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la siguiente fórmula I:



5

en la que:

X y X' representan independientemente entre sí O o S, y

10

a) R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄ y R'₅ representan independientemente entre sí:

- H,

15

- un alquilo (C₁-C₇) lineal o ramificado, si es apropiado sustituido con:

un halógeno, un grupo hidroxilo, un OR_a o NR_aR_b, en los que R_a y R_b representan:

20

H, un alquilo (C₁-C₇) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C₃-C₇), un arilo sustituido o no, CH₂-arilo, CO-alquilo (C₁-C₇), CO-arilo, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂-arilo, en los que arilo es un grupo aromático sustituido o no o un grupo heteroaromático sustituido o no

25

- un cicloalquilo (C₃-C₇), un arilo sustituido o no, CH₂-arilo, CO-alquilo (C₁-C₇), CO-arilo, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂-arilo, en los que arilo es un grupo aromático sustituido o no o un grupo heteroaromático sustituido o no,

- F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OR_a, OCF₃, COCF₃, NH₂, NHR_a, NR_aR_b, en los que R_a y R_b representan:

30

H, un alquilo (C₁-C₇) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C₃-C₇), un arilo sustituido o no, CH₂-arilo, CO-alquilo (C₁-C₇), CO-arilo, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂-arilo, en los que arilo es un grupo aromático sustituido o no o un grupo heteroaromático sustituido o no,

- CN y NO₂ siempre que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R'₁ sean diferentes de CN y NO₂,

35

- (CH₂)_n-Z, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-CO₂-alquilo (C₁-C₇), -(CH₂)_n-CO₂ en los que n = de 2 a 12, Z es un halógeno, y definiéndose alquilo como anteriormente,

R representa H, un alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-cicloalquilo (C₃-C₇), CO₂H, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂-cicloalquilo (C₃-C₇), (CH₂)_nOH, CH₂NH(CH₂)_n-OH, CH₂NH(CH₂)_n-NR_aR_b, CONH-alquilo (C₁-C₇), CONH-cicloalquilo (C₃-C₇), CONH-arilo, CONH-(CH₂)_nOH, CONH-(CH₂)_nNR_aR_b, en los que n = de 2 a 12 y siendo R_a, R_b, arilo y alquilo tal como se han definido anteriormente,

40

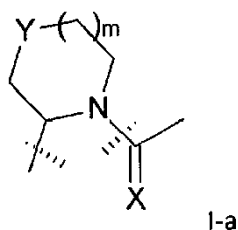
R₆ y R'₆ representan independientemente entre sí H, alquilo (C₁-C₇), SO₂-arilo, en el que arilo es tal como se ha definido anteriormente, OH, O-alquilo (C₁-C₇), CO-alquilo (C₁-C₇), CO-arilo, CH₂NH₂, CH₂NHR_a, CH₂N_aR_b, Si(R_c)₃, siendo los grupos R_c idénticos o diferentes y representando independientemente entre sí un alquilo (C₁-C₇) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C₃-C₇) o un arilo, definiéndose el arilo y el alquilo como anteriormente,

45

R₇ representa H, OH, OR_a, siendo R_a tal como se ha definido anteriormente, o

50

b) R y R₇ se unen juntos para formar un ciclo de fórmula I-a:



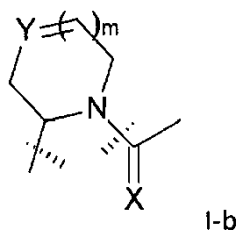
en la que Y representa:

- 5
- N-R₈ en el que R₈ representa H, alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), CO-alquilo (C₁-C₇), CO-cicloalquilo (C₃-C₇), CO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂-cicloalquilo (C₃-C₇),
 - O,
 - 10 - S,
 - CH₂, CHR₈, en el que R₈ representa alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), CO-alquilo (C₁-C₇), CO-cicloalquilo (C₃-C₇), CO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂-cicloalquilo (C₃-C₇),
 - 15 - m = 0, 1

estando dicho ciclo opcionalmente sustituido con OH, un O-alquilo (C₁-C₇) lineal o ramificado, un O-cicloalquilo (C₃-C₇), NH₂ o NR_aR_b, siendo R_a y R_b tal como se han definido anteriormente,

- 20
- siendo R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅, R₆ y R'₆ tal como se han definido anteriormente, o

c) R y R₇ se unen juntos para formar un ciclo de fórmula I-b:



25

en la que Y representa:

- 30
- C, CR₈ en el que R₈ representa alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), CO-alquilo (C₁-C₇), CO-cicloalquilo (C₃-C₇), CO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂-cicloalquilo (C₃-C₇),
 - m = 1

siendo R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅, R₆ y R'₆ tal como se han definido anteriormente,

35 y sus sales farmacéuticamente aceptables,

para su uso como medicamento, apto para una actividad antibacteriana y/o inhibidora de la bomba de flujo de salida de NorA.

40 2. Compuestos para su uso como medicamento según la reivindicación 1, en los que:

X y X' son tal como se han definido anteriormente,

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ y R'₆ son tal como se han definido anteriormente,

45 R representa H, un alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-cicloalquilo (C₃-C₇), CO₂H, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂-cicloalquilo (C₃-C₇), (CH₂)_nOH, CH₂NH(CH₂)_n-OH, CH₂NH(CH₂)_n-NR_aR_b, CONH-alquilo (C₁-C₇), CONH-cicloalquilo (C₃-C₇), CONH-arilo, CONH-(CH₂)_nOH, CONH-(CH₂)_nNR_aR_b, en los que n = de 2 a 12 y siendo R_a, R_b, arilo y alquilo tal como se han definido anteriormente,

50 R₇ representa H, OH, OR_a, siendo R_a tal como se ha definido anteriormente.

3. Compuestos para su uso como medicamento según la reivindicación 1, en los que:

X y X' son tal como se han definido anteriormente,
 5 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ y R'₆ son tal como se han definido anteriormente, y
 R y R₇ se unen juntos para formar un ciclo de formulas (I-a) y (I-b) tal como se ha definido anteriormente.

4. Compuestos para su uso como medicamento según la reivindicación 1 a 3, en los que la actividad antibacteriana es contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

5. Compuestos para su uso como medicamento según la reivindicación 1 a 4, en los que dichas bacterias son resistentes a antibióticos convencionales.

6. Compuestos para su uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que la actividad antibacteriana es contra especies de *Staphylococcus*, en particular *Staphylococcus aureus*, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente a β-lactamas (incluyendo cepas resistentes a meticilina, también denominadas MRSA), *Staphylococcus aureus* resistente a glicopéptidos (cepas resistentes a vancomicina o resistentes a glicopéptidos, también denominadas VISA o GISA) y *Staphylococcus aureus* resistente a fluoroquinolonas.

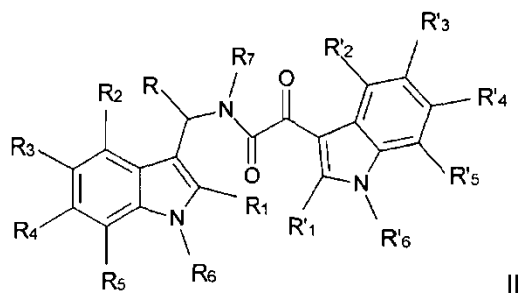
7. Compuestos para su uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que dichas especies de *Staphylococcus* se seleccionan de entre el grupo constituido por *Staphylococcus aureus* y especies negativas para coagulasa de *Staphylococcus*, incluyendo cepas de *Staphylococcus aureus* que son resistentes a β-lactamas, *Staphylococcus aureus* resistente a glicopéptidos y *Staphylococcus aureus* resistente a fluoroquinolonas.

8. Compuestos para su uso como medicamento según la reivindicación 7, en los que las cepas de *Staphylococcus aureus* que son resistentes a β-lactamas son cepas resistentes a meticilina también denominadas MRSA.

9. Compuestos para su uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en los que *Staphylococcus aureus* resistente a glicopéptidos son cepas resistentes a vancomicina o resistentes a glicopéptidos también denominadas VISA o GISA.

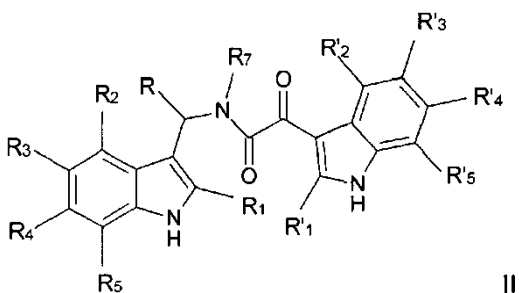
10. Compuestos para su uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que presentan además una actividad antifúngica y/o antiviral.

11. Compuestos para su uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, de la siguiente fórmula II:



en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅, R'₆ y R son tal como se han definido anteriormente.

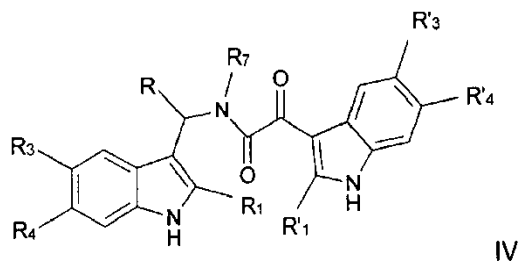
12. Compuestos para su uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 11, de la siguiente fórmula III:



en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ y R son tal como se han definido anteriormente.

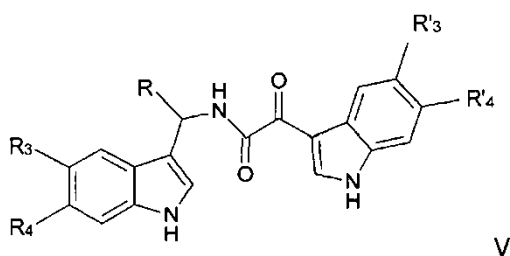
13. Compuestos para su uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 12, de la siguiente fórmula IV:

5



en la que R₁, R₃, R₄, R₇, R'₁, R'₃, R'₄ y R son tal como se han definido anteriormente.

10 14. Compuestos para su uso como medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 13, de la siguiente fórmula V



15 en la que:

R₃, R₄, R'₃ y R'₄ representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I,

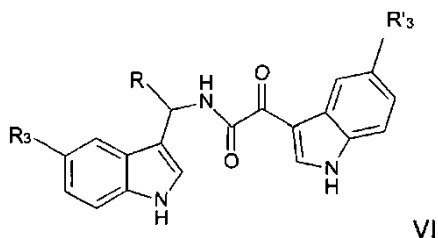
20 R representa un alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂H, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CONH-(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOH, CH₂NH(CH₂)_n-OH, CH₂NH(CH₂)_n-NR_aR_b, CONH-(CH₂)_nNR_aR_b.

15. Compuestos para su uso como medicamento según la reivindicación 14, de fórmula V, en los que:

25 R₃, R₄, R'₃ y R'₄ representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, al menos uno de entre R₃, R₄, R'₃ y R'₄ representa F, Cl, Br, I,

R representa un alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂H, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CONH-(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOH, CH₂NH(CH₂)_n-OH, CH₂NH(CH₂)_n-NR_aR_b, CONH-(CH₂)_nNR_aR_b.

30 16. Compuestos para su uso como medicamento según la reivindicación 14, de la siguiente fórmula general VI:

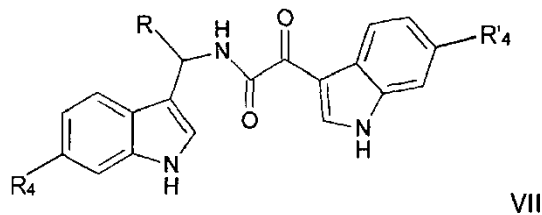


en la que:

35 R₃ y R'₃ representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, al menos uno de entre R₃ y R'₃, representa F, Cl, Br, I,

40 R representa un alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂H, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CONH-(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOH, CH₂NH(CH₂)_n-OH, CH₂NH(CH₂)_n-NR_aR_b, CONH-(CH₂)_nNR_aR_b,

o compuestos de la siguiente fórmula general VII:

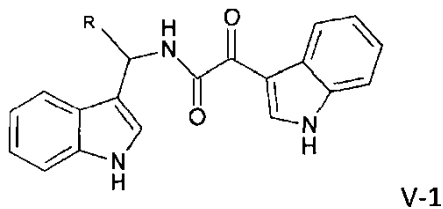


5 en la que:

R₄ y R'₄ representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I, al menos uno de entre R₄ y R'₄ representa F, Cl, Br, I,

10 R representa un alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂H, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CONH-(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOH, CH₂NH(CH₂)_n-OH, CH₂NH(CH₂)_n-NR_aR_b, CONH-(CH₂)_nNR_aR_b,

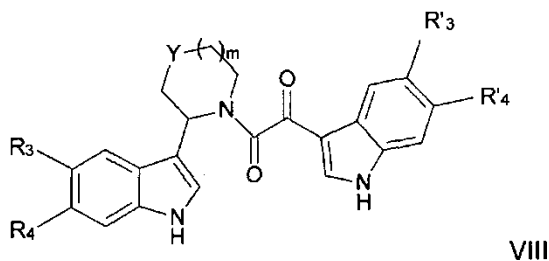
o compuestos de la siguiente fórmula V-1:



15 en la que:

20 R representa un alquilo (C₁-C₇), CH₂NHCO₂-alquilo (C₁-C₇), CO₂H, CO₂-alquilo (C₁-C₇), CONH-(CH₂)_nOH, (CH₂)_nOH, CH₂NH(CH₂)_n-OH, CH₂NH(CH₂)_n-NR_aR_b, CONH-(CH₂)_nNR_aR_b,

o compuestos de la siguiente fórmula general VIII:

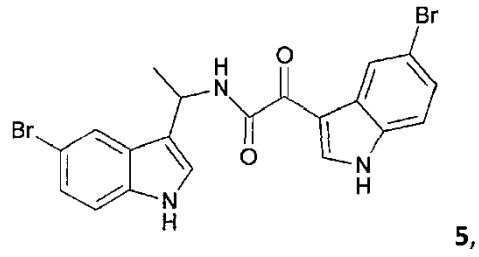
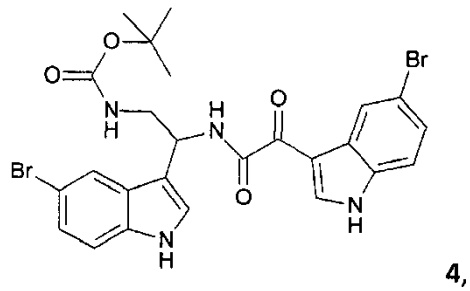


25 en la que:

30 Y = N-R₈ = NBoc o NH, o
 Y = CH₂, CH-R₈, siendo R₈ tal como se ha definido en la reivindicación 1,
 R₃, R₄, R'₃ y R'₄ representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I,
 m = 0 o 1.

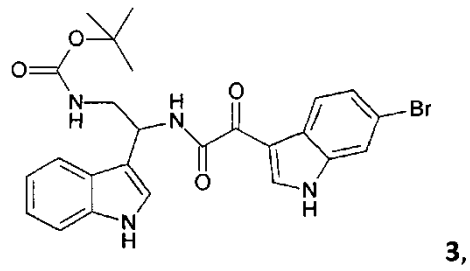
17. Compuestos para su uso como medicamento según la reivindicación 16, en los que dichos compuestos de fórmula VI se seleccionan de entre el grupo constituido por:

35

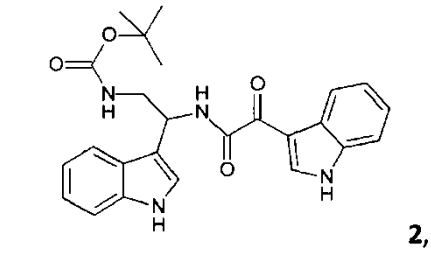


5

y compuestos de fórmula VI presentan la siguiente estructura:

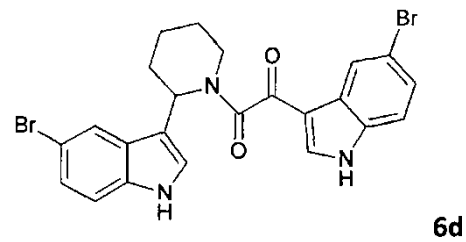
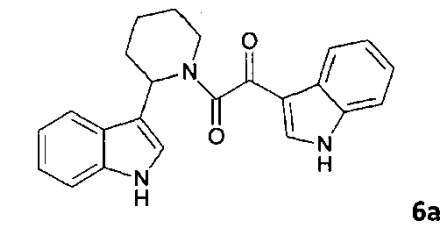


y compuestos de fórmula V-1 presentan la siguiente estructura:

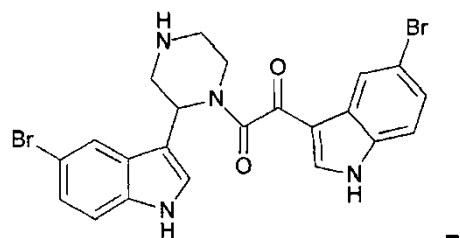
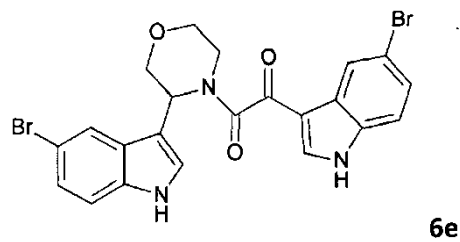
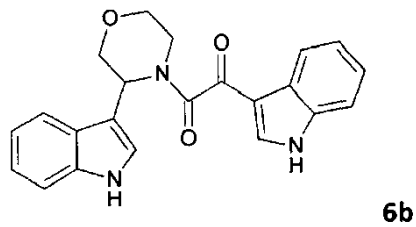
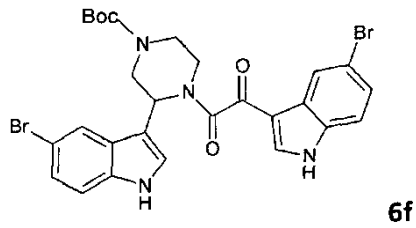
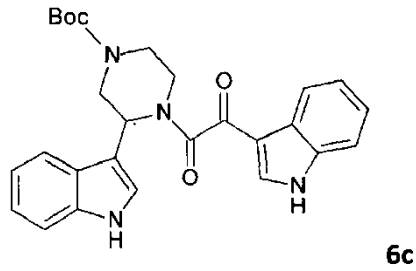


10

y compuestos de fórmula VIII presentan las siguientes estructuras:



15



5

18. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

19. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, que puede administrarse por vía oral a una dosis comprendida entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg.

15

20. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, que puede administrarse por vía intravenosa a una dosis comprendida entre aproximadamente 5 μ g/kg y aproximadamente 50 mg/kg.

20

22. Composición farmacéutica según la reivindicación 18 a 21, que comprende además:

- al menos un compuesto antibiótico, de la familia de las fluoroquinolonas, tal como ciprofloxacino, norfloxacino, pefloxacino, enofloxacino, ofloxacino, levofloxacino o moxifloxacino,

25

utilizándose dicha composición farmacéutica para el uso simultáneo o separado o el uso extendido a lo largo del tiempo destinado al tratamiento de patologías asociadas con infecciones bacterianas para las que existe una resistencia a la familia de antibióticos.