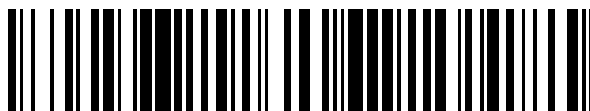


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 598**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/16** (2006.01)

**C07D 209/20** (2006.01)

**C07D 209/42** (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 11305963 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2014 EP 2548864**

54 Título: **Nuevos derivados bis-indólicos, procedimiento para su preparación, y sus utilizaciones como fármaco**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.06.2014**

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  
JEANTY, MATTHIEU**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 464 598 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

Nuevos derivados bis-indólicos, procedimiento para su preparación, y sus utilidades como fármaco.

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

La penicilina G fue el primer antibiótico natural identificado, primeramente por Ernst Duchesne en el siglo 19, y redescubierta en 1928 por Alexander Fleming.

10 Las sulfonamidas, antibióticos sintéticos, han surgido 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 comenzó después de que J. y TH. Trefouël, F. Nitti y D. Bovet descubrieron en 1935 que prontosil se metabolizó en el compuesto activo sulfanilamida.

15 La mayoría de las clases principales de antibióticos naturales se han aislado y caracterizado entre 1940 y 1960. Las quinolonas, antibióticos sintéticos, se introdujeron en 1962. Después, sólo 40 años más tarde, en el 2000, se descubrió una nueva clase de antibióticos sintéticos: la clase de 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, la alteración de la diana antibiótica, la impermeabilidad de la pared bacteriana a la entrada del antibiótico, y el eflujo del antibiótico desde el citosol bacteriano. Estos mecanismos se desarrollan habitualmente en unos pocos años después de que se introduce un nuevo fármaco en la práctica clínica.

25 Para superar el problema de la resistencia antibiótica, se pueden considerar tres vías:

- 1) modificaciones estructurales de los fármacos existentes para obtener nuevos compuestos con actividad mantenida en presencia de mecanismos de resistencia conocidos
- 30 2) la restauración de la actividad de antibióticos existentes al combinar un compuesto que inhibe los mecanismos de resistencia bacteriana, y
- 35 3) el desarrollo de nuevas clases de antibióticos con estructuras químicas y modos de acción originales, para evitar el efecto pernicioso de los mecanismos de resistencia antibiótica previamente seleccionados, y de este modo estos nuevos antibióticos serán eficaces frente a patógenos humanos importantes resistentes a antibióticos.

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

45 Debido a que el drástico incremento en las resistencias a antibióticos se ha convertido en un problema de salud pública, la industria farmacéutica relanzó al comienzo de 1990 la investigación sobre compuestos antibacterianos. Esto condujo al éxito de linezolidina (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 el año 2000, las oxazolidinonas y los lipopéptidos cíclicos han sido las únicas dos clases nuevas de antibióticos con una estructura original completa aprobadas en el tratamiento de infecciones bacterianas grampositivas. Linezolidina y daptomicina son los únicos compuestos comercializados de las clases de oxazolidinonas y lipopéptidos, respectivamente. Su espectro antibacteriano comprende la mayoría de las bacterias grampositivas responsables de las infecciones humanas, incluyendo cepas resistentes a múltiples fármacos, tales como *Enterococcus* sp. resistente a vancomicina (VRE) y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).

60 Otros antibióticos nuevos con un resto estructural conocido se han comercializado recientemente o actualmente están bajo desarrollo (V. Cattoir, C. Daurel, «Médecine et Maladies infectieuses», 2010, 40, 135-154), tal como tigeciclina, primera gliciliciclina que es una nueva clase de antibióticos semisintéticos derivados de la familia de tetraciclinas (L. R. Peterson, «A review of tigecycline - the first glycylicline», Int. J. Antimicrob. Agents, 2008, 32, S215-222). Tigeciclina tiene un espectro antibacteriano amplio, que comprende bacterias grampositivas o gramnegativas aerobias o anaerobias.

65

Entre las  $\beta$ -lactamas, se han desarrollado nuevos carbapenems. Tienen un amplio espectro antibacteriano debido a la mayor estabilidad a la acción de la mayoría de las  $\beta$ -lactamasas. Actualmente se comercializan tres carbapenems: imipenem, meropenem y ertapenem. Un cuarto, doripenem, está próximo a la comercialización (M. Wolff, M.-L. Joly-Guillou, O. Pajot, «Les carbapenemes», *Réanimation*, 2009, 18, 5199-5208). Su espectro antibacteriano engloba la mayoría de las bacterias aerobias y anaerobias. Sin embargo, no son eficaces frente a bacterias resistentes a múltiples fármacos, tales como MRSA, estafilococos negativos a coagulasa resistentes a meticilina, *E. faecium* resistente a penicilina, *Enterobacteraceae* o *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasa, y *Stenotrophomonas maltophilia*.

Actualmente están en ensayo clínico de fase III dos nuevas cefalosporinas (ceftobiprol y ceftarolina) con un amplio espectro antibacteriano y una actividad frente a MRSA.

Los parámetros farmacocinéticos de vancomicina (conduce a glucopéptidos) y su toxicidad relativa han sido siempre un impedimento a su uso clínico intensivo. Se han logrado muchos esfuerzos para optimizar su estructura, y este trabajo ha conducido recientemente al desarrollo de los lipopéptidos. Estructuralmente próximos a la familia de glucopéptidos, estos compuestos tienen una cadena lipófila añadida al resto glucopeptídico (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 a comercializar, estando todavía los otros dos en ensayos clínicos de fase II.

Todos estos nuevos compuestos, excepto oxazolidinonas y lipopéptidos, presentan una estructura derivada de una molécula con un resto activo biosintetizado. Esto puede facilitar el desarrollo rápido por las bacterias de mecanismos de resistencia a estos nuevos compuestos. Además, la mayoría de estas nuevas moléculas tienen estructuras muy complejas, conduciendo a la gran compañía farmacéutica a dudar a la hora de invertir en este dominio médico debido a que el potencial de retorno económico es impredecible, e incluso podría ser nulo en caso de una aparición rápida de resistencia.

De este modo, existe una urgente necesidad de desarrollar nuevos compuestos que puedan ayudar a resolver el problema de la resistencia bacteriana a antibióticos actualmente disponibles. Esto se puede obtener desarrollando nuevas clases de agentes antibacterianos con estructuras y modos de acción originales, y de este modo capaces de mantener su actividad frente a microorganismos que poseen mecanismos de resistencia conocidos. Idealmente, los compuestos más nuevos pueden prevenir o retrasar la aparición de nuevos mecanismos de resistencia que conduzcan a su inactivación. Otra solución consistirá en desarrollar moléculas fiables para bloquear los mecanismos de resistencia bacteriana existentes, a fin de restaurar la actividad de los antibióticos actualmente disponibles.

Recientemente, en la solicitud internacional WO 2008110690 se ha descrito una nueva clase de moléculas que muestran actividad antimicrobiana, denominadas derivados indólicos. Sin embargo, las concentraciones inhibitoras mínimas (MIC) obtenidas para diversas especies bacterianas, especialmente bacterias resistentes a múltiples fármacos, son relativamente elevadas.

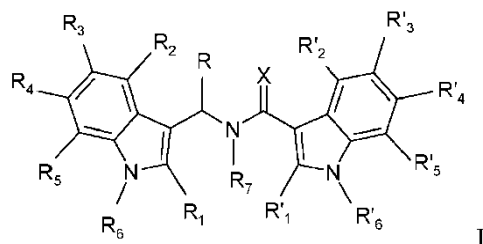
Un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos, con nuevas estructuras, y una actividad antibacteriana mejorada en comparación con derivados monoindólicos, incluyendo frente a bacterias resistentes a múltiples antibióticos.

Otro objetivo de la invención es proporcionar nuevos compuestos con una estructura original fiable para inhibir la bomba de eflujo de NorA de *Staphylococcus aureus*, responsable de la resistencia a fluoroquinolonas en esta especie.

Otro objetivo de la invención es proporcionar nuevos compuestos que tienen tanto una actividad antibiótica cuando se usan solos o en asociación con fluoroquinolonas, como una actividad de inhibición de la bomba de eflujo de NorA.

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

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



en la que:

X representa O o S,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub> y R'<sub>5</sub> representan, independientemente entre sí:

- H,

- un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) lineal o ramificado, si está sustituido de forma apropiada con:

un halógeno, un grupo hidroxilo, un OR<sub>a</sub> o NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en los que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> representan:

H, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), un arilo sustituido o no, CH<sub>2</sub>-arilo, CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO-arilo, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO<sub>2</sub>-arilo, en los que arilo es un grupo aromático, sustituido o no, o un grupo heteroaromático, sustituido o no

- un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), un arilo sustituido o no, CH<sub>2</sub>-arilo, CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO-arilo, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO<sub>2</sub>-arilo, en los que arilo es un grupo aromático, sustituido o no, o un grupo heteroaromático, sustituido o no,

- F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, COCF<sub>3</sub>, OR<sub>a</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en los que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> representan: H, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), un arilo sustituido o no, CH<sub>2</sub>-arilo, CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO-arilo, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO<sub>2</sub>-arilo, en los que arilo es un grupo aromático, sustituido o no, o un grupo heteroaromático, sustituido o no,

- CN y NO<sub>2</sub>, con la condición de que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>1</sub> sean diferentes de CN y NO<sub>2</sub>.

R representa H, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO<sub>2</sub>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CONH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-arilo, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en los que n = 2 a 12, y definiéndose R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, arilo y alquilo como anteriormente.

R<sub>6</sub> y R'<sub>6</sub> representan, independientemente entre sí, H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), SO<sub>2</sub>arilo, en el que arilo se define como anteriormente, OH, O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO-arilo, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHR<sub>a</sub>, CH<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, Si(R<sub>c</sub>)<sub>3</sub>, siendo los grupos R<sub>c</sub> idénticos o diferentes, y representando, independientemente entre sí, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), o un arilo, definiéndose arilo y alquilo como anteriormente,

R<sub>7</sub> representa H, OH, OR<sub>a</sub>, definiéndose R<sub>a</sub> como anteriormente.

y sus sales farmacéuticamente aceptables,

para su utilización como un medicamento, adecuado especialmente para una actividad antibacteriana y/o inhibición de la bomba de eflujo de NorA.

Por grupo alquilo lineal de C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> se quiere decir un grupo tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo.

Por grupo alquilo ramificado se quiere decir un grupo alquilo como se define anteriormente, que posee sustituyentes seleccionados de la lista de grupos alquilo lineales definidos anteriormente, siendo también susceptible el grupo alquilo lineal de estar ramificado.

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

Por grupo cicloalquilo de C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub> se quiere decir un grupo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Tales grupos también pueden estar sustituidos con un grupo alquilo lineal o ramificado como se define anteriormente.

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

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

El arilo puede estar sustituido con uno o más grupos escogidos independientemente entre un halógeno, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), CN, CF<sub>3</sub>, OH, OR<sub>x</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>x</sub>, NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, siendo R<sub>x</sub> y R<sub>y</sub> un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), un arilo sustituido o no, CH<sub>2</sub>-arilo, CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) o cicloalquilo, CO-arilo, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo o cicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>).

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

la vez que tiene por lo menos un átomo que no es carbono en el anillo.

El heteroaromático se puede sustituir con uno o más grupos escogidos independientemente entre los definidos para arilo.

5 Un grupo básico tal como el nitrógeno del resto indólico, o un grupo amino presente en la molécula, puede estar bajo una forma salina, 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.

10 Los ejemplos de ácido inorgánico que permite obtener sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin estar limitados a ellos, 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.

15 Los ejemplos de ácido orgánico que permite obtener sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin estar limitados a ellos, 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.

20 Puesto que la molécula también puede poseer un grupo ácido, y como por lo menos un sustituyente del resto indólico o de los grupos arilo o heteroaromático puede ser un fenol, también pueden estar bajo una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

25 La sal se puede obtener con bases orgánicas o minerales, para dar, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como sales de litio, de sodio, de potasio.

A título de ejemplo, véase Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19.

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

35 Se ha descubierto que algunos compuestos que poseen dos restos indólicos presentan actividad antibiótica sobre bacterias, y dichos compuestos que presentan una estructura original con respecto a todos los antibióticos existentes son candidatos prometedores para no desarrollar una resistencia o para desarrollar una resistencia solamente tardía.

40 El hallazgo de los inventores es que los compuestos que carecen del resto indólico portado por el grupo carbonilo de la función amida pierden completamente la actividad antibiótica (véanse los ejemplos comparativos).

También se ha descubierto que algunos compuestos son inhibidores de la bomba de eflujo de NorA, y de este modo se podrían usar en asociación con antibióticos conocidos, permitiendo invertir la resistencia a antibióticos frente a dichos antibióticos.

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

50 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I definidos anteriormente, en los que la actividad antibacteriana es frente a bacterias grampositivas y gramnegativas.

Otra ventaja de la invención es proporcionar antibióticos activos tanto frente a bacterias grampositivas como gramnegativas.

55 La expresión "bacteria grampositiva" se refiere a los dos filos bacterianos definidos en el manual de bacteriología sistémica de Bergey (2ª edición, GM Garrity (ed.), Springer, 2005), Actinobacteria y Firmicutes, e incluyen los géneros bien conocidos *Staphylococcus*, *Streptococcus*; *Enterococcus*, *Listeria* y *Bacillus*.

60 La expresión "bacteria gramnegativa" se refiere a 22 filos bacterianos definidos en el manual de bacteriología sistémica de Bergey (2ª edición, GM Garrity (ed.), 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.

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

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 estrecho que tienen la ventaja de no alterar la microbiota intestinal.

Mediante la expresión "espectro estrecho" se debe apreciar que los compuestos de la invención son capaces de actuar como un antibiótico eficaz solamente frente a familias específicas de bacterias (en la invención, *Staphylococcus aureus* grampositivas y especies de *Staphylococcus* negativas a coagulasas, y en menor medida, especies de *Streptococcus* y *Bacillus* grampositivas y especies de *Haemophilus* gramnegativas).

Esto contrasta con un antibiótico de amplio espectro, que es eficaz frente a un amplio intervalo de bacterias que provocan enfermedades.

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

Los compuestos de la invención son activos no sólo frente a bacterias sensibles, sino también presentan la ventaja de ser activos frente a bacterias resistentes a antibióticos actualmente disponibles.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I definidos anteriormente, en los que la actividad antibacteriana es frente a la especie de *Staphylococcus*, en particular *Staphylococcus aureus*, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente a  $\beta$ -lactamas (incluyendo cepas resistentes a meticilina, también denominadas MRSA), *Staphylococcus aureus* resistente a glucopéptidos (cepas resistentes a vancomicina o resistentes a glucopéptidos, también denominadas como VISA o GISA) y *Staphylococcus aureus* resistente a fluoroquinolonas.

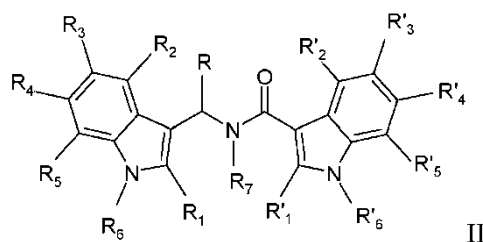
Los compuestos de la invención también son activos frente a especies de *Staphylococcus* negativas a coagulasas, tales como *Staphylococcus epidermidis*, incluyendo cepas resistentes a antibióticos  $\beta$ -lactámicos o fluoroquinolónicos.

Los compuestos de la invención también presentan la ventaja de ser activos frente a bacterias que son multirresistentes, es decir, resistentes a varias clases de antibióticos, incluyendo los citados anteriormente.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I definidos anteriormente, que tienen 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.

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



en los que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub>, R'<sub>5</sub>, R'<sub>6</sub> y R son como se definen anteriormente.

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

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

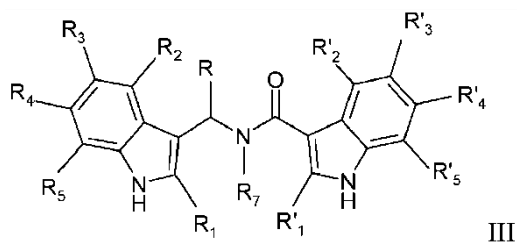
En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I o II definidos anteriormente, en los que R<sub>7</sub> representa H.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I o II definidos anteriormente, en los que R<sub>6</sub> y R'<sub>6</sub> son diferentes.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I o II definidos anteriormente, 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  $R'_5$ .

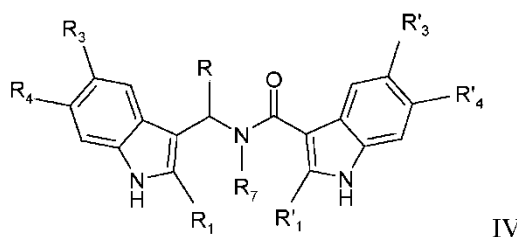
5 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I o II definidos anteriormente, en los que  $R_1$  es similar a  $R'_1$ , y/o  $R_2$  es similar a  $R'_2$ , y/o  $R_3$  es similar a  $R'_3$ , y/o  $R_4$  es similar a  $R'_4$ , y/o  $R_5$  es similar a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

10 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I o II definidos anteriormente, que tienen la siguiente fórmula III:



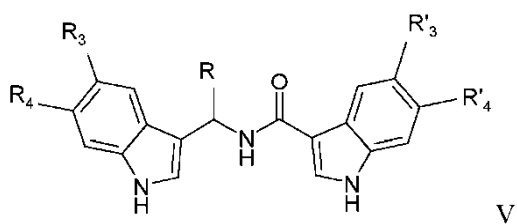
15 en los que  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4, R'_5$  y  $R$  son como se definen anteriormente.

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



20 en los que  $R_1, R_3, R_4, R_7, R'_1, R'_3, R'_4$  y  $R$  son como se definen anteriormente.

25 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I o II definidos anteriormente, que tienen la siguiente fórmula V:



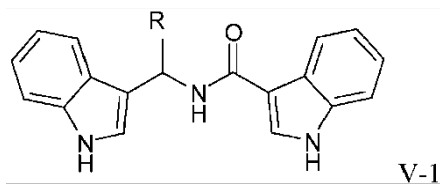
30 en los que:

$R_3, R_4, R'_3$  y  $R'_4$  representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I,

$R$  representa un alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CH_2NHCO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $(CH_2)_nOH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-OH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-NR_aR_b$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CONH-(CH_2)_nOH$ ,  $CONH-(CH_2)_nNR_aR_b$ .

35 Preferentemente, por lo menos un átomo de halógeno debe estar presente en la posición  $R_3, R_4, R'_3$  o  $R'_4$ , más preferentemente deben estar presentes dos átomos de halógeno (un átomo de halógeno en cada ciclo indólico), y más preferentemente dicho halógeno es Br.

40 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula V definidos anteriormente, que tienen la siguiente fórmula V-I:



en los que:

5 R representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula V-1 que no poseen átomo de halógeno en los dos restos indólicos no presentan actividad antibacteriana pero presentan una actividad inhibidora de la bomba de eflujo de NorA.

10 Una de las ventajas de los compuestos de la invención que tienen una actividad inhibidora de la bomba de eflujo de NorA es la posibilidad de dichos compuestos de invertir la resistencia de una cepa bacteriana que se hizo resistente a un antibiótico clásico si se administran con dicho antibiótico clásico, con la condición de que el antibiótico clásico y los compuestos de la invención pertenezcan a diferentes familias de antibióticos.

15 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula V definidos anteriormente, en los que por lo menos uno de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> representa F, Cl, Br, I, y

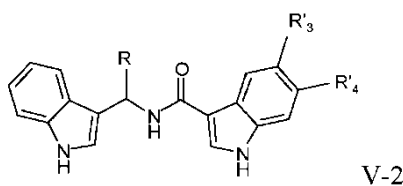
20 R representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de fórmula V que poseen por lo menos un átomo de halógeno en por lo menos uno de los dos restos indólicos presentan una actividad antibacteriana.

25 Para compuestos que presentan una actividad antibacteriana como por ejemplo compuestos de fórmula V, la determinación de la actividad inhibidora de la bomba de eflujo de NorA es posible sólo con técnicas específicas.

Por lo tanto, tales compuestos presentan actividad antibacteriana intrínseca o actividad inhibidora de la bomba de eflujo de NorA, o de ambas actividades.

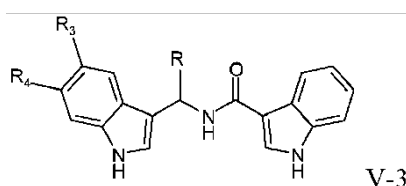
30 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula V definidos anteriormente, que tiene la siguiente fórmula V-2:



35 en los que por lo menos uno de R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> representa H, F, Cl, Br, I,

40 R representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

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

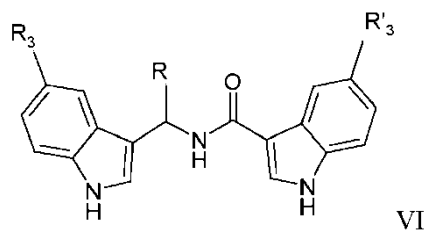


45 en los que por lo menos uno de R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representa H, F, Cl, Br, I,

50 R representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.



En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de una de las fórmulas I a V definidos anteriormente, que tienen la siguiente fórmula general VI:



5 en los que:

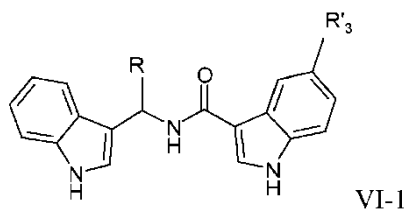
R<sub>3</sub> y R'<sub>3</sub> representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I,

10 R representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula VI definidos anteriormente, en los que por lo menos uno de R<sub>3</sub> y R'<sub>3</sub> representa F, Cl, Br, I,

15 R representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

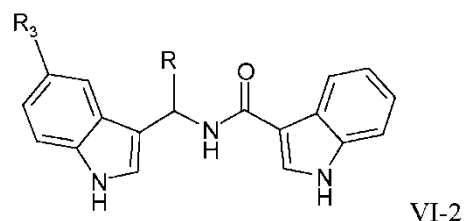
En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula VI definidos anteriormente, que tienen la siguiente fórmula general VI-1:



25 en los que R'<sub>3</sub> representa F, Cl, Br, I,

R representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

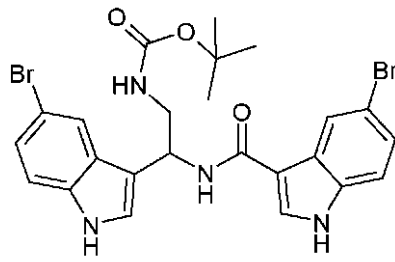
En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula VI definidos anteriormente, que tienen la siguiente fórmula general VI-2:



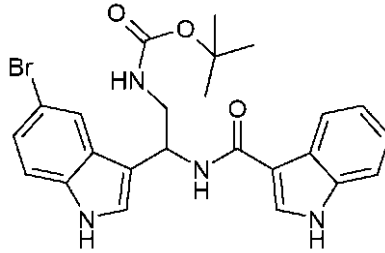
35 en los que R<sub>3</sub> representa F, Cl, Br, I,

R representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

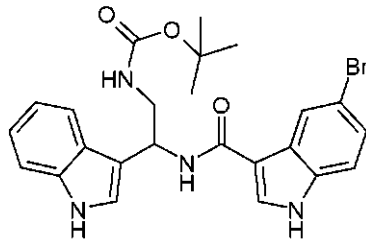
40 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula VI definidos anteriormente, en los que el compuesto de fórmula VI se selecciona de entre el grupo que consiste en:



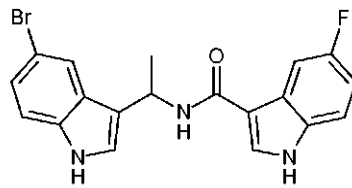
Compuesto 3f



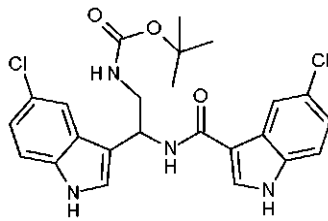
Compuesto 3b



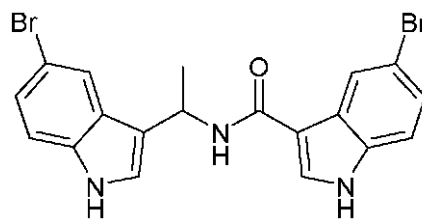
Compuesto 3c



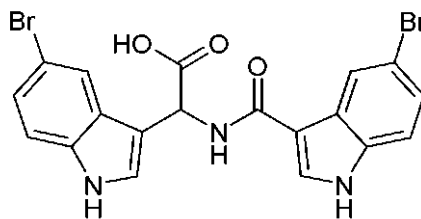
Compuesto 5



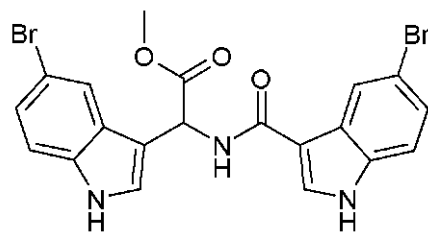
Compuesto 6a



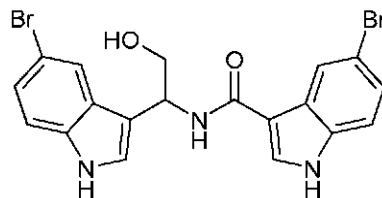
Compuesto 4



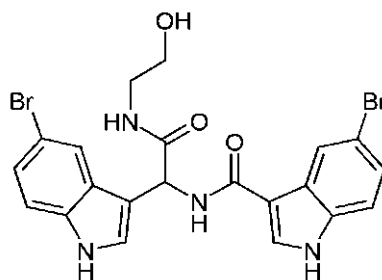
Compuesto 12



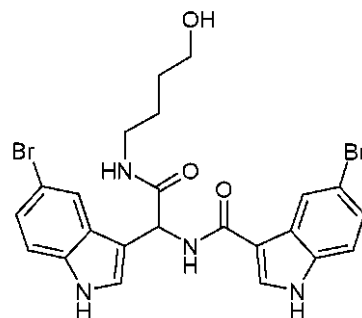
Compuesto 11



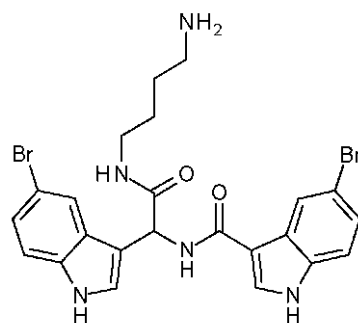
Compuesto 13



Compuesto 14



Compuesto 15

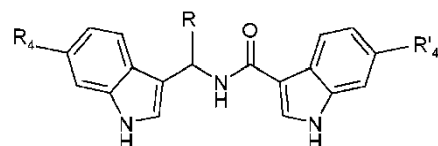


Compuesto 16

5

Dichos compuestos presentan una actividad antibacteriana, pero también para compuestos que presentan una parte hidrófila en la posición R presentan una mejor solubilidad.

10 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de una de las fórmulas I a V definidos anteriormente, que tienen la siguiente fórmula general VII:



VII

en los que:

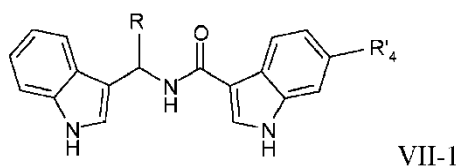
5  $R_4$  y  $R'_4$  representan independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I,

R representa un alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CH_2NHCO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $(CH_2)_nOH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-OH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-NR_aR_b$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CONH-(CH_2)_nOH$ ,  $CONH-(CH_2)_nNR_aR_b$ .

10 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula VII definidos anteriormente, en los que por lo menos uno de  $R_4$  y  $R'_4$  representa F, Cl, Br, I,

R representa un alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CH_2NHCO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $(CH_2)_nOH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-OH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-NR_aR_b$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CONH-(CH_2)_nOH$ ,  $CONH-(CH_2)_nNR_aR_b$ .

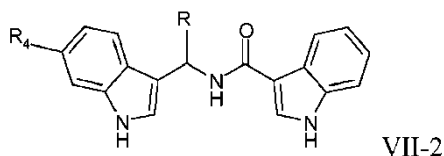
15 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula VII definidos anteriormente, que tienen la siguiente fórmula general VII-1:



20 en los que  $R'_4$  representa F, Cl, Br, I,

R representa un alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CH_2NHCO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $(CH_2)_nOH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-OH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-NR_aR_b$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CONH-(CH_2)_nOH$ ,  $CONH-(CH_2)_nNR_aR_b$ .

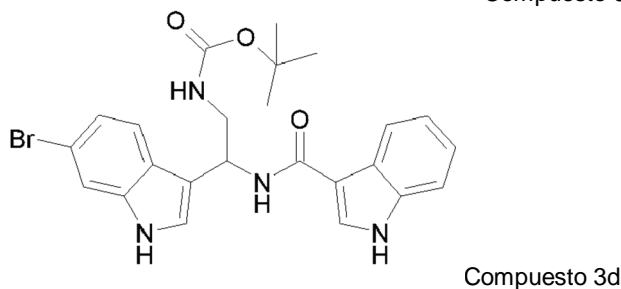
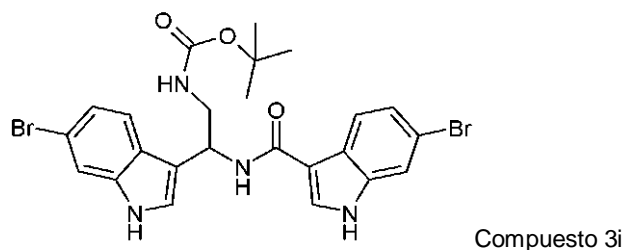
25 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula VII definidos anteriormente, que tienen la siguiente fórmula general VII-2:

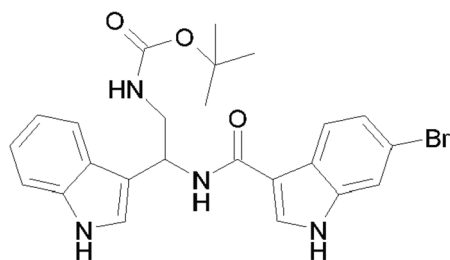


30 en los que  $R_4$  representa F, Cl, Br, I,

R representa un alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CH_2NHCO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $(CH_2)_nOH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-OH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-NR_aR_b$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CONH-(CH_2)_nOH$ ,  $CONH-(CH_2)_nNR_aR_b$ .

35 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula VII definidos anteriormente, en los que el compuesto de fórmula VII se selecciona de entre el grupo que consiste en:

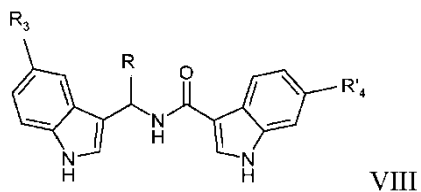




Compuesto 3e

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de una de las fórmulas I a V definidos anteriormente, que tienen la siguiente fórmula general VIII:

5



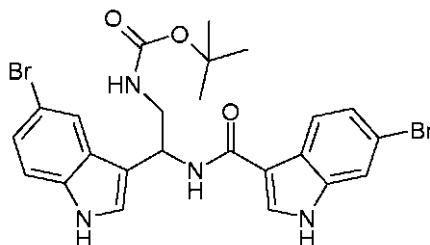
VIII

en los que:

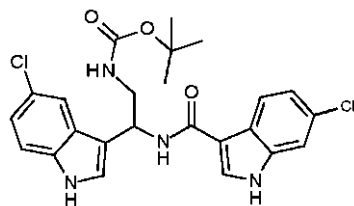
10 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan, independientemente entre sí, F, Cl, Br, I,

R representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

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



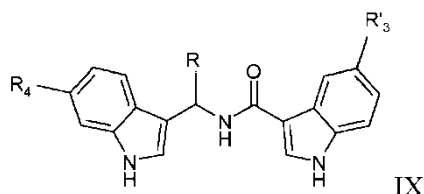
Compuesto 3g



Compuesto 6b

20

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de una de las fórmulas I a V definidos anteriormente, que tienen la siguiente fórmula general IX:



IX

25

en los que:

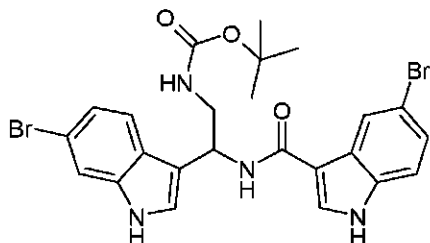
R<sub>4</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente entre sí, F, Cl, Br, I,

30 R representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

$NR_aR_b$ ,  $CO_2$ -alquilo ( $C_1$ - $C_7$ ),  $CONH-(CH_2)_nOH$ ,  $CONH-(CH_2)_nNR_aR_b$ .

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

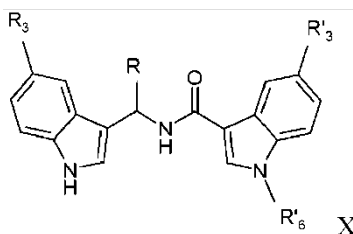
5



Compuesto 3h

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de una de las fórmulas I a V definidos anteriormente, que tienen la siguiente fórmula general X:

10



en los que:

15  $R_3$  y  $R'_3$  representan, independientemente entre sí, F, Cl, Br, I,

R representa un alquilo ( $C_1$ - $C_7$ ),  $CH_2NHCO_2$ -alquilo ( $C_1$ - $C_7$ ),  $(CH_2)_nOH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-OH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-NR_aR_b$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquilo ( $C_1$ - $C_7$ ),  $CONH-(CH_2)_nOH$ ,  $CONH-(CH_2)_nNR_aR_b$ .

20  $R'_6$  representa un alquilo ( $C_1$ - $C_7$ ).

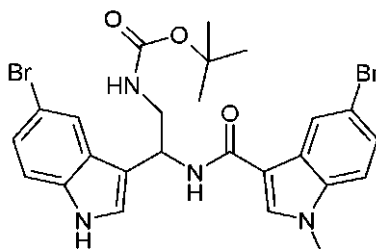
Se ha descubierto que la sustitución del nitrógeno del resto indólico portado por el grupo carbonilo, en particular por un grupo alquilo, da compuestos que son solamente inhibidores de la bomba de eflujo de NorA sin ninguna actividad antibacteriana.

25

De este modo, los compuestos de la invención son sólo antibacterianos o sólo inhibidores de la bomba de eflujo de NorA, o presentan ambas actividades.

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

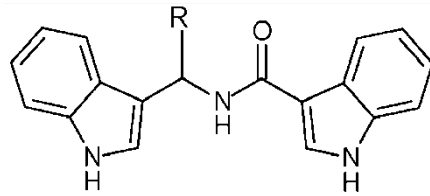
30



Compuesto 7

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de una de las fórmulas I a IV definidos anteriormente, que tienen la siguiente fórmula XI:

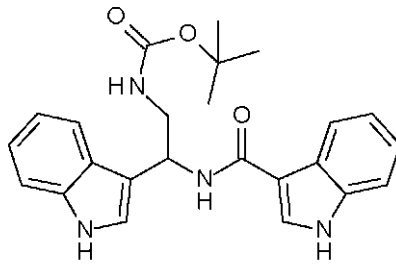
35



XI

en los que:

- 5 R representa H, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO<sub>2</sub>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CONH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-arilo, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en los que n = 2 a 12, y siendo R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, arilo y alquilo como se definen anteriormente.
- 10 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula XI definidos anteriormente, que tienen la siguiente estructura:

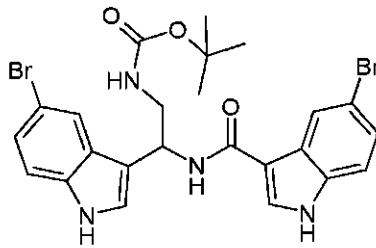


Compuesto 3a

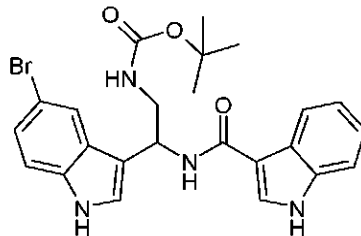
- 15 En otro aspecto, la presente invención se refiere a productos que tienen la fórmula general I a XI definidos anteriormente.

Los compuestos que tienen dicha fórmula general I a XI son nuevos compuestos como tales.

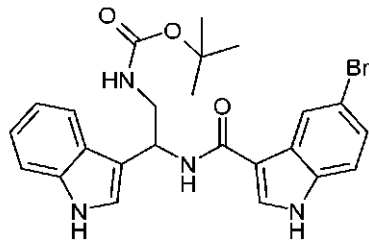
- 20 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a productos de fórmula I a XI definidos anteriormente, seleccionados de entre el grupo que consiste en:



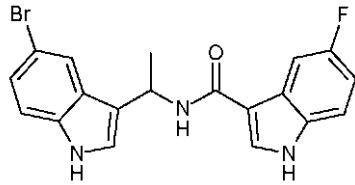
Compuesto 3f



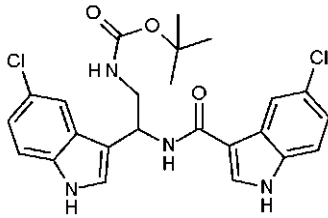
Compuesto 3b



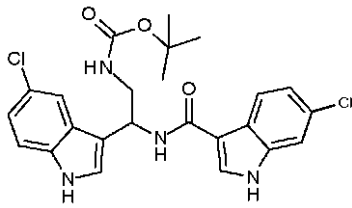
Compuesto 3c



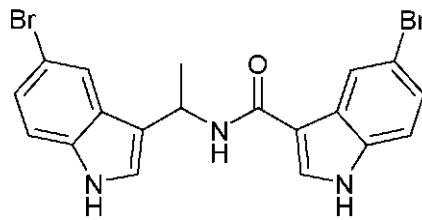
Compuesto 5



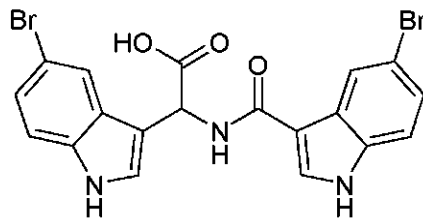
Compuesto 6a



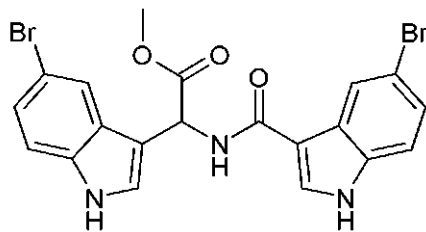
Compuesto 6b



Compuesto 4

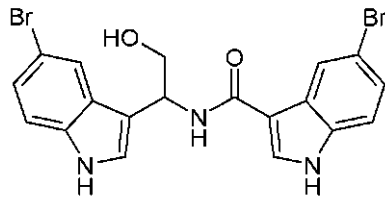


Compuesto 12

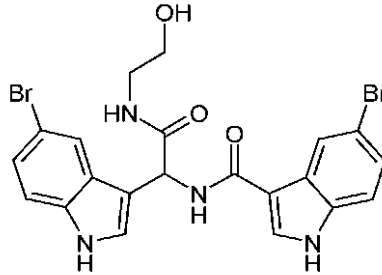


Compuesto 11

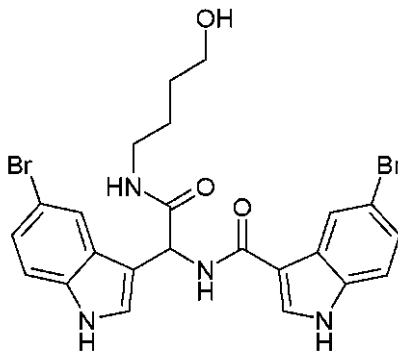




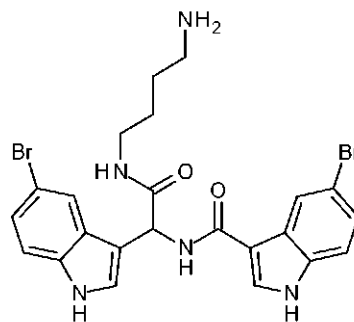
Compuesto 13



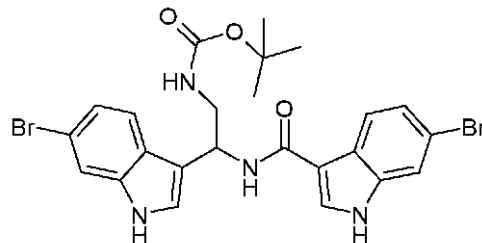
Compuesto 14



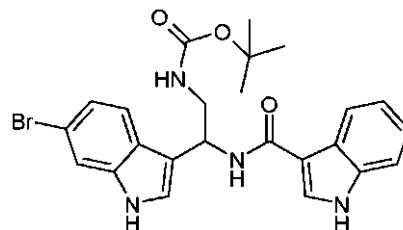
Compuesto 15



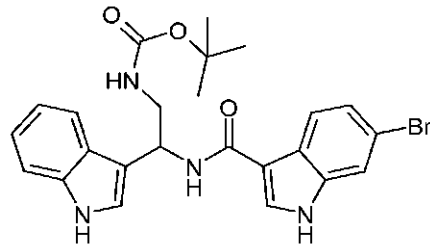
Compuesto 16



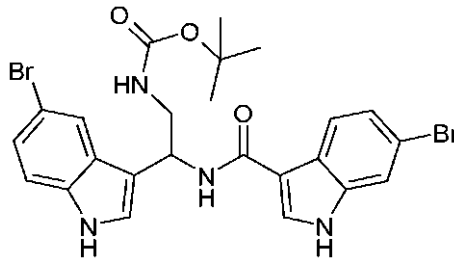
Compuesto 3i



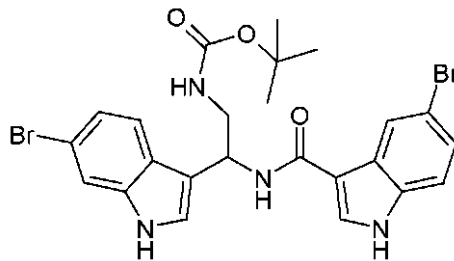
Compuesto 3d



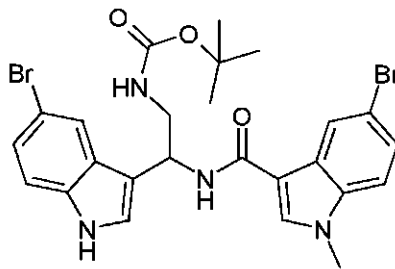
Compuesto 3e



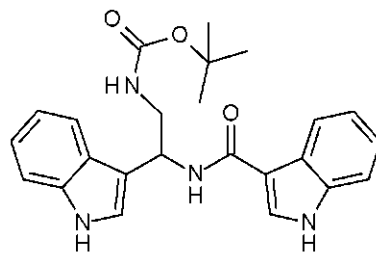
Compuesto 3g



Compuesto 3h



Compuesto 7



Compuesto 3a

5

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.

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

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

Como composiciones sólidas para administración oral, se pueden usar comprimidos, píldoras, cápsulas de gelatina, polvos o gránulos. En estas composiciones, el ingrediente 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 revestimiento destinado a la liberación controlada.

20

Como composiciones líquidas para administración oral, se pueden usar 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 saborizantes.

5 Las composiciones para administración parenteral pueden ser disoluciones o emulsiones estériles. Como disolvente o vehículo, se puede usar 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 estabilizantes.

10 La esterilización se puede llevar a cabo de varias maneras, por ejemplo usando un filtro bacteriológico, mediante irradiación o por calentamiento. También se pueden preparar en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en el momento de uso en agua estéril o en cualquier otro medio estéril inyectable.

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

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

20 Las composiciones también pueden ser aerosoles.

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

25 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, administrable por vía oral a una dosis comprendida entre alrededor de 10 mg/kg y alrededor de 200 mg/kg.

30 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, en una forma susceptible de ser administrable 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.

35 Dicha composición farmacéutica se puede administrar 2 ó 3 veces por día.

40 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, administrable por vía intravenosa a una dosis comprendida entre alrededor de 5 µg/kg y alrededor de 50 mg/kg.

45 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, en una forma susceptible de ser administrable 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 se puede administrar 2 o 3 veces por día.

50 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en: compuesto 3b, 3c, 3f, 4, 5, 6a, y 11-16.

55 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste en: compuestos 3d, 3e y 3i.

60 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende los compuestos 3g y 6b.

En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende el compuesto 3h.

65 En una forma de realización ventajosa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende el compuesto 7.

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

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable:

- por lo menos un compuesto de fórmula I como se define anteriormente, y
- 10 - por lo menos un compuesto antibiótico, en particular de la familia de las fluoroquinolonas, tales como ciprofloxacina, norfloxacina, pefloxacina, enofloxacina, ofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina,

usándose dicha composición farmacéutica para uso simultáneo o separado o para su utilización mediante extensión a lo largo del tiempo destinada al tratamiento de patologías asociadas con infecciones bacterianas que presentan una resistencia a un compuesto antibacteriano, en particular de la familia de las fluoroquinolonas.

15 Dicho compuesto antibiótico debe ser de una familia diferente de aquella del compuesto de la invención.

En esta forma de realización, si un compuesto de la invención es un inhibidor de la bomba de eflujo de NorA, la administración de dicho compuesto con un antibiótico para el que la bacteria es resistente permite restaurar la actividad antibiótica frente a bacterias que se hicieron 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 tener un espectro más amplio o una mayor actividad.

25 La composición farmacéutica de la invención como se define anteriormente comprende aproximadamente 350 a aproximadamente 2.000 mg, preferentemente aproximadamente 1.000 a aproximadamente 1.500 mg, de compuesto de fórmula (I) según la invención en 1 a 4 administraciones por día, y aproximadamente 350 a aproximadamente 2.000 mg, preferentemente aproximadamente 1.000 a aproximadamente 1.500 mg, de compuesto antibiótico, en particular de la familia de las fluoroquinolonas, tales como ciprofloxacina, en 1 a 4 administraciones por día, preferentemente en 2 administraciones por día.

### Descripción de las figuras

35 Las figuras 1A y 1B presentan curvas de destrucción frente a la concentración para los compuestos indólicos 3f y 4 frente a *S. aureus* ATCC 25923. La actividad se evalúa después de la incubación durante 18 h de cultivos de *S. aureus* en presencia del compuesto ensayado.

Figura 1A: compuesto 3f.

40 La línea continua horizontal indica la carga bacteriana al comienzo del experimento (es decir, carga bacteriana primaria). El área entre la línea continua horizontal y la línea discontinua corresponde a un efecto bacteriostático, y el área bajo la línea discontinua corresponde a un efecto bactericida (es decir, reducción logarítmica  $\geq 3$  del inóculo bacteriano primario después de la incubación durante 18 h de cultivos en presencia del compuesto ensayado).

45 Eje x: concentración del compuesto 3f (mg/l)

eje y: densidad bacteriana (log CFU/ml)

50 Figura 1B: compuesto 4

Como anteriormente, el área entre la línea continua horizontal y la línea discontinua corresponde a un efecto bacteriostático, y el área bajo la línea discontinua corresponde a un efecto bactericida.

55 Eje x: concentración del compuesto 4 (mg/l)

eje y: densidad bacteriana (log UFC/ml)

60 Las figuras 1A y 1B muestran que los compuestos indólicos 3f y 4 no tienen actividad bactericida detectable frente a *S. aureus* ATCC 25923 a concentraciones de hasta 128 mg/l, según se evalúa después de 18 h de incubación de los cultivos.

65 La Figura 2 presenta la curva de destrucción frente al tiempo del compuesto 3f (ensayado a MIC x 4, 8 ó 16) obtenida con *S. aureus* ATCC 25923.

Línea continua, diamantes negros: control libre de fármaco

Línea continua, cuadrados negros: compuesto 3f (MIC x 4); triángulos negros: 3f a MIC x 8; círculos negros: 3f a MIC x 16.

5 Eje x: tiempo (h)  
eje y: log CFU/ml

10 La figura muestra que el compuesto 3f tiene una actividad bactericida significativa frente a *S. aureus* ATCC 25923 después de una incubación durante 8 h, a 4x, 8x y 16x MIC para esta cepa. El período de incubación se prolongó hasta 18 h para 3f a 4 x MIC, y se observó un recrecimiento bacteriano progresivo. Esto puede explicar que no se encontró actividad bactericida después de la incubación durante 18 h para experimentos con curvas de destrucción frente a la concentración (véase la Figura 1A).

15 En conjunto, estos resultados muestran que los compuestos indólicos presentan un efecto bactericida temprano pero significativo frente a cepas de *S. aureus*. El rápido recrecimiento bacteriano podría imponer una administración más frecuente del compuesto indólico en la práctica clínica, para mantener una actividad bactericida significativa

20 **Ejemplos:**

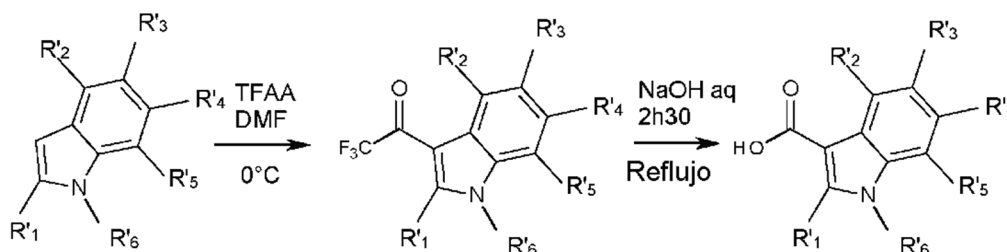
**PARTE EXPERIMENTAL - QUÍMICA**

Los siguientes ejemplos describen la síntesis de 16 compuestos de la invención (compuestos 3 a 7 y 11 a 16) y los intermedios.

25 **Ejemplo 1: Síntesis de compuestos (2)**

Estos compuestos se han preparado en dos etapas según A.S Katner, «Improved synthesis of indole-3-carboxylic acids», Organic Preparations and Procedures 1970, 2, 297-303 (esquema I).

30



(aa): R <sub>1</sub> -R <sub>6</sub> = H	(ha): R <sub>1</sub> -R <sub>6</sub> = H	(2a): R <sub>1</sub> -R <sub>6</sub> = H
(ab): R <sub>3</sub> = Br y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H	(hb): R <sub>3</sub> = Br y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H	(2b): R <sub>3</sub> = Br y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H
(ac): R <sub>4</sub> = Br y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H	(hc): R <sub>4</sub> = Br y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H	(2c): R <sub>4</sub> = Br y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H
(ad): R <sub>3</sub> = Cl y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H	(hd): R <sub>3</sub> = Cl y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H	(2d): R <sub>3</sub> = Cl y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H
(ae): R <sub>4</sub> = Cl y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H	(he): R <sub>4</sub> = Cl y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H	(2e): R <sub>4</sub> = Cl y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H
(af): R <sub>3</sub> = F y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H	(hf): R <sub>3</sub> = F y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H	(2f): R <sub>3</sub> = F y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H
(ag): R <sub>4</sub> = F y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H	(hg): R <sub>4</sub> = F y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H	(2g): R <sub>4</sub> = F y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H
(ah): R <sub>3</sub> = I y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H	(hh): R <sub>3</sub> = I y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H	(2h): R <sub>3</sub> = I y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H
(ai): R <sub>4</sub> = I y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H	(hi): R <sub>4</sub> = I y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H	(2i): R <sub>4</sub> = I y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H
(aj): R <sub>2</sub> = Br y R <sub>1</sub> , R <sub>3</sub> -R <sub>6</sub> = H	(hj): R <sub>2</sub> = Br y R <sub>1</sub> , R <sub>3</sub> -R <sub>6</sub> = H	(2j): R <sub>2</sub> = Br y R <sub>1</sub> , R <sub>3</sub> -R <sub>6</sub> = H
(ak): R <sub>5</sub> = Br y R <sub>1</sub> -R <sub>4</sub> , y R <sub>6</sub> = H	(hk): R <sub>5</sub> = Br y R <sub>1</sub> -R <sub>4</sub> , y R <sub>6</sub> = H	(2k): R <sub>5</sub> = Br y R <sub>1</sub> -R <sub>4</sub> , y R <sub>6</sub> = H
(al): R <sub>1</sub> = Br y R <sub>2</sub> -R <sub>6</sub> = H	(hl): R <sub>1</sub> = Br y R <sub>2</sub> -R <sub>6</sub> = H	(2l): R <sub>1</sub> = Br y R <sub>2</sub> -R <sub>6</sub> = H

ESQUEMA I

35

1.1: Primera etapa: acilación de indoles mediante anhídrido trifluoroacético

1-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (hb)

40 Comercialmente disponible, por ejemplo:

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

Su síntesis a partir de 5-bromoindol (ab) se describió en el siguiente artículo: D. Kumar, N. M. Kumar, K.-H. Chang,

K. Shah Eur. J. Med. Chem. 2010, 45, 4664-4668. Las condiciones experimentales usadas ((CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, DMF, 0°C, 3h) se describieron previamente en: C. J. Swain, R. Baker, C. Kneen, J. Moseley, J. Saunders, E. M. Seward, G. Stevenson, M. Beer, J. Stanton, K. Watling J. Med. Chem. 1991, 34, 140-151. Estas condiciones experimentales se presentan también en los siguientes artículos: C. M. Park, S. Y. Kim, W. K. Park, N. S. Park, C. M. Seong, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 3844-3847 y C. R. Hopkins, M. Czekaj, S. S. Kaye, Z. Gao, J. Pribish, H. Pauls, G. Liang, K. Sides, D. Cramer, J. Cairns, Y. Luo, H. Lim, R. Vaz, S. Rebello, S. Maignan, A. Dupuy, M. Mathieu, J. Levell Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 273 4-273 7.

En un matraz seco en argón, se disolvió 5-bromoindol (ab) (3,0 g, 15,31 mmoles) en DMF seca (15 ml). Esta disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (3,19 ml, 22,96 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h 30, y después se paralizó con agua. La mezcla bruta se filtró para proporcionar un sólido. Este sólido se lavó dos veces con agua y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se evaporó a vacío. El producto deseado (hb) se obtuvo como un sólido (4,381 g, 15,0 mmoles) sin purificación adicional. Rendimiento: 98%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,48 (dd, J = 2,4 y 8,4 Hz, 1H, CH), 8,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H, CH), 8,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H, CH), 8,90 (br s, 1H, NH) ppm. LRMS (ESI): m/z = 290 y 292 [(M-H)].

1-(6-Bromo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (hc)

Comercialmente disponible, por ejemplo:

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

En un matraz seco en argón, se disolvió 6-bromoindol (ac) (196 mg, 1,0 mmol) en DMF seca (3 ml). Esta disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (0,166 ml, 1,2 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, y después se paralizó con agua. La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos, y el producto se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se evaporaron a vacío. Se obtuvo el producto deseado (hc) como un sólido amarillo (277 mg, 0,95 mmoles) sin purificación adicional. Rendimiento: 95%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 7,26 (dd, J = 1,8 y 8,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,5 y 1,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 0,5 y 8,5 Hz, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 109,1 (C), 115,9 (CH), 117,0 (C), 123,4 (CH), 125,6 (CH), 126,5 (C), 134,1 (CH), 138,9 (C), 168,7 (CO) ppm.

1-(5-Cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (hd)

A una disolución agitada de 5-cloroindol (ad) (455 mg, 3,0 mmoles) en 10 ml de DMF seca, se le añadió a 0°C anhídrido trifluoroacético (0,459 ml, 3,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), y las capas orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío. Se obtuvo el producto (hd) como un sólido blanco (705 mg, 2,37 mmoles) sin purificación adicional. Rendimiento: 95%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = 7,36 (dd, J = 2,1 y 8,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 0,6 y 8,7 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 0,6 y 2,1 Hz, 1H), 8,45-8,47 (m, 1H), 11,78 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = 116,1 (CH), 116,5 (C), 122,8 (CH), 125,6 (C), 126,6 (CH), 127,0 (C), 135,1 (CH), 138,2 (C), 180,3 (CO) ppm.

1-(6-Cloro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (he)

Comercialmente disponible:

ASW MedChem, Inc. 100 Jersey Ave Box C-1 New Brunswick, NJ 08901 USA y Beta Pharma Scientific, Inc. 31 Business Park Dr. Branford, CT 06405 USA

Su síntesis a partir de 6-cloroindol (ae) se describe en las siguientes patentes: C. Bissantz, et al., Sol. Int. PCT 2007009906, 25 de junio de 2007; C. Bissantz et al., Publ. Sol. Pat. U.S. 20080161332, 03 de julio de 2008.

A una disolución agitada de 6-cloroindol (ae) (455 mg, 3,0 mmoles) en 10 ml de DMF seca, se le añadió a 0°C anhídrido trifluoroacético (0,459 ml, 3,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), y las capas orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío. Se obtuvo el producto (he) como un sólido blanco (725 mg, 2,44 mmoles) sin purificación adicional. Rendimiento: 98%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = 7,35 (dd, J = 1,1 y 8,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 11,70 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = 114,5 (CH), 116,1 (C), 122,8 (C), 124,6 (CH), 125,7 (CH), 128,2 (C), 136,1 (CH), 136,5 (C), 179,5 (CO) ppm.

5 1-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (hf)

Comercialmente disponible:

ASW MedChem, Inc. 100 Jersey Ave Box C-1 New Brunswick, NJ 08901 USA

10 Su síntesis a partir de 5-fluoroindol se describe en la siguiente patente: T. C. Hancox et al., Sol. Int. PCT 2009053715, 30 de abril de 2009.

15 A una disolución agitada de 5-fluoroindol (af) (405 mg, 3,0 mmoles) en 10 ml de DMF seca, se le añadió a 0°C anhídrido trifluoroacético (0,459 ml, 693 mg, 3,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), y las capas orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío. Se obtuvo el producto (hf) como un sólido blanco (660 mg, 2,86 mmoles) sin purificación adicional. Rendimiento: 95%.

20 1-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (hg)

Su síntesis a partir de 6-fluoro-1H-indol (ag) se describe en la patente: A. J. Ratcliffe et al., Sol. Int. PCT, 2006038001, 13 de abril de 2006.

25 El compuesto (hg) se puede preparar mediante el procedimiento descrito en la invención.

1-(5-Yodo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (hh)

30 Su síntesis a partir de 5-yodo-1H-indol (ah) se describe en la patente: C. Seong et al, Sol. Pat. Eur. 2108649, 14 de octubre de 2009. Condiciones experimentales: anhídrido trifluoroacético, DMF, 1 h, rt.

El compuesto (hh) se puede preparar mediante el procedimiento descrito en la invención.

35 1-(6-Yodo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (hi)

El compuesto (hi) se puede preparar mediante el procedimiento descrito en la invención.

40 1-(4-Bromo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (hj)

Comercialmente disponible:

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

45 Síntesis: Esaki, Tohru; Nishimura, Yoshikazu; Isshiki, Yoshiaki; Okamoto, Naoki; Furuta, Yoshiyuki; Mizutani, Akemi; Ohta, Masateru; Lai, Wayne Wen; Kotake, Tomoy, Sol. Int. PCT (2010), documento WO 2010126030 A1 20101104.

El compuesto (hj) se puede preparar mediante el procedimiento descrito en la invención.

50 1-(7-Bromo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (hk)

1-(2-Bromo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (hl)

Los compuestos (hk) y (hl) se pueden preparar mediante el procedimiento descrito en la invención.

55 1.2 Segunda etapa: síntesis de compuestos (2a-1)

Ácido 1H-indol-3-carboxílico (2a):

60 Comercialmente disponible, por ejemplo:

Acros Organics, parte de Thermo Fisher Scientific Janssens Pharmaceuticaaan 3A Geel, 2440 Bélgica

Ácido 5-bromo-1H-indol-3-carboxílico (2b)

65 Su síntesis a partir de 1-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (hb) se describe en el siguiente artículo: D.

Kumar, N. M. Kumar, K.-H. Chang, K. Shah Eur. J. Med. Chem. 2010, 45, 4664-4668. Las condiciones experimentales usadas (NaOH acuoso al 20%, reflujo) se describen anteriormente en: C. J. Swain, R. Baker, C. Kneen, J. Moseley, J. Saunders, E. M. Seward, G. Stevenson, M. Beer, J. Stanton, K. Watling J. Med. Chem. 1991, 34, 140-151. Estas condiciones experimentales también se presentan en los siguientes artículos: C. M. Park, S. Y. Kim, W. K. Park, N. S. Park, C. M. Seong Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 3844-3847 y C. R. Hopkins, M. Czekaj, S. S. Kaye, Z. Gao, J. Pribish, H. Pauls, G. Liang, K. Sides, D. Cramer, J. Cairns, Y. Luo, H. Lim, R. Vaz, S. Rebello, S. Maignan, A. Dupuy, M. Mathieu, J. Levell Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2734-2737.

Se cargó un matraz con 1-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (hb) (4,30 g, 14,72 mmoles), y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (180 ml, 20% en peso). Esta mezcla se puso a reflujo durante 2 h 30, y después se acidificó cuidadosamente hasta pH = 1 con una disolución acuosa de HCl 6M. Durante esta acidificación, el ácido carboxílico precipitó. La suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó con agua y se disolvió en una mezcla de acetato de etilo/metanol (alrededor de 9/1). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se evaporó a vacío. Se obtuvo el producto deseado (2b) (3,528 g, 14,7 mmoles) como un sólido de color beige. Rendimiento: cuant.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 7,30 (dd, *J* = 2,1 y 8,7 Hz, 1H, CH), 7,45 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, CH), 8,04 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, CH), 8,12 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, CH), 12,09 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 107,0 (C), 113,8 (CH), 114,4 (C), 122,6 (CH), 124,6 (CH), 127,8 (C), 133,4 (CH), 135,2 (C), 165,6 (CO) ppm.

#### Ácido 6-bromo-1*H*-indol-3-carboxílico (2c)

Se cargó un matraz con 1-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (hc) (292 mg, 1,0 mmol), y se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (180 ml, 20% en peso). Esta mezcla se puso a reflujo durante 5 horas. La mezcla resultante se enfrió y se lavó con éter dietílico (2 x 20 ml). La fase acuosa se acidificó entonces cuidadosamente hasta pH = 1 con una disolución acuosa de HCl 6M. El producto se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se evaporaron a vacío. Se obtuvo el producto deseado (2c) (192 mg, 0,8 mmoles) como un sólido gris. Rendimiento: 80%.

#### Ácido 5-cloro-1*H*-indol-3-carboxílico (2d)

Se suspendió 1-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol sólida (hd) (743 mg, 3,0 mmoles) en 10 ml de una disolución acuosa 4M de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hora. La disolución se extrajo con éter dietílico (2 x 25 ml), y después la fase acuosa se acidificó con una disolución acuosa de HCl 5 M hasta pH 1. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó en presencia de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a presión reducida. Se obtuvo ácido 5-cloroindólico puro (2d) (480 mg, 2,45 mmoles) como un sólido beige. Rendimiento: 82%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = 7,20 (dd, *J* = 2,0 y 8,7 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,10- 8,15 (m, 2H), 11,07 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = 110,5 (C), 115,3 (CH), 120,6 (C), 122,2 (CH), 124,5 (CH), 128,2 (C), 135,2 (CH), 138,1 (C), 167,3 (CO) ppm.

#### Ácido 6-cloro-1*H*-indol-3-carboxílico (2e)

Comercialmente disponible, por ejemplo:

American Custom Chemicals Corp. P O Box 262527 San Diego, CA 92196-2527 USA

Su síntesis a partir de 1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (he) se describe en las siguientes patentes: C. Bissantz et al, Sol. Int. PCT 2007009906, 25 de junio de 2007 (síntesis a partir de 6-cloroindol según J. Med. Chem. 1991, 34, 140); C. Bissantz et al., Publ. Sol. Pat. U.S. 20080161332, 03 de julio de 2008.

Se suspendió 1-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (he) (743 mg, 3,0 mmoles) en 10 ml de una disolución acuosa 4M de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hora. La disolución se extrajo con éter dietílico (2 x 25 ml), y después la fase acuosa se acidificó con una disolución acuosa de HCl 5 M hasta pH 1. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó en presencia de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se obtuvo ácido 6-cloroindólico puro (2e) (475 mg, 2,43 mmoles) como un sólido beige. Rendimiento: 81%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = 7,20 (dd, *J* = 1,8 y 8,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,01-8,13 (m, 2H), 11,02 (br s, 1H), 11,02 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ = 110,6 (C), 113,7 (CH), 123,6 (CH), 124,1 (CH), 125,4 (C), 128,2 (C), 134,8 (CH), 136,9 (C), 167,0 (CO) ppm.

#### Ácido 5-fluoro-1*H*-indol-3-carboxílico (2f)

Comercialmente disponible, por ejemplo:



American Custom Chemicals Corp. P O Box 262527 San Diego, CA 92196-2527 USA.

5 Su síntesis a partir de 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (hf) se describe en la siguiente patente: T. C. Hancox et al., Sol. Int. PCT 2009053715, 30 de abril de 2009.

10 Se suspendió 1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (hf) (693 mg, 3,0 mmoles) en 10 ml de una disolución acuosa 4M de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 hora. La disolución se extrajo con éter dietílico (2 x 25 ml), y después la fase acuosa se acidificó con una disolución acuosa de HCl 5 M hasta pH 1. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, y se secó en presencia de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a presión reducida. Se obtuvo ácido 5-fluoroindólico puro (2e) (451 mg, 2,52 mmoles) como un sólido beige. Rendimiento: 84%.

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 6,96 (td, *J* = 2,6 y 9,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 4,4 y 8,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 2,6 y 9,9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 11,41 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 106,9 (d, *J* = 25,1 Hz, (CH)), 111,9 (d, *J* = 26,6 Hz, CH), 114,0 (d, *J* = 9,8 Hz, (CH)), 126,2 (C), 134,7 (C), 134,9 (CH), 160,0 (d, *J* = 235,1 Hz, C), 168,8 (C), 175,5 (CO) ppm.

Ácido 6-fluoro-1*H*-indol-3-carboxílico (2g)

20 Comercialmente disponible, por ejemplo:

American Custom Chemicals Corp. P O Box 262527 San Diego, CA 92196-2527 USA.

25 Su síntesis a partir de 1-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (hg) se describe en la patente: A. J. Ratcliffe et al. Sol. Int. PCT 2006038001, 13 de abril de 2006.

El compuesto (2g) se puede preparar mediante el procedimiento descrito en la invención.

30 Ácido 5-yodo-1*H*-indol-3-carboxílico (2h)

Comercialmente disponible, por ejemplo:

American Custom Chemicals Corp. P O Box 262527 San Diego, CA 92196-252 USA.

35 Su síntesis a partir de 1-(5-yodo-1*H*-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona (hh) se describe en la patente: C. Seong et al., Sol. Pat. Eur. 2108649, 14 de octubre de 2009. Condiciones experimentales: NaOH, H<sub>2</sub>O, 3 h, 60°C.

Este compuesto (2h) se puede preparar mediante el procedimiento descrito en la invención.

40 Ácido 6-yodo-1*H*-indol-3-carboxílico (2i)

El compuesto (2i) se puede preparar mediante el procedimiento descrito en la invención.

45 Ácido 4-bromo-1*H*-indol-3-carboxílico (2j)

Comercialmente disponible, por ejemplo:

Best PharmaTech, Inc. P O Box 59394 Schaumburg, IL 60159 USA

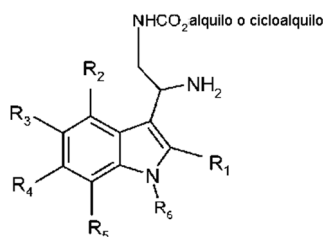
50 El compuesto (2j) se puede preparar mediante el procedimiento descrito en la invención.

Ácido 7-bromo-1*H*-indol-3-carboxílico (2k)

55 Comercialmente disponible por ejemplo:

American Custom Chemicals Corp. P O Box 262527 San Diego, CA 92196-2527 USA o Alchem Pharmtech, Inc. 160 Liberty Street, Bldg 4A Metuchen, NJ 08840 USA

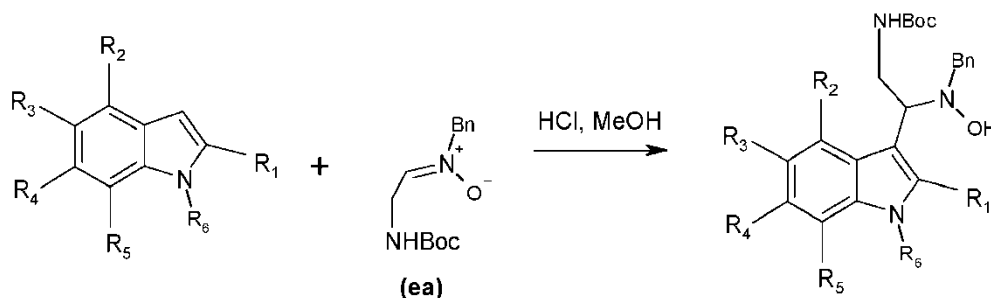
60 El compuesto (2k) se puede preparar mediante el procedimiento descrito en la invención.

**Ejemplo 2: Preparación de 1,2-diaminas indólicas monoprotectadas**5 **2.1 Síntesis de *N*-hidroxilaminas indólicas (Xa-I)**

Se prepararon *N*-hidroxilaminas indólicas (1) según los procedimientos descritos en los siguientes artículos: 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; 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; O. N. Burchak, E. Le Pihive, L. Maigre, X. Guinchard, P. Bouhours, C. Jolival, D. Schneider, M. Maurin, J.-M. Paris, J.-N. Denis, «Synthesis and evaluation of 1-(1*H*-indole-3-yl)ethanamine derivatives as new antibacterial agents», *Bioorg. Med. Chem.* 2011, 19, 3204-3215, y en la patente: J.-N. Denis, X. Guinchard, N. Moreau, L. Neuville, Y. Vallée. «Synthesis of new indole derivatives, their preparation processes, and their antibacterial uses», documentos FR 2912133 A1; WO 2008110690 A2.

El procedimiento usado para el compuesto protegido con NHBoc es representativo de otros compuestos protegidos con NH.

20



(aa): R <sub>1</sub> -R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu	(Xa): R <sub>1</sub> -R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu
(ab): R <sub>3</sub> = Br y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu	(Xb): R <sub>3</sub> = Br y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu
(ac): R <sub>4</sub> = Br y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu	(Xc): R <sub>4</sub> = Br y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu
(ad): R <sub>3</sub> = Cl y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu	(Xd): R <sub>3</sub> = Cl y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu
(ae): R <sub>4</sub> = Cl y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu	(Xe): R <sub>4</sub> = Cl y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu
(af): R <sub>3</sub> = F y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu	(Xf): R <sub>3</sub> = F y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu
(ag): R <sub>4</sub> = F y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu	(Xg): R <sub>4</sub> = F y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu
(ah): R <sub>3</sub> = I y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu	(Xh): R <sub>3</sub> = I y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu
(ai): R <sub>4</sub> = I y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu	(Xi): R <sub>4</sub> = I y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu
(aj): R <sub>2</sub> = Br y R <sub>1</sub> y R <sub>3</sub> -R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu	(Xj): R <sub>2</sub> = Br y R <sub>1</sub> y R <sub>3</sub> -R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu
(ak): R <sub>5</sub> = Br y R <sub>1</sub> -R <sub>4</sub> y R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu	(Xk): R <sub>5</sub> = Br y R <sub>1</sub> -R <sub>4</sub> y R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu
(al): R <sub>1</sub> = Br y R <sub>2</sub> -R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu	(Xl): R <sub>1</sub> = Br y R <sub>2</sub> -R <sub>6</sub> = H, alquilo = t-Bu

25

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

Se preparó una disolución fría de ácido clorhídrico mediante la reacción de 1,12 ml (1,25 g, 15,91 mmoles) de cloruro de acetilo recientemente destilado con 40 ml de metanol seco. Esta disolución se agitó a 0°C durante 15 min., y después se añadió una mezcla de tanto indol (aa) (0,93 g, 7,95 mmoles) como nitrona (ea) (2,1 g, 7,95 mmoles) en 20 ml de metanol. La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora hasta su terminación. Después se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo 3 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las capas orgánicas recogidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se purificó mediante trituración con pentano. Se obtuvo el producto (1a) como un sólido blanco (3,0 g, 7,87 mmoles). Rendimiento: 99%.

P.f.: 145-146°C. IR (puro): 3416, 3341, 3329, 3090, 3060, 3031, 2978, 2932, 2875, 2839, 1693, 1680, 1514, 1505,

26

1497, 1455, 1434, 1393, 1367, 1280, 1167, 1100  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  = 1,51 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3,50-3,70 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,75 (ABq,  $J_{\text{AB}} = 14,4$  Hz,  $\delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}} = 38,9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,14 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H, CHN), 4,88 (t,  $J = 6,5$  Hz, 1H,  $\text{NHBoc}$ ), 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). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  = 28,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 43,7 ( $\text{CH}_2$ ), 60,6 ( $\text{CH}_2$ ), 63,8 (CHN), 79,7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 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). LRMS (DCI,  $\text{NH}_3$ +isobutano):  $m/z = 382$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ . Anal. calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ : C, 69,27; H, 7,13; N, 11,02. Encontrado: C, 69,23; H, 7,36; N, 10,77.

## 10 2.2. Síntesis de *N*-hidroxilaminas halo-indólicas (Xb-l)

### Procedimiento general

15 Se preparó una disolución fría de ácido clorhídrico mediante reacción de 0,143 ml (157 mg, 2,0 mmoles) de cloruro de acetilo recientemente destilado con 5 ml de metanol seco. Esta disolución se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 15 min., y se añadió a una mezcla tanto de nitrona (ea) (1,0 mmoles) e indol (aa-l) (1,0 mmol) en 5 ml de metanol seco. La mezcla de reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 horas hasta su terminación. Después se añadió una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 ml), y las capas orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna usando EtOAc-pentano (de 1/99 hasta 40/60) dio los productos puros (Xb-l).

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

25 El compuesto (Xb) (385 mg, 0,837 mmoles) se obtuvo 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%.

30 P.f.: 170-171 $^\circ\text{C}$ . IR (puro): 3420, 3339, 2980, 2931, 1690, 1518, 1453, 1363, 1167  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 1,53 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3,5-3,7 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,7 (ABq,  $J_{\text{AB}} = 13,7$  Hz,  $\delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}} = 45,3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,03 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H, CHN), 4,87 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H,  $\text{NHBoc}$ ), 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. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  = 28,4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 44,0 ( $\text{CH}_2$ ), 60,5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 63,9 (CHN), 80,0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 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. LRMS (DCI,  $\text{NH}_3$ +isobutano):  $m/z = 460$  y  $462$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ . Anal. calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}$ : C, 57,40, H, 5,69, N, 9,13. Encontrado: C, 57,07, H, 5,65, N, 9,22.

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

40 El compuesto (Xc) (400 mg, 0,87 mmoles) se obtuvo 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%.

45 P.f.: 150 $^\circ\text{C}$ . 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  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 1,50 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3,55-3,70 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,72 (ABq,  $J_{\text{AB}} = 14,0$  Hz,  $\delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}} = 57,8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,07 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H, CHN), 4,78-4,91 (def t, 1H,  $\text{NHBoc}$ ), 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. RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz):  $\delta$  = 28,4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 43,9 ( $\text{CH}_2$ ), 60,5 ( $\text{CH}_2$ ), 63,2 (CHN), 79,9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 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. LRMS (DCI,  $\text{NH}_3$ +isobutano):  $m/z = 460$  y  $462$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ . Anal. calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{Br}$ : C, 57,40; H, 5,69; N, 9,13. Encontrado: C, 57,09; H, 5,87; N, 9,05.

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

55 El compuesto (Xd) (360 mg, 0,867 mmoles) se obtuvo 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%.

60 IR (puro): 3315, 2970, 1655, 1520, 1295, 1165, 910, 895, 790, 735, 695  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 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 (br s, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 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. LRMS (ESI):  $m/z$  (%) = 438 (22)  $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ , 416 (100)  $[(\text{M}+\text{H})^+]$ , 293 (18), 237 (89), 193 (16).

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

65 El compuesto (Xe) (340 mg, 0,819 mmoles) se obtuvo 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%.

IR (puro): 3405, 3360, 2975, 2850, 1655, 1520, 1455, 1365, 1290, 1160, 1105, 905, 800, 735, 695  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 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 (br s, 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 (br s, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28,5 (3 C), 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. LRMS (ESI):  $m/z$  (%) = 438 (17) [(M+Na) $^+$ ], 416 (97) [(M+H) $^+$ ], 293 (17), 237 (100), 193 (9).

10 2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (Xf)

El compuesto (Xf) (390 mg, 0,977 mmoles) se obtuvo 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%.

15 IR (puro): 3410, 3300, 2975, 2890, 1655, 1540, 1490, 1455, 1290, 1165, 935, 845, 745, 695  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 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. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 28,8 (3 C), 44,2, 60,9, 62,4, 78,2 (C), 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). RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = -124,2 (dt,  $J$  = 4,8 y 9,8 Hz, 1F) ppm. LRMS (ESI):  $m/z$  (%) = 422 (21) [(M+Na) $^+$ ], 400 (97) [(M+H) $^+$ ], 277 (17), 221 (100), 177 (20).

20 2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (Xg)

25 El compuesto (Xg) (340 mg, 0,85 mmoles) se obtuvo 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%.

30 IR (puro): 3410, 3365, 2975, 2875, 1655, 1625, 1520, 1290, 1165, 1140, 1095, 910, 830, 800, 735, 695  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 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 (br s, 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 (br s, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28,7 (3C), 44,0, 60,9, 64,0, 80,1 (C), 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. RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -125,0 (dt,  $J$  = 4,7 y 9,6 Hz, 1F) ppm. LRMS (ESI):  $m/z$  (%) = 422 (58) [(M+Na) $^+$ ], 400 (94) [(M+H) $^+$ ], 277 (20), 221 (100), 173 (12).

35 2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(5-yodo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (Xh)

40 El compuesto (Xh) (420 mg, 0,828 mmoles) se obtuvo 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%.

45 IR (puro): 3315, 2960, 1660, 1525, 1455, 1365, 1295, 1165, 910, 880, 790, 740, 695  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 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 (br s, 1H), 7,18-7,30 (m, 7H), 7,41 (dd,  $J$  = 1,6 y 8,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 29,9 (3C), 44,3, 59,1, 63,6, 84,2 (C), 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. LRMS (ESI):  $m/z$  (%) = 530 (33) [(M+Na) $^+$ ], 508 (100) [(M+H) $^+$ ], 329 (63).

50 2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(6-yodo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (Xi)

El compuesto (Xi) se puede obtener a partir de nitrona (ea) y 6-yodoindol (ai) según el procedimiento descrito en la invención.

55 2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(4-bromo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de *terc*-butilo (Xj)

El compuesto (Xj) (370 mg, 0,806 mmoles) se obtuvo 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%.

60 IR (puro): 3375, 3290, 2980, 2830, 1655, 1560, 1455, 1330, 1290, 1165, 1120, 910, 730, 695  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 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. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 28,9 (3C), 42,7, 62,2, 64,1, 80,2 (C), 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. LRMS (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 *tert*-butilo (Xk)

El compuesto (Xk) se puede obtener a partir de nitrona (ea) y 6-yodoindol (ak) según el procedimiento descrito en esta descripción.

5

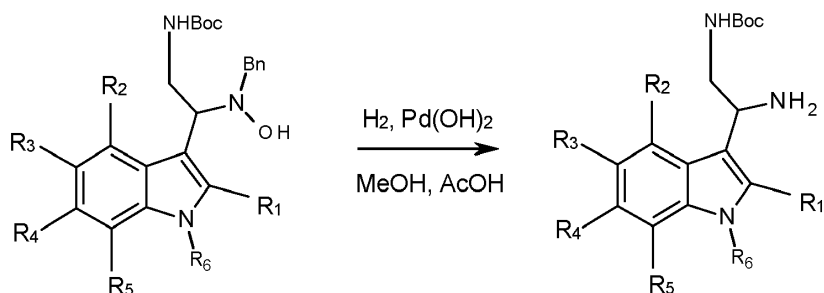
2-(Bencil(hidroxi)amino)-2-(2-bromo-1H-indol-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (XI)

El compuesto (XI) se puede obtener a partir de nitrona (ea) y 6-yodoindol (al) según el procedimiento descrito en la invención.

10

2.3 Síntesis de aminas indólicas (1a-l)

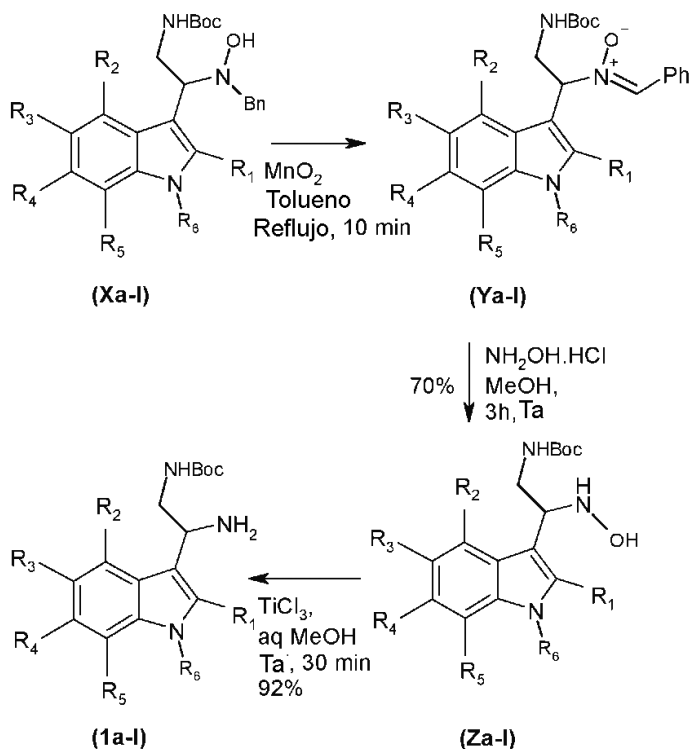
Vía A: R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> = H, alquilo = *t*-Bu



15

(Xa): R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> = H, alquilo = *t*-Bu | (1a): R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> = H, alquilo = *t*-Bu

2.3.1 Síntesis de nitronas indólicas (Ya-l)



20

(Xa): R <sub>1</sub> -R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Ya): R <sub>1</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Za): R <sub>1</sub> - R <sub>6</sub> =H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(1a): R <sub>1</sub> - R <sub>6</sub> =H, alquilo = <i>t</i> -Bu
(Xb): R <sub>3</sub> = Br y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Yb): R <sub>3</sub> = Br y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Zb): R <sub>3</sub> = Br y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = - <i>t</i> -Bu	(1b): R <sub>3</sub> = Br y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu
(Xc): R <sub>4</sub> = Br y R <sub>1</sub> - R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Yc): R <sub>4</sub> = Br y R <sub>1</sub> - R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Zc): R <sub>4</sub> = Br y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(1c): R <sub>4</sub> = Br y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu

(Xd): R <sub>3</sub> = Cl y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Yd): R <sub>3</sub> = Cl y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Zd): R <sub>3</sub> = Cl y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(1d): R <sub>3</sub> = Cl y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu
(Xe): R <sub>4</sub> = Cl y R <sub>1</sub> - R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Ye): R <sub>4</sub> = Cl y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Ze): R <sub>4</sub> = Cl y R <sub>1</sub> -R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(1e): R <sub>4</sub> = Cl y R <sub>1</sub> - R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu
(Xf): R <sub>3</sub> = F y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Yf): R <sub>3</sub> = F y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Zf): R <sub>3</sub> = F y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(1f): R <sub>3</sub> = F y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu
(Xg): R <sub>4</sub> = F y R <sub>1</sub> - R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Yg): R <sub>4</sub> = F y R <sub>1</sub> - R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Zg): R <sub>4</sub> = F y R <sub>1</sub> - R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(1g): R <sub>4</sub> = F y R <sub>1</sub> - R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu
(Xh): R <sub>3</sub> = I y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Yh): R <sub>3</sub> = I y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Zh): R <sub>3</sub> = I y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(1h): R <sub>3</sub> = I y R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , y R <sub>4</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu
(Xi): R <sub>4</sub> = I y R <sub>1</sub> - R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Yi): R <sub>4</sub> = I y R <sub>1</sub> - R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Zi): R <sub>4</sub> = I y R <sub>1</sub> - R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(1i): R <sub>4</sub> = I y R <sub>1</sub> - R <sub>3</sub> , y R <sub>5</sub> , R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu
(Xj): R <sub>2</sub> = Br y R <sub>1</sub> y R <sub>3</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Yj): R <sub>2</sub> = Br y R <sub>1</sub> y R <sub>3</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Zj): R <sub>2</sub> = Br y R <sub>1</sub> y R <sub>3</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(1j): R <sub>2</sub> = Br y R <sub>1</sub> y R <sub>3</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu
(Xk): R <sub>5</sub> = Br y R <sub>1</sub> - R <sub>4</sub> y R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Yk): R <sub>5</sub> = Br y R <sub>1</sub> - R <sub>4</sub> y R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Zk): R <sub>5</sub> = Br y R <sub>1</sub> - R <sub>4</sub> y R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(1k): R <sub>5</sub> = Br y R <sub>1</sub> - R <sub>4</sub> y R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu
(Xl): R <sub>1</sub> = Br y R <sub>2</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Yl): R <sub>1</sub> = Br y R <sub>2</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(Zl): R <sub>1</sub> = Br y R <sub>2</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu	(1l): R <sub>1</sub> = Br y R <sub>2</sub> - R <sub>6</sub> = H, alquilo = <i>t</i> -Bu

### 2.3.2. Síntesis de nitronas indólicas (Ya-l)

#### Procedimiento general

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

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

- 15 El compuesto (Ya) (560 mg, 1,48 mmoles) se obtuvo a partir de *N*-hidroxilamina (Xa) (724 mg, 1,9 mmoles) y MnO<sub>2</sub> (827 mg, 9,5 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 78%.

P.f.: 150°C. IR (puro): 3302, 3056, 2979, 2927, 1699, 1686, 1505, 1460, 1369, 1253, 1176 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,78-3,95 (m, 1H, 1H de CH<sub>2</sub>), 3,95-4,10 (m, 1H, 1H de CH<sub>2</sub>), 5,49 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, CHN), 5,6-5,7 (m, 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. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42,9 (CH<sub>2</sub>), 71,9 (CHN), 79,7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 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. LRMS (DCI, NH<sub>3</sub>+isobutano): *m/z* = 380 [(M+H)<sup>+</sup>], 279, 259, 258. HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na: 402,1794. Encontrado: 402,1797 [(M+Na)<sup>+</sup>].

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

- 30 El compuesto (Yb) (365 mg, 0,797 mmoles) se obtuvo a partir de *N*-hidroxilamina (Xb) (575 mg, 1,25 mmoles) y MnO<sub>2</sub> (544 mg, 6,25 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 64%.

P.f.: 128°C. IR (KBr): 3419, 3299, 3075, 2977, 2929, 1696, 1513, 1453, 1363, 1254, 1164, 887, 801 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,72-3,83 (m, 1H, 1H de CH<sub>2</sub>N), 3,93-4,10 (m, 1H, 1H de CH<sub>2</sub>N), 5,39 (br s, 1H, NHBoc), 5,54 (br s, 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, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28,5 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 43,0 (CH<sub>2</sub>N), 71,6 (CHN), 80,0 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 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. LRMS (DCI, NH<sub>3</sub>+isobutano): *m/z* = 458 y 460 [(M+H)<sup>+</sup>], 298 y 300, 281 y 283. HRMS (ESI) calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>79</sup>BrNa: 380,0899. Encontrado: 380,0901 [(M+Na)<sup>+</sup>].

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

- 45 El compuesto (Yc) (430 mg, 0,94 mmoles) se obtuvo a partir de *N*-hidroxilamina (Xc) (598 mg, 1,30 mmoles) y MnO<sub>2</sub> (566 mg, 6,50 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 72%.

P.f.: 186°C. IR (puro): 3276, 2979, 2934, 1699, 1505, 1460, 1369, 1253, 1169, 807, 691  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,43 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3,70-3,80 (m, 1H, 1H de  $\text{CH}_2$ ), 3,80-4,10 (m, 1H, 1H de  $\text{CH}_2$ ), 5,40 (br s, 1H, CHN), 5,50-5,55 (m, 1H,  $\text{NH}(\text{Boc})$ ), 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, 2H *orto* Ph), 9,37 (s, 1H, NH indol) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28,3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 42,7 ( $\text{CH}_2$ ), 71,6 (CHN), 79,9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 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. LRMS (ESI):  $m/z$  = 480 y 482 [(M+Na) $^+$ ], 458 y 460 [(M+H) $^+$ ], 281 y 283. HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}^{79}\text{Br}$ : 480,0899. Encontrado: 480,0891 [(M+Na) $^+$ ].

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

El compuesto (Yd) (190 mg, 0,459 mmoles) se obtuvo a partir de *N*-hidroxilamina (Xd) (290 mg, 0,70 mmoles) y  $\text{MnO}_2$  (305 mg, 3,50 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 66%.

15 IR (puro): 3265, 2980, 1695, 1505, 1450, 1365, 1250, 1160, 1130, 895, 795, 750, 690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 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), 7,2-7,10 (m, 1H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,59-7,62 (m, 2H), 8,20-8,24 (m, 2H), 9,70 (br s, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28,2 (3C), 42,7, 71,5, 79,8 (C), 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. LRMS (ESI):  $m/z$  (%) = 436 (40) [(M+Na) $^+$ ], 414 (34) [(M+H) $^+$ ], 293 (12), 237 (100), 193 (12).

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

25 El compuesto (Ye) (205 mg, 0,496 mmoles) se obtuvo a partir de *N*-hidroxilamina (Xe) (290 mg, 0,70 mmoles) y  $\text{MnO}_2$  (305 mg, 3,50 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 71%.

30 IR (puro): 3275, 2970, 1685, 1505, 1450, 1365, 1250, 1160, 1130, 905, 800, 750, 690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 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 (br s, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28,2 (3C), 42,6, 71,7, 79,8 (C), 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. LRMS (ESI):  $m/z$  (%) = 436 (81) [(M+Na) $^+$ ], 414 (33) [(M+H) $^+$ ], 293 (16), 237 (100), 193 (14).

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

El compuesto (Yf) (210 mg, 0,529 mmoles) se obtuvo a partir de *N*-hidroxilamina (Xf) (320 mg, 0,80 mmoles) y  $\text{MnO}_2$  (348 mg, 4,00 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 66%.

40 IR (puro): 3465, 3295, 3060, 2970, 1685, 1505, 1455, 1370, 1240, 1175, 1150, 1130, 940, 785, 695, 670  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 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 (br s, 1H, NH) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 27,9 (3C), 42,2, 71,4, 79,6 (C), 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) ppm. RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -123,3 (dt,  $J$  = 4,3 y 9,3 Hz, 1F) ppm. LRMS (ESI):  $m/z$  (%) = 420 (47) [(M+Na) $^+$ ], 398 (28) [(M+H) $^+$ ], 277 (15), 221 (100), 177 (15).

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

50 El compuesto (Yg) (200 mg, 0,504 mmoles) se obtuvo a partir de *N*-hidroxilamina indólica (Xg) (280 mg, 0,70 mmoles) y  $\text{MnO}_2$  (305 mg, 3,50 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 72%.

55 IR (puro): 3370, 3160, 2985, 2910, 1685, 1530, 1455, 1320, 1270, 1135, 950, 835, 685, 675  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 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 (br s, 1H, NH) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 27,6 (3C), 42,0, 71,4, 79,3 (C), 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) ppm. RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -120,4 (m, 1F) ppm. LRMS (ESI):  $m/z$  (%) = 420 (100) [(M+Na) $^+$ ], 398 (12) [(M+H) $^+$ ], 331 (8), 277 (6), 221 (36), 177 (5).

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

65 El compuesto (Yh) (240 mg, 0,475 mmoles) se obtuvo a partir de *N*-hidroxilamina indólica (Xh) (355 mg, 0,70 mmoles) y  $\text{MnO}_2$  (305 mg, 3,50 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 68%.

IR (puro): 3275, 2970, 2930, 1695, 1505, 1450, 1365, 1250, 1160, 880, 795, 750, 690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 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 (br s, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28,3 (3C), 42,8, 71,3, 80,0 (C), 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. LRMS (ESI):  $m/z$  (%) = 528 (100) [(M+Na) $^+$ ], 506 (40) [(M+H) $^+$ ], 439 (6), 329 (86).

*N*-óxido de (*Z*)-*N*-benciliden-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(6-yodo-1*H*-indol-3-il)etanamina (Yi)  
*N*-óxido de (*Z*)-*N*-benciliden-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(4-bromo-1*H*-indol-3-il)etanamina (Yj)  
*N*-óxido de (*Z*)-*N*-benciliden-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(7-bromo-1*H*-indol-3-il)etanamina (Yk)  
*N*-óxido de (*Z*)-*N*-benciliden-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-(2-bromo-1*H*-indol-3-il)etanamina (Yl)

Los compuestos (Yi), (Yj), (Yk) e (Yl) se pueden obtener de *N*-hidroxilaminas indólicas (Xi), (Xj), (Xk) y (Xl), respectivamente, según el procedimiento descrito la presente memoria.

## 2.4 Síntesis de *N*-hidroxilaminas indólicas (Za-l)

### Procedimiento general

A una disolución agitada de un equivalente de la nitrona indólica (Ya-l) en metanol, se le añadieron tres equivalentes de hidrocloreuro de hidroxilamina. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y después la disolución se concentró a vacío. Se añadió una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Después, la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml), y las capas orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a vacío. La mezcla bruta resultante se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc-pentano (desde 10/90 hasta 99/1) para dar el producto puro (Za-l) correspondiente.

### 2-(1*H*-indol-3-il)-2-(hidroxiamino)etilcarbamato de *tert*-butilo (Za)

El compuesto (Za) (265 mg, 0,91 mmoles) se obtuvo a partir de la nitrona indólica (Ya) (531 mg, 1,40 mmoles) y  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (292 mg, 4,20 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 65%.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,43 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3,4-3,6 (m, 1H, H de  $\text{CH}_2$ ), 3,6-3,8 (m, 1H, H de  $\text{CH}_2$ ), 4,37 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 1H, CHN), 5,04 (br s, 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. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28,4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 42,5 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 58,5 (CHN), 79,7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 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. LRMS (DCI,  $\text{NH}_3$ +isobutano):  $m/z$  = 314 (M+Na) $^+$ , 292 [(M+H) $^+$ ], 279, 203. HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$  [(M+H) $^+$ ]: 292,1661. Encontrado: 292,1661.

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

El compuesto (Zb) (145 mg, 0,39 mmoles) se obtuvo a partir de la nitrona (Yb) (320 mg, 0,70 mmoles) y  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (146 mg, 2,10 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 56%.

P.f.: 87°C. IR (KBr): 3419, 3307, 2977, 2936, 1692, 1516, 1456, 1366, 1254, 1172, 805  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,43 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3,35-3,65 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,25 (t,  $J$  = 5,4 Hz, 1H, CHN), 5,11 (br s, 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. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28,3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 42,5 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 58,6 (CHN), 79,9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 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. LRMS (DCI,  $\text{NH}_3$ +isobutano):  $m/z$  = 370 y 372 [(M+H) $^+$ ], 298 y 300, 281 y 283. HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$  $^{79}\text{BrNa}$  [(M+Na) $^+$ ]: 392,0586. Encontrado: 392,0591.

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

El compuesto (Zc) (170 mg, 0,46 mmoles) se obtuvo a partir de la nitrona (Yc) (366 mg, 0,80 mmoles) y  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (167 mg, 2,40 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 57%.

P.f.: 80°C. IR (KBr): 3419, 3302, 2979, 2934, 1693, 1518, 1454, 1369, 1253, 911, 807, 736  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,44 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3,35-3,55 (m, 1H, H de  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,55-3,75 (m, 1H, H de  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,35 (t,  $J$  = 5,1 Hz, 1H, CHN), 4,96 (br s, 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 (br s, 1H, NH indol) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28,4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 42,4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 58,5 (CHN), 80,0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 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. LRMS (ESI):  $m/z$  = 370 y 372 [(M+H) $^+$ ], 281 y 283. HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$  $^{79}\text{Br}$  [(M+H) $^+$ ]: 370,0766. Encontrado: 370,0768 y 372,0747.



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

El compuesto (Zd) (80 mg, 0,246 mmoles) se obtuvo a partir de la nitrona indólica (Yd) (165 mg, 0,40 mmoles) y NH<sub>2</sub>OH.HCl (83 mg, 1,20 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 62%.

IR (puro): 3410, 3290, 2975, 2925, 1685, 1515, 1455, 1365, 1250, 1160, 895, 860, 795 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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 (br s, 1H), 7,5-7,10 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,84 (br s, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28,3 (3C), 42,5, 58,7, 79,9 (C), 112,4, 118,7, 122,5, 124,1, 125,3, 127,3, 134,5 (2 C), 157,1 ppm. LRMS (ESI): *m/z* (%) = 348 (14) [(M+Na)<sup>+</sup>], 326 (16) [(M+H)<sup>+</sup>], 237 (100), 193 (12).

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

El compuesto (Ze) (100 mg, 0,308 mmoles) se obtuvo a partir de la nitrona (Ye) (165 mg, 0,40 mmoles) y NH<sub>2</sub>OH.HCl (83 mg, 1,20 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 77%.

IR (puro): 3415, 3280, 2975, 2925, 1685, 1510, 1455, 1365, 1250, 1160, 905, 800 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,43 (s, 9H), 3,40-3,62 (m, 2H), 4,30 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,06 (br s, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,87 (br s, 1H, NH indol) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 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. LRMS (ESI): *m/z* (%) = 348 (18) [(M+Na)<sup>+</sup>], 326 (14) [(M+H)<sup>+</sup>], 301 (12), 237 (100), 193 (11).

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

El compuesto (Zf) (80 mg, 0,259 mmoles) se obtuvo a partir de la nitrona indólica (Yf) (179 mg, 0,45 mmoles) y NH<sub>2</sub>OH.HCl (94 mg, 1,35 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 58%.

IR (puro): 3415, 3300, 2975, 2925, 1685, 1510, 1490, 1455, 1365, 1250, 1160, 935, 850, 795 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 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 (br s, 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 (br s, 1H, NH indol) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28,3 (3C), 42,4, 58,7, 79,9 (C), 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. RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -124,1 (m, 1F) ppm. LRMS (ESI): *m/z* (%) = 332 (49) [(M+Na)<sup>+</sup>], 310 (7) [(M+H)<sup>+</sup>], 239 (44), 221 (100).

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

El compuesto (Zg) (50 mg, 0,162 mmoles) se obtuvo a partir de la nitrona indólica (Yg) (159 mg, 0,40 mmoles) y NH<sub>2</sub>OH.HCl (83 mg, 1,20 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 40%.

IR (puro): 3415, 3290, 2975, 2920, 1685, 1500, 1455, 1365, 1250, 1160, 1140, 950, 800 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 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 (br s, 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, 1H), 7,49 (dd, *J* = 5,3 y 8,7 Hz, 1H), 8,74 (br s, 1H, NH indol) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 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. RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -120,7 (m, 1F) ppm. LRMS (ESI): *m/z* (%) = 332 (43) [(M+Na)<sup>+</sup>], 310 (6) [(M+H)<sup>+</sup>], 239 (100), 221 (75).

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

El compuesto (Zh) (125 mg, 0,30 mmoles) se obtuvo a partir de la nitrona (Yh) (202 mg, 0,40 mmoles) y NH<sub>2</sub>OH.HCl (83 mg, 1,20 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 75%.

IR (puro): 3410, 3280, 2975, 2925, 1685, 1510, 1455, 1365, 1250, 1160, 795, 750 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 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 (br s, 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 (br s, 1H, NH indol) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28,3 (3C), 42,5, 58,5, 79,9 (C), 83,0, 112,1, 113,4, 123,5, 127,9, 128,8, 130,3, 135,1, 157,0 ppm. LRMS (ESI): *m/z* (%) = 440 (18) [(M+Na)<sup>+</sup>], 418 (56) [(M+H)<sup>+</sup>], 376 (100).

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

El compuesto (Zi) se puede obtener a partir de *N*-hidroxilamina indólica (Yi) según el procedimiento descrito en la presente memoria.

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

El compuesto (Zj) (75 mg, 0,202 mmoles) se obtuvo a partir de la nitrona (Yj) (137 mg, 0,30 mmoles) y NH<sub>2</sub>OH.HCl

(63 mg, 0,90 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 68%.

IR (puro): 3415, 3275, 2975, 2925, 1685, 1510, 1365, 1335, 1250, 1160, 775, 735  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 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 (br s, 1H, NH indol) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 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. LRMS (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)

Los compuestos (Zk) y (Zl) se pueden obtener a partir de las *N*-hidroxilaminas indólicas (Yk) e (Yl), respectivamente, según el procedimiento descrito en esta patente.

## 2.5 Síntesis de aminas indólicas (1a-1)

2-Amino-2-(1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (1a)

### a. Síntesis de hidroxilamina primaria (Za)

A una disolución agitada de la hidroxilamina primaria (Za) (70 mg, 0,24 mmoles) en 1 ml de metanol se le añadieron 0,51 ml de una disolución acuosa al 15% de tricloruro de titanio (74 mg, 0,48 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió un gran exceso de una disolución acuosa al 20% de hidróxido de sodio saturada con cloruro de sodio. El metanol se eliminó a vacío, y la mezcla bruta se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc). Se obtuvo el producto (1a) como un sólido blanco (64 mg, 0,23 mmoles). Rendimiento: 97%.

### b. Síntesis de *N*-hidroxilamina indólica (Xa)

Para este procedimiento, véase: Xavier Guinchard, tesis de la Université Joseph Fourier, Grenoble 1, 2006.

A una disolución agitada de la *N*-hidroxilamina indólica (Xa) (2,0 g, 5,25 mmoles) en 93 ml de metanol y 3,5 ml de ácido acético se le añadieron 0,8 g de catalizador de Pearlman ( $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ). El argón se sustituyó por hidrógeno. Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. Después se filtró a través de celita. El filtrado resultante se trató con una disolución acuosa 6N de NaOH. Después, el metanol se evaporó a vacío. La fase acuosa resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. Tras la eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc). Se obtuvo el producto (Za) como un sólido blanco (1,31 g, 4,75 mmoles). Rendimiento: 90%.

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  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,44 (s, 9H, C(CH $_3$ ) $_3$ ), 1,76 (br s, 2H, NH $_2$ ), 3,39 (ddd,  $J$  = 6,5, 7,0 y 13,0 Hz, 1H, 1H de CH $_2$ N), 3,57 (ddd,  $J$  = 5,5, 6,5 y 13,0 Hz, 1H, 1H de CH $_2$ N), 4,41 (dd,  $J$  = 5,5 y 7,0 Hz, 1H, CHN), 4,90 (br s, 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 (br s, 1H, NH) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28,4 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 47,5 (CH $_2$ ), 48,7 (CHN), 79,3 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 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. LRMS (DCI, NH $_3$ +isobutano):  $m/z$  = 276 [(M+H) $^+$ ]. Anal. calculado para C $_{15}$ H $_{21}$ N $_3$ O $_2$ : C, 65,43; H, 7,69; N, 15,26. Encontrado: C, 65,22; H, 7,69; N, 15,19.

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

A una disolución agitada de la hidroxilamina primaria (Zb) (556 mg, 1,50 mmoles) en 5 ml de metanol se le añadieron 3,53 ml de una disolución acuosa al 15% de tricloruro de titanio (509 mg, 3,3 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió un gran exceso de una disolución acuosa al 20% de hidróxido de sodio saturada con cloruro de sodio. El metanol se eliminó a vacío, y la mezcla bruta se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc). Se obtuvo el producto (Zb) como un sólido blanco (438 mg, 1,24 mmoles). Rendimiento: 83%.

P.f.: 151°C. IR (película): 3423, 3296, 2977, 2925, 1692, 1508, 1456, 1363, 1280, 1250, 1164  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 1,41 (s, 9H, C(CH $_3$ ) $_3$ ), 3,20-3,50 (m, 2H, CH $_2$ N), 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. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, MeOD): δ = 28,7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 48,9 (CH<sub>2</sub>), 49,4 (CHN), 80,1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 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. LRMS (ESI): m/z = 354 y 356 [(M+H)<sup>+</sup>]. HRMS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br: 354,0817. Encontrado: 354,0837 [(M+H)<sup>+</sup>].

5

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

A una disolución agitada de 280 mg (0,756 mmoles) de la hidroxilamina primaria (Zc) en 3 ml de metanol se le añadieron 1,78 ml de una disolución acuosa al 15% de tricloruro de titanio (257 mg, 1,66 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió un gran exceso de una disolución acuosa al 20% de NaOH saturada con cloruro de sodio. El metanol se eliminó a vacío, y la mezcla bruta se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se evaporaron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc) para proporcionar el producto (1c) como un sólido blanco (248 mg, 0,70 mmoles). Rendimiento: 92%.

15

P.f.:80°C. IR (puro): 3287, 2977, 2931, 1692, 1505, 1458, 1364, 1171, 803 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD): δ = 1,42 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,20-3,30 (m, 1H, CH de CH<sub>2</sub>), 3,42-3,50 (m, 1H, H de CH<sub>2</sub>), 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. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, MeOD): δ = 28,7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 48,8 (CH<sub>2</sub>), 49,6 (CHN), 80,2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 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. LRMS (ESI): m/z = 354 y 356 [(M+H)<sup>+</sup>]. HRMS (ESI) calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br: 354,0817. Encontrado: 354,0812 [(M+H)<sup>+</sup>].

20

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

A una disolución agitada de la N-hidroxilamina indólica (Zd) (326 mg, 1,0 mmol) en 5 ml de metanol se le añadieron 1,7 ml de una disolución acuosa al 15% de tricloruro de titanio (339 mg, 2,2 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió un gran exceso de una disolución acuosa al 20% de NaOH saturada con NaCl. El metanol se eliminó entonces a vacío, y la mezcla bruta se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío. Se obtuvo la amina pura (1d) como un sólido blanco (288 mg, 0,932 mmoles). Rendimiento: 93%.

25

30

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 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. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 28,8 (3C), 48,7, 49,3, 80,2 (C), 113,6, 117,2, 119,2, 122,8, 124,5, 125,7, 128,6, 136,5, 156,5 ppm. LRMS (ESI): m/z (%) = 310 (13) [(M+H)<sup>+</sup>], 237 (100) [(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O+H)<sup>+</sup>].

35

#### 2.6. Síntesis de aminas (1e-l)

40

Estos compuestos se pueden preparar según el procedimiento descrito en la presente memoria.

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

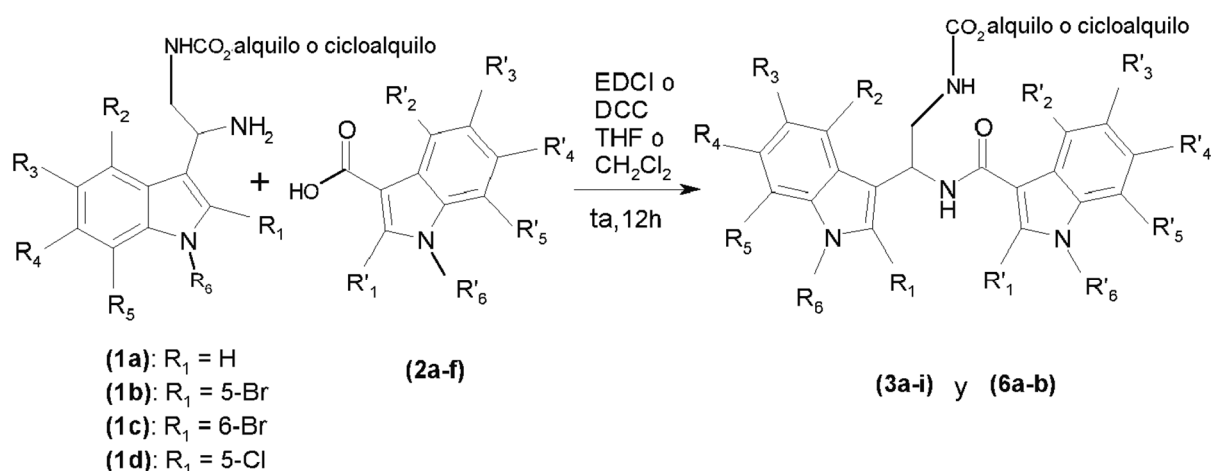
45

50

#### **Ejemplo 3: Preparación de derivados indólicos en los que R es CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) o CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)**

El procedimiento se presenta en el esquema II:

55



Esquema II

Los rendimientos obtenidos para alquilo = *tert*-butilo (3a-i y 6a-b) se resumen en la tabla I siguiente.

5

TABLA I

Referencias	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R' <sub>3</sub>	R' <sub>4</sub>	Rendimiento
3a	H	H	H	H	40%
3b	5-Br	H	H	H	73%
3c	H	H	5'-Br	H	72%
3d	H	6-Br	H	H	65%
3e	H	H	H	6'-Br	76%
3f	5-Br	H	5'-Br	H	68%
3g	5-Br	H	H	6'-Br	65%
3h	H	6-Br	5'-Br	H	52%
3i	H	6-Br	H	6'-Br	47%
6a	Cl	H	Cl	H	75%
6b	Cl	H	H	Cl	62%

(2-(1*H*-Indol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-carboxamido)etil)carbamato de *tert*-butilo 3a

10

En un matraz, se disolvió el éster *tert*-butílico del ácido [2-amino-2-(1*H*-indol-3-il)etil]carbámico (1a) (100 mg, 0,364 mmoles) en 5 ml de THF. A esta disolución, se le añadieron ácido 1*H*-indol-3-carboxílico (2a) (59 mg, 0,366 mmoles) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI, 71  $\mu$ l, 0,400 mmoles). La mezcla reaccionante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El material bruto homogéneo se diluyó entonces en una gran cantidad de acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con HCl acuoso 1N y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 3/7) para dar el producto deseado 3a (60 mg, 0,143 mmoles) como un sólido blanco. Rendimiento: 40%.

15

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO):  $\delta$  = 1,36 (s, 9H, C (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3,70-3,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,72 (m, 1H, CHN), 6,28 (s, 1H, NHBoc), 7,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H indol), 7,8-7,18 (m, 3H, H indol), 7,35-7,45 (m, 4H, H indol+NH), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H indol), 7,98 (s, 1H, H indol), 8,29 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H indol), 10,13 (s, 1H, NH), 10,64 (s grande, 1H, NH).  
 25 RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 28,2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44,5 (CH<sub>2</sub>), 45,2 (CHN), 77,7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 110,7, 111,3, 111,7, 115,1, 118,4, 118,9, 120,2, 121,0, 121,7, 122,3, 126,2, 126,4, 127,8, 136,1, 136,2, 156,0, 164,1 (C=O), 163,0 (C=O).  
 LRMS (ESI): *m/z* = 441 [(M+Na)<sup>+</sup>].

(2-(5-Bromo-1*H*-indol-3-il)-2-(1*H*-indol-3-carboxamido)etil)carbamato de *tert*-butilo (3b)

30

En un matraz, se disolvió el éster *tert*-butílico del ácido [2-amino-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)etil]carbámico (1b) (60 mg, 0,169 mmoles) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A esta disolución, se le añadieron ácido 1*H*-indol-3-carboxílico (2a) (27 mg, 0,169 mmoles) y diclohexilcarbodiimida (DCC, 38 mg, 0,186 mmoles). La mezcla reaccionante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea se evaporó a vacío, y el sólido resultante se purificó directamente mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 1/1 después 2/8) para proporcionar el producto deseado 3b (62 mg, 0,125 mmoles) como un sólido blanco. Rendimiento: 73%.

35

P.f.: 198°C descomposición (EtOAc/ciclohexano). IR: 3411, 3392, 3370, 3328, 3289, 1657, 1619, 1536, 1489, 1458, 1169, 732  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOD):  $\delta$  = 1,35 (s, 9H), 3,58-3,70 (m, 2H), 5,56-5,60 (m, 1H), 7,12-7,19 (m, 3H), 7,27 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,40 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,90-7,92 (m, 2H), 8,11 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, MeOD):  $\delta$  = 28,7, 45,7, 48,4, 80,3, 111,9, 112,7, 113,3, 114,0, 115,5, 121,9, 121,9, 122,5, 123,4, 124,8, 125,4, 127,1, 129,3, 129,4, 136,8, 138,1, 159,1, 168,2 ppm. LRMS (ESI):  $m/z$  = 497 y 499 [(M+H) $^+$ ], 519 y 521 [(M+Na) $^+$ ].

[2-(1*H*-indol-3-il)-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il-carboxamido)etil]carbarnato de *terc*-butilo 3c

10 En un matraz, se disolvió el éster *terc*-butílico del ácido (2-amino-2-1*H*-indol-3-il)etil]carbámico de (1a) (150 mg, 0,545 mmoles) en 8 ml de THF. A esta disolución, se le añadió ácido 5-bromo-1*H*-indol-3-carboxílico (2b) (131 mg, 0,545 mmoles) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI, 110  $\mu\text{l}$ , 0,599 mmoles). La mezcla reaccionante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, y después se diluyó en una gran cantidad de EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con HCl acuoso 1N, después una vez con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y después se evaporó a vacío. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 1/1 después 3/7) para proporcionar el producto deseado 3c (195 mg, 0,392 mmoles) como un sólido blanco. Rendimiento: 72%.

20 P.f.: 183°C (EtOAc/pentano). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 1,35 (s, 9H), 3,60-3,74 (m, 2H), 5,62-5,66 (m, 1H), 6,99-7,05 (m, 1H), 7,8-7,13 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 4H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,32 (s, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz, MeOD):  $\delta$  = 28,7 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 45,7 (CH $_2$ ), 48,6 (CHN), 80,3 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 111,7, 112,4, 114,4, 115,4, 119,9, 120,1, 122,7, 123,2, 124,7, 126,3, 127,7, 129,2, 130,2, 136,7, 138,3, 159,1, 167,6 ppm. IR: 3374, 3309, 1728, 1652, 1626, 1533, 1455, 1371, 1355, 1293, 1256, 1166, 739  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI):  $m/z$  = 519 y 521 [(M+Na) $^+$ ]. HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{BrNa}$ : 519,1002 y 521,0985. Encontrado: 519,1004 y 521,0982 [(M+Na) $^+$ ].

25 (2-(6-Bromo-1*H*-indol-3-il)-2-(1*H*-indolil-3-carboxamido)etil]carbarnato de *terc*-butilo 3d

30 En un matraz, se disolvió el éster *terc*-butílico del ácido [2-amino-2-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)etil]carbámico (1c) (60 mg, 0,169 mmoles) en 4 ml de THF. A esta disolución, se le añadieron ácido 1*H*-indol-3-carboxílico (2a) (28 mg, 0,169 mmoles) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI, 33  $\mu\text{l}$ , 0,186 mmoles). La mezcla reaccionante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, y después se diluyó en una gran cantidad de EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con HCl acuoso 1N, una vez con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y después se evaporó a vacío. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 1/1 después 2/8) para proporcionar el producto deseado 3d (55 mg, 0,111 mmoles) como un sólido blanco. Rendimiento: 65%.

40 P.f.: 207°C descomp. (EtOAc/ciclohexano). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 1,34 (s, 9H), 3,63-3,67 (m, 2H), 5,59-5,64 (m, 1H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,51 (d,  $J$  = 1,5 Hz), 7,65 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,08-8,11 (m, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz, MeOD):  $\delta$  = 28,7 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 45,6 (CH $_2$ ), 48,4 (CHN), 80,3 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 111,9, 112,8, 115,3, 116,0, 116,1, 121,4, 121,8, 122,0, 123,1, 123,4, 124,1, 126,6, 127,1, 129,3, 138,1, 139,0, 159,1, 168,2 ppm. IR: 3400, 3367, 3309, 2983, 2936, 1655, 1625, 1536, 1496, 1365, 1289, 1163, 807, 734  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI):  $m/z$  = 497 y 499 [(M+H) $^+$ ], 519 y 521 [(M+Na) $^+$ ]. HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{BrNa}$ : 519,1002 y 521,0985. Encontrado: 519,1005 y 521,0983 [(M+Na) $^+$ ].

45 (2-(1*H*-indol-3-il)-2-(6-bromo-1*H*-indolil-3-carboxamido)etil]carbarnato de *terc*-butilo 3e

50 En un matraz, se disolvió el éster *terc*-butílico del ácido [2-amino-2-(1*H*-indol-3-il)etil]carbámico (1a) (60 mg, 0,218 mmoles) en 4 ml de THF. A esta disolución, se le añadieron ácido 6-bromo-1*H*-indol-3-carboxílico (2c) (53 mg, 0,218 mmoles) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI, 45  $\mu\text{l}$ , 0,248 mmoles). La mezcla reaccionante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, y después se diluyó en una gran cantidad de EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con HCl acuoso 1N, una vez con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y después se evaporó a vacío. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 1/1 después 3/7) para proporcionar el producto deseado 3e (83 mg, 0,167 mmoles) como un sólido blanco. Rendimiento: 77%.

55 P.f.: 215°C (EtOAc/pentano). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 1,35 (s, 9H), 3,63-3,72 (m, 2H), 5,62-5,65 (m, 1H), 7,01 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,24 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,72 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,03 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz, MeOD):  $\delta$  = 28,7 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 45,7 (CH $_2$ ), 48,6 (CHN), 80,2 (C(CH $_3$ ) $_3$ ), 112,2 (C), 112,4 (CH), 112,5 (C), 115,3 (C), 115,6 (CH), 116,8 (C), 119,9 (CH), 120,0 (CH), 122,7 (CH), 123,1 (CH), 123,4 (CH), 125,0 (CH), 126,3 (C), 126,3 (C), 127,6 (C), 129,8 (CH), 138,3 (C), 138,9 (C), 159,1 (C), 167,6 (C) ppm. IR: 3410, 3392, 3370, 3324, 3292, 2977, 1655, 1626, 1535, 1496, 1160, 737  $\text{cm}^{-1}$ . LRMS (ESI):  $m/z$  = 519 y 521 [(M+Na) $^+$ ]. HRMS (ESI) calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{BrNa}$ : 519,1002 y 521,0985. Encontrado: 519,1004 y 521,0982 [(M+Na) $^+$ ].

60

(2-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(5-bromo-1H-indolil-3-carboxamido)etil)carbamato de *tert*-butilo 3f

En un matraz, se disolvió el éster *tert*-butílico del ácido [2-amino-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil]carbámico (1b) (60 mg, 0,169 mmoles) en 5 ml de THF. A esta disolución, se le añadió ácido 5-bromo-1H-indol-3-carboxílico (2b) (41 mg, 0,169 mmoles) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI, 33  $\mu$ l, 0,186 mmoles). La mezcla reaccionante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El material bruto homogéneo se diluyó entonces en una gran cantidad de acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con HCl acuoso 1N y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 1/1 después 3/7) para proporcionar el producto deseado 3f (67 mg, 0,116 mmoles) como un sólido blanco. Rendimiento: 68%.

P.f.: 225°C (EtOAc/pentano). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 1,35 (s, 9H), 3,56-3,71 (m, 2H), 5,55-5,59 (m, 1H), 7,18 (dd,  $J$  = 1,8 y 8,6 Hz, 1H), 7,25-7,34 (m, 4H), 7,89-7,92 (m, 2H), 8,31 (br s, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, MeOD):  $\delta$  = 28,7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45,6 (CH<sub>2</sub>), 48,3 (CHN), 80,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 111,6, 113,3, 114,0, 114,3, 115,3, 122,5, 124,6, 124,7, 125,4, 126,3, 129,1, 129,4, 130,1, 136,7, 138,8, 159,0, 167,5 ppm. IR (ATR): 3429, 3376, 3296, 2985, 1729, 1647, 1625, 1525, 1457, 1361, 1254, 1164, 887, 790 cm<sup>-1</sup>. LRMS (ESI):  $m/z$  = 597, 599 y 601 [(M+Na)<sup>+</sup>]. HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>Na: 597,0107, 599,0089 y 601,0073. Encontrado: 597,0114, 599,0091 y 601,0071 [(M+Na)<sup>+</sup>].

(2-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(6-bromo-1H-indolil-3-carboxamido)etil)carbamato de *tert*-butilo 3g

En un matraz, se disolvió el éster *tert*-butílico del ácido [2-amino-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil]carbámico (1b) (80 mg, 0,226 mmoles) en 5 ml de THF. A esta disolución, se le añadieron ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico (2c) (54 mg, 0,226 mmoles) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI, 45  $\mu$ l, 0,248 mmoles). La mezcla reaccionante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El material bruto homogéneo se diluyó entonces en una gran cantidad de acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con HCl acuoso 1N y una vez con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 1/1 después 2/8) para proporcionar el producto deseado 3g (84 mg, 0,146 mmoles) como un sólido blanco. Rendimiento: 65%.

P.f.: 203°C (EtOAc/ciclohexano). IR (ATR): 3359, 3293, 2977, 1663, 1626, 1533, 1448, 1277, 1167 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 1,35 (s, 9H), 3,58-3,69 (m, 2H), 5,55-5,58 (m, 1H), 7,18-7,27 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,90 (s, 2H), 8,03 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, MeOD):  $\delta$  = 28,7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45,6 (CH<sub>2</sub>), 48,3 (CHN), 80,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 112,2, 113,3, 114,0, 115,4, 115,6, 116,8, 122,5, 123,4, 124,7, 125,1, 125,4, 126,5, 129,4, 129,8, 136,8, 138,8, 159,1, 167,6 ppm. LRMS (ESI):  $m/z$  = 597, 599 y 601 [(M+Na)<sup>+</sup>]. HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>Na: 597,0107, 599,0089 y 601,0073. Encontrado: 597,0113, 599,0090 y 601,0071 [(M+Na)<sup>+</sup>].

(2-(6-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(5-bromo-1H-indolil-3-carboxamido)etil)carbamato de *tert*-butilo 3h

En un matraz, se disolvió el éster *tert*-butílico del ácido [2-amino-2-(6-bromo-1H-indol-3-il)etil]carbámico (1c) (40 mg, 0,113 mmoles) en 3 ml de THF. A esta disolución, se le añadieron ácido 5-bromo-1H-indol-3-carboxílico (2b) (27 mg, 0,113 mmoles) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI, 22  $\mu$ l, 0,124 mmoles). La mezcla reaccionante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El material bruto homogéneo se diluyó entonces en una gran cantidad de acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con HCl acuoso 1N y una vez con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 1/1 después 3/7) para proporcionar el producto deseado 3h deseado (34 mg, 0,059 mmoles) como un sólido blanco. Rendimiento: 52%.

P.f.: 227°C (EtOAc/pentano). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 1,35 (s, 9H), 3,61-3,71 (m, 2H), 5,59-5,65 (m, 1H), 7,12 (dd,  $J$  = 1,7 y 8,5 Hz, 1H), 7,24-7,34 (m, 3H), 7,51 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 7,64 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,32 (br s, 1H) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, MeOD):  $\delta$  = 28,7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45,6 (CH<sub>2</sub>), 48,2 (CHN), 80,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 111,6, 114,3, 115,3, 115,3, 115,8, 116,1, 121,4, 123,2, 124,1, 124,6, 126,3, 126,6, 129,1, 130,1, 136,7, 139,0, 159,1, 167,5 ppm. IR (ATR): 3364, 3293, 2978, 2933, 1652, 1628, 1530, 1455, 1290, 1253, 1162, 800, 788 cm<sup>-1</sup>. LRMS (ESI):  $m/z$  = 597, 599 y 601 [(M+Na)<sup>+</sup>]. HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>Na: 597,0107, 599,0089 y 601,0073. Encontrado: 597,0113, 599,0091 y 601,0071 [(M+Na)<sup>+</sup>].

(2-(6-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(6-bromo-1H-indolil-3-carboxamido)etil)carbamato de *tert*-butilo 3i

En un matraz, se disolvió el éster *tert*-butílico del ácido [2-amino-2-(6-bromo-1H-indol-3-il)etil]carbámico (1c) (70 mg, 0,198 mmoles) en 4 ml de THF. A esta disolución, se le añadieron ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico (2c) (47 mg, 0,198 mmoles) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI, 38  $\mu$ l, 0,217 mmoles). La mezcla reaccionante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El material bruto homogéneo se diluyó entonces en una gran cantidad de acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con HCl acuoso 1N y una vez con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano: 1/1 después 3/7) para proporcionar el producto 3i deseado (54 mg, 0,094 mmoles)

como un sólido blanco. Rendimiento: 47%.

P.f.: 231°C (EtOAc/pentano). IR (ATR): 3436, 3365, 3303, 2982, 2939, 1727, 1650, 1626, 1531, 1451, 1360, 1255, 1161, 840, 802  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 1,35 (s, 9H), 3,60-3,71 (m, 2H), 5,58-5,63 (m, 1H), 7,12 (dd,  $J$  = 1,5 y 8,5 Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J$  = 1,5 y 8,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,51 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 7,57 (d,  $J$  = 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,03 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz, MeOD):  $\delta$  = 28,7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 45,6 (CH<sub>2</sub>), 48,4 (CHN), 80,3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 112,2, 115,3, 115,7, 115,9, 116,1, 116,9, 121,4, 123,2, 123,5, 124,1, 125,1, 126,3, 126,7, 129,8, 138,9, 139,1, 159,1, 167,6 ppm. LRMS (ESI):  $m/z$  = 597, 599 y 601 [(M+Na)<sup>+</sup>]. HRMS (ESI) calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>Na: 597,0107, 599,0089 y 601,0073. Encontrado: 597,0113, 599,0091 y 601,0071 [(M+Na)<sup>+</sup>].

#### 2-(5-Cloro-1H-indol-3-il)-2-(5-cloro-1H-indol-3-carboxamido)etilcarbamato de terc-butilo 6a

A una disolución agitada de amina indólica (1d) (93 mg, 0,3 mmoles) y ácido 5-cloro-1H-indol-3-carboxílico (2d) (65 mg, 0,33 mmoles) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco se añadió a temperatura ambiente 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI, 5 mg, 0,33 mmoles). La mezcla resultante se agitó toda la noche. El CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se evaporó, y después se añadieron EtOAc (20 ml) y una disolución acuosa 1M de ácido clorhídrico (20 ml). Tras la extracción, la fase orgánica se lavó con disolución acuosa de ácido clorhídrico, disolución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna usando EtOAc-pentano (desde 10/90 hasta 80/20) produjo el bis-indol 6a puro (110 mg, 0,226 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 75%.

IR (puro): 3410, 3290, 2975, 2930, 1685, 1625, 1535, 1450, 1365, 1160, 895, 795  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,36 (s, 9H), 3,56-3,60 (m, 2H), 5,22-5,28 (m, 1H), 5,38-5,43 (m, 1H), 6,88-7,20 (m, 6H), 7,46-7,52 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,58 (s, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28,0 (3C), 44,6, 47,9, 79,8, 110,4, 112,4, 112,6, 113,7, 118,1, 120,1, 122,1, 122,8, 123,5, 124,9, 126,4, 126,7, 126,9, 128,8, 134,7, 134,8, 157,7, 165,8 ppm. LRMS (ESI):  $m/z$  (%) = 509 (39) [(M+Na)<sup>+</sup>], 237 (100).

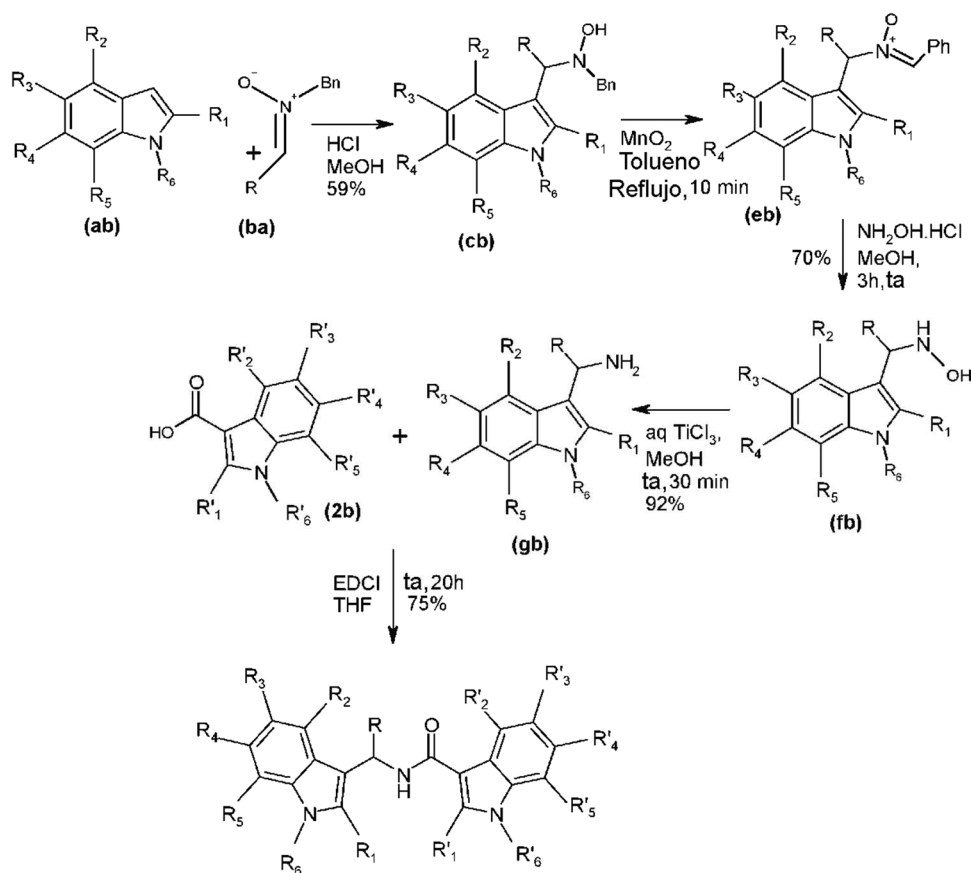
#### 2-(5-Cloro-1H-indol-3-il)-2-(6-cloro-1H-indol-3-carboxamido)etilcarbamato de terc-butilo 6b

A una disolución agitada de la amina indólica (1d) (93 mg, 0,3 mmoles) y ácido 6-cloro-1H-indol-3-carboxílico (2e) (65 mg, 0,33 mmoles) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, se le añadió a temperatura ambiente 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI, 5 mg, 0,33 mmoles). La mezcla resultante se agitó toda la noche. El CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se evaporó, y después se añadieron EtOAc (20 ml) y una disolución acuosa 1M de ácido clorhídrico (20 ml). Tras la extracción, la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1M, una disolución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La purificación del producto bruto resultante mediante cromatografía en columna usando EtOAc-pentano (desde 10/90 hasta 80/20) produjo el bis-indol 6b puro (90 mg, 0,185 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 62%.

IR (puro): 3410, 3270, 2970, 2930, 1685, 1620, 1530, 1445, 1365, 1160, 850, 795  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,36 (s, 9H), 3,57-3,63 (m, 2H), 5,22-5,28 (m, 1H), 5,40-5,45 (m, 1H), 6,89-7,19 (m, 6H), 7,42-7,54 (m, 2H), 7,96-8,01 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,61 (s, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 27,7 (3C), 44,1, 47,3, 79,4 (C), 110,5, 111,3, 112,2, 113,4, 117,9, 121,2, 121,3, 121,7, 123,3, 123,8, 124,6, 126,7, 128,0, 128,3, 134,8, 136,7, 157,5, 165,8 ppm. LRMS (ESI):  $m/z$  (%) = 509 (32) [(M+Na)<sup>+</sup>], 237 (100).

#### **Ejemplo 4: Preparación de derivados indólicos en los que R es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)**

El siguiente procedimiento dado para R = Me, R<sub>3</sub> y R'<sub>3</sub> = Br, siendo todos los otros sustituyentes H, es representativo de estos compuestos (ESQUEMA III).



Esquema III

4: R = Me, R <sub>3</sub> y R' <sub>3</sub> = Br, R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> y R' <sub>1</sub> , R' <sub>2</sub> , R' <sub>4</sub> -R' <sub>6</sub> = H
5: R = Me, R <sub>3</sub> = Br y R' <sub>3</sub> = F, R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> y R' <sub>1</sub> , R' <sub>2</sub> , R' <sub>4</sub> -R' <sub>6</sub> = H

5 4.1 Síntesis del compuesto 4

10 4.1.1 Síntesis del compuesto (gb)

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

La síntesis de este compuesto se describe en la bibliografía. Véase: 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 publicaciones.

15 En un matraz seco, se disolvió acetaldehído recién destilado (1,39 g, 31,5 mmoles) en diclorometano seco (50 ml). A esta disolución, se añadieron N-hidroxibencilamina (3,70 g, 30 mmoles) y MgSO<sub>4</sub> anhidro (15 g). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Después, la disolución se filtró a través de una almohadilla corta de celite, para eliminar el MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a vacío. Se obtuvo el producto deseado (ba) sin ninguna purificación adicional como un sólido blanco. Rendimiento: 100%.

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,82 (d, J = 5,7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,21 (q, J = 5,7 Hz, 1H, CH), 7,29-7,43 (m, 5H, CH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 12,2 (CH<sub>3</sub>), 67,7 (CH<sub>2</sub>), 127,8 (CH), 128,2 (CH), 128,8 (CH), 133,0 (CH), 134,5 (C) ppm. LRMS (ESI): m/z = 150 [(M+H)<sup>+</sup>].

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

La síntesis de este compuesto se describe en la bibliografía. Véase: 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.

30 En un matraz seco enfriado a 0°C en argón, se añadió lentamente cloruro de acetilo recién destilado (2,85 ml, 40 mmoles) a metanol seco (40 ml). Esta disolución se agitó durante 10 minutos a 0°C a fin de obtener una disolución



de HCl en metanol. En otro matraz seco, se disolvió 5-bromoindol (ab) (3,92 g, 20 mmoles) y nitrona (ba) (3,07 g, 20,6 mmoles) en metanol seco (50 ml), y esta disolución se añadió lentamente (durante 5 minutos) a la anterior. La temperatura se mantuvo a alrededor de 0°C. La reacción se agitó durante 2h 30 a 0°C y durante 45 minutos a temperatura ambiente antes de paralizarla con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El metanol se eliminó entonces mediante evaporación a presión reducida. El material bruto se extrajo tres veces con diclorometano, se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró. Tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (AcOEt/pentano, 2/8 después 1/1), se obtuvo el producto deseado (cb) como un sólido blanco. Rendimiento: 59%.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,49 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,47-3,64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 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 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 18,0 (CH<sub>3</sub>), 59,1 (CH), 59,6 (CH<sub>2</sub>), 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)].

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

La síntesis de este compuesto se describe en la siguiente publicación: O. N. Burchak, E. Le Pihive, L. Maigre, X. Guinchar, P. Bouhours, C. Jolival, D. Schneider, M. Maurin, C. Giglione, T. Meinel, J.-M. Paris, J.-N. Denis, «Synthesis and evaluation of 1-(1*H*-indol-3-yl)ethanamine derivatives as new antibacterial agents», Bioorg. Med. Chem. 2011, 19, 3204-3215. Se preparó según el procedimiento general usado para la síntesis de nitronas indólicas (Y). El compuesto (cb) (3,54 g, 10,27 mmoles) se disolvió en tolueno caliente (90 ml). Tras terminar la disolución, se añadió MnO<sub>2</sub> (4,47 g, 51,37 mmoles). La disolución se puso a reflujo durante 10 minutos y se filtró a través de una almohadilla corta de celite. El celite se lavó cuidadosamente con acetato de etilo. Después, la disolución de color pardo claro se concentró para producir un aceite marrón espeso. Este material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con sílice pretratada con 2,5% de trietilamina (Et<sub>2</sub>O puro, después Et<sub>2</sub>O con 1% y 2% de metanol), y se obtuvo el producto deseado (eb) como un sólido amarillento. Rendimiento: 47%.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 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 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 19,8 (CH<sub>3</sub>), 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. LRMS (ESI): *m/z* = 341 y 343 [(M-H)].

35 *N*-(1-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)etil)hidroxilamina (fb)

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

45 En argón, se agitó el compuesto (eb) (1,57 g, 4,57 mmoles) durante 3 horas a temperatura ambiente con hidrócloruro de hidroxilamina (1,59 g, 22,88 mmoles) en metanol (15 ml). Después, la disolución se concentró, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, la capa orgánica se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (desde AcOEt/pentano, 1/1 hasta EtOAc puro) para proporcionar el producto deseado (fb) como un sólido blanco. Rendimiento: 70%.

50 IR (puro): 3405, 3120, 2805, 1455, 1435, 1375, 1330, 1245, 1225, 1085, 885, 865, 795 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,20 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H, CH), 5,51 (br s, 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 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 19,2 (CH<sub>3</sub>), 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. LRMS (ESI): *m/z* = 253 y 255 [(M-H)].

55 1-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)etanamina (gb)

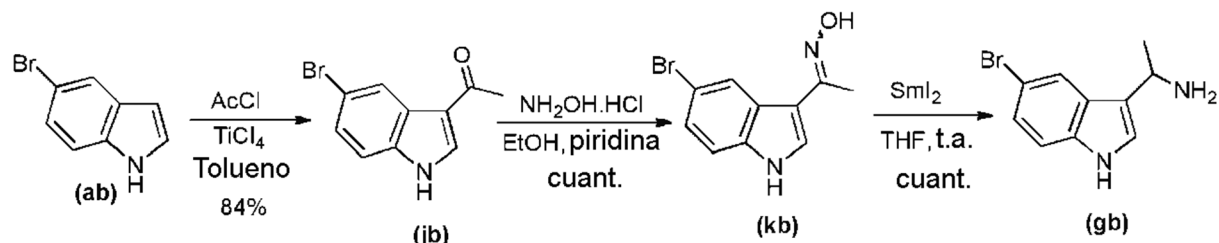
60 En un matraz, se disolvió la hidroxilamina (fb) (780 mg, 3,06 mmoles) en metanol (10 ml). Se añadió gota a gota, a temperatura ambiente, una disolución acuosa de TiCl<sub>3</sub> al 20% en peso (4,3 ml, 6,73 mmoles). Cuando se añadió la disolución oscura de TiCl<sub>3</sub>, la mezcla se volvió negra,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

65

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,38 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H, CH $_3$ ), 2,16 (br s, 2H, NH $_2$ ), 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 (br s, 1H, NH) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 25,0 (CH $_3$ ), 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. LRMS (ESI):  $m/z$  = 237 y 239 [(M-H)].

5

#### 4.1.2 Síntesis alternativa de amina indólica (gb)



#### 10 1-(5-Bromo-1H-indol-3-il)etanona (jb)

Una disolución 1M de SnCl $_4$  (10 ml, 10,0 mmoles) se añadió a una disolución agitada de 5-bromoindol (ab) (980 mg, 5,0 mmoles) y cloruro de acetilo (0,714 ml, 785 mg, 10,0 mmoles) en 20 ml de tolueno seco a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y después se añadieron 50 ml de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), y las capas orgánicas recogidas se lavaron con agua, con salmuera, se secaron sobre MgSO $_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en columna usando EtOAc-pentano (desde 5/95 hasta 80/20) produjo acetilindol puro (jb) (1,0 g, 4,2 mmoles) como un sólido blanco. Rendimiento: 84%.

15

20

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 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. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 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 NH $_2$ OH.HCl (834 mg, 12,0 mmoles) a una disolución agitada de 3-acetil-5-bromoindol (jb) (952 mg, 4,0 mmoles) y piridina (0,967 ml, 948 mg, 12,0 mmoles) en 20 ml de etanol. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 horas, y después el etanol se evaporó. Se añadió agua (50 ml), y después la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas recogidas se lavaron con agua, con salmuera, se secaron sobre MgSO $_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se obtuvo la oxima pura (kb) (1,0 g, 3,95 mmoles) como un aceite incoloro. Rendimiento: 99%.

30

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CD $_3$ OD):  $\delta$  = 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)

35

A una disolución agitada y cuidadosamente desoxigenada de la oxima indólica (kb) (633 mg, 2,5 mmoles) y H $_2$ O (720 mg, 40,0 mmol, 16 equiv.) en 10 ml de THF, se le añadió a temperatura ambiente en argón una disolución 0,1 M de Sml $_2$  (110 ml, 11,0 mmoles, 4,4 equiv.). Después de 10 minutos, se añadió una disolución saturada de Na $_2$ S $_2$ O $_3$  (20 ml) y NaHCO $_3$  (20 ml) y después EtOAc (50 ml). Tras la extracción, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na $_2$ SO $_4$  anhidro, se filtró, y se concentró. Se obtuvo la amina pura (gb) (560 mg, 2,34 mmoles) como un sólido blanco. Rendimiento: 94%.

40

45

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  = 1,38 (d,  $J$  = 6,6 Hz, 3H), 2,50 (br s, 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 (br s, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  = 24,3, 43,6, 112,3, 112,8, 121,2, 121,4, 121,5, 124,6, 127,5, 135,1 ppm.

#### 4.1.3: Síntesis del compuesto 4

##### 5-Bromo-N-(1-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil)-1H-indol-3-carboxamida 4

50

En un matraz, se disolvió la amina indólica (gb) (150 mg, 0,627 mmoles) en 10 ml de THF. A esta disolución, se le añadieron ácido 5-bromo-1H-indol-3-carboxílico (2b) (150 mg, 0,627 mmoles) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI, 107 mg, 0,690 mmoles). La mezcla reaccionante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El material bruto se diluyó entonces en una gran cantidad de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con una disolución acuosa 1N de HCl y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO $_4$  anhidro, y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (desde

55

EtOAc/pentano 3/7 hasta 1/1) para proporcionar el producto deseado 4 (220 mg, 0,477 mmoles) como un sólido blanco. Rendimiento: 76%.

P.f.: 144°C. IR (ATR): 3298, 3160, 2986, 1592, 1537, 1445, 1205  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,61 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5,49-5,56 (m, 1H, CH), 7,17 (dd,  $J$  = 1,6 y 8,4 Hz, 1H, CH), 7,27 (dd,  $J$  = 2,0 y 8,8 Hz, 1H, CH), 7,32-7,41 (m, 3H, CH), 7,82 (s, 1H, CH), 8,12 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H, NH), 8,16 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H, CH), 8,38 (s, 1H, CH), 11,11 (br s, 1H, NH), 11,70 (br s, 1H, NH) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 20,9 ( $\text{CH}_3$ ), 40,0 (CH), 110,2 (C), 111,0 (C), 113,0 (C), 113,3 (CH), 113,7 (CH), 118,1 (C), 121,3 (CH), 123,3 (CH), 123,4 (CH), 123,7 (CH), 124,2 (CH), 127,8 (C), 128,2 (C), 128,8 (CH), 134,7 (C), 135,0 (C), 163,2 (C) ppm. LRMS (ESI):  $m/z$  = 458, 460 y 462 [(M-H)].

#### 4.2 Síntesis del compuesto 5

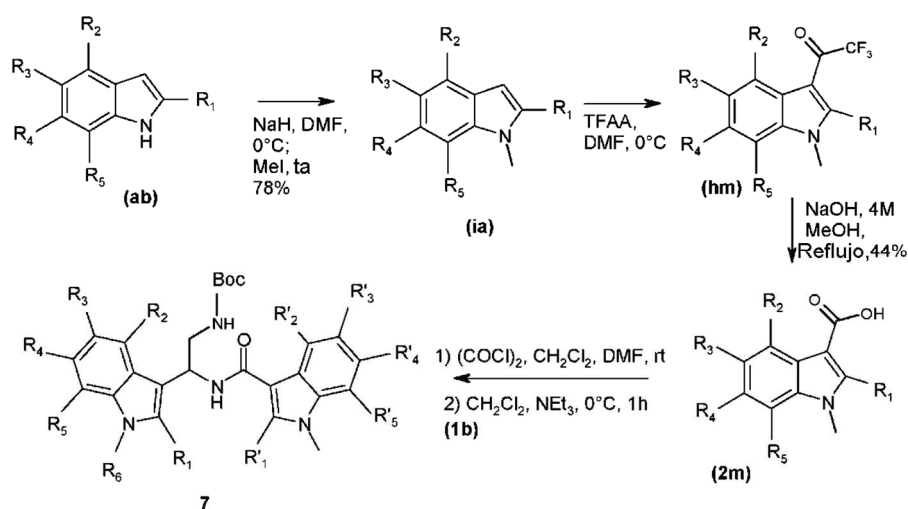
##### N-(1-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil)-5-fluoro-1H-indol-3-carboxamida 5

A una disolución agitada de amina indólica (gb) (72 mg, 0,3 mmoles) y ácido 5-fluoro-1H-indol-3-carboxílico (2f) (59 mg, 0,33 mmoles) en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco, se le añadió a temperatura ambiente 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI, 5 mg, 0,33 mmoles). La mezcla resultante se agitó toda la noche. Entonces el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se evaporó, y después se añadieron EtOAc (20 ml) y una disolución acuosa 1M de ácido clorhídrico (20 ml). Tras la extracción, la fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de ácido clorhídrico, una disolución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación del producto bruto mediante cromatografía en columna usando EtOAc-pentano (desde 1/9 hasta 8/2) produjo el bis-indol 5 puro (60 mg, 0,226 mmoles) como una espuma beige. Rendimiento: 50%.

IR (puro): 3455, 3240, 2975, 2870, 1740, 1595, 1530, 1460, 1425, 1205, 1170, 1080, 1005, 930, 850, 760  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ -DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,60 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3H), 5,49 (q,  $J$  = 6,8 Hz, 1H), 6,99 (dt,  $J$  = 2,6 y 9,0 Hz, 1H), 7,09 (dd,  $J$  = 1,9 y 8,7 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,44 (dd,  $J$  = 4,4 y 9,0 Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J$  = 2,6 y 9,6 Hz, 1H), 7,74 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 3H), 8,18 (s, 1H) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ -DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 21,3, 4,3, 106,9 (d,  $J$  = 25,1 Hz), 111,9 (d,  $J$  = 26,6 Hz), 112,3, 112,8, 114,0 (d,  $J$  = 9,8 Hz), 121,2, 121,4, 121,5, 124,6, 126,2, 127,5, 134,7, 134,9, 135,1, 160,0 (d,  $J$  = 235,1 Hz), 168,8, 175,5 ppm. LRMS (ESI):  $m/z$  = 422 y 424 [(M+Na) $^+$ ].

#### Ejemplo 5: Preparación de ácidos N-metilindólicos ( $R'_6 = \text{Me}$ )

El siguiente procedimiento dado para  $R = \text{CH}_2\text{NHBoc}$ ,  $R_3$  y  $R'_3 = \text{Br}$ , y  $R'_6 = \text{Me}$ , siendo todos los demás sustituyentes H, es representativo de estos compuestos (ESQUEMA IV).



ESQUEMA IV

7:  $R = \text{CH}_2\text{NHBoc}$ ,  $R_3$  y  $R'_3 = \text{Br}$ ,  $R'_6 = \text{Me}$ ,  $R_1, R_2, R_4-R_6$  y  $R'_1, R'_2, R'_4-R'_5 = \text{H}$

#### 5.1: Síntesis del compuesto 7

##### 5-Bromo-1-metil-1H-indol (ia)

Comercialmente disponible, por ejemplo:

Sigma-Aldrich P O Box 14508 St. Louis, MO 63178 USA o American Custom Chemicals Corp. P O Box 262527 San Diego, CA 92196-2527 USA.

5 En un matraz seco en argón, se disolvió 5-bromoindol (ab) (1,5 g, 7,65 mmoles) en DMF seca (15 ml). Después de enfriar esta mezcla hasta 0°C, se añadió hidruro de sodio (367 mg, 9,18 mmoles, 60% en aceite) para formar el anión. Esta disolución se agitó a 0°C durante 30 minutos. Entonces, se añadió yoduro de metilo (0,525 ml, 1,196 g, 8,42 mmoles). Después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y se paralizó con agua. Tras diluir en acetato de etilo y separar, la capa orgánica se lavó con salmuera tres veces, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. Se obtuvo el producto deseado (ia) (1,24 g, 5,9 mmoles) como un sólido amarillo.  
10 Rendimiento: 77%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,42 (d, J = 3,3 Hz, 1H, CH), 7,03 (d, J = 3,3 Hz, 1H, CH), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H, CH), 7,25-7,31 (m, 1H, CH), 7,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H, CH) ppm.

15 1-(5-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanol (hm)

En un matraz seco en argón, se disolvió el compuesto (ia) (1,24 g, 5,90 mmoles) en DMF seca (6 ml). Esta disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (1,23 ml, 1,860 g, 8,86 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 3h 30, y después se paralizó con agua. La mezcla bruta se filtró para proporcionar un sólido. Este sólido se lavó dos veces con agua, y se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó. Se obtuvo el producto deseado (hm) (1,62 g, 5,29 mmoles) como un sólido sin purificación adicional. Rendimiento: 90%.

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H, CH), 7,49 (dd, J = 2,1 y 8,7 Hz, 1H, CH), 7,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H, CH), 8,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H, CH) ppm.

25 Ácido 5-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxílico (2m)

Comercialmente disponible, por ejemplo:

30 Thermo Fisher Scientific Brand: Acros Organics, Acros Organics, part of Thermo Fisher Scientific Janssens Pharmaceuticaaan 3A Geel, 2440 Bélgica

35 Síntesis, véanse las referencias: M. Duflos, M.-R. Nourrisson, J. Brelet, J. Courant, G. LeBaut, N. Grimaud, J.-Y. Petit, European Journal of Medicinal Chemistry 2001, 36, 545-553. A. Breteche, M. Duflos, A. Dassonville, M.-R. Nourrisson, J. Brelet, G. Le Baut, N. Grimaud, J.-Y. Petit Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry 2002, 17, 415-424.

40 Se cargó un matraz con el compuesto (hm) (1,53 g, 5,03 mmoles) y una disolución acuosa 4M de hidróxido de sodio (40 ml). Esta mezcla se puso a reflujo durante 2h 30. Se añadió metanol (10 ml) a la mezcla, que se puso a reflujo toda la noche, y después se acidificó cuidadosamente con HCl 6M. Durante esta acidificación, el ácido carboxílico precipitó. La suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó con agua y se disolvió en una mezcla de acetato de etilo/metanol (aproximadamente 9/1). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se evaporó a vacío. Se obtuvo el producto deseado (2m) (560 mg, 2,20 mmoles) como un sólido beige. Rendimiento: 44%.

45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,38 (dd, J = 2,1 y 8,7 Hz, 1H, CH), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H, CH), 8,08 (s, 1H, CH), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H, CH), 12,13 (br s, 1H, OH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 33,1 (CH<sub>3</sub>), 105,7 (C), 112,8 (CH), 114,2 (C), 122,7 (CH), 124,6 (CH), 128,0 (C), 135,7 (C), 137,1 (CH), 165,1 (C) ppm.

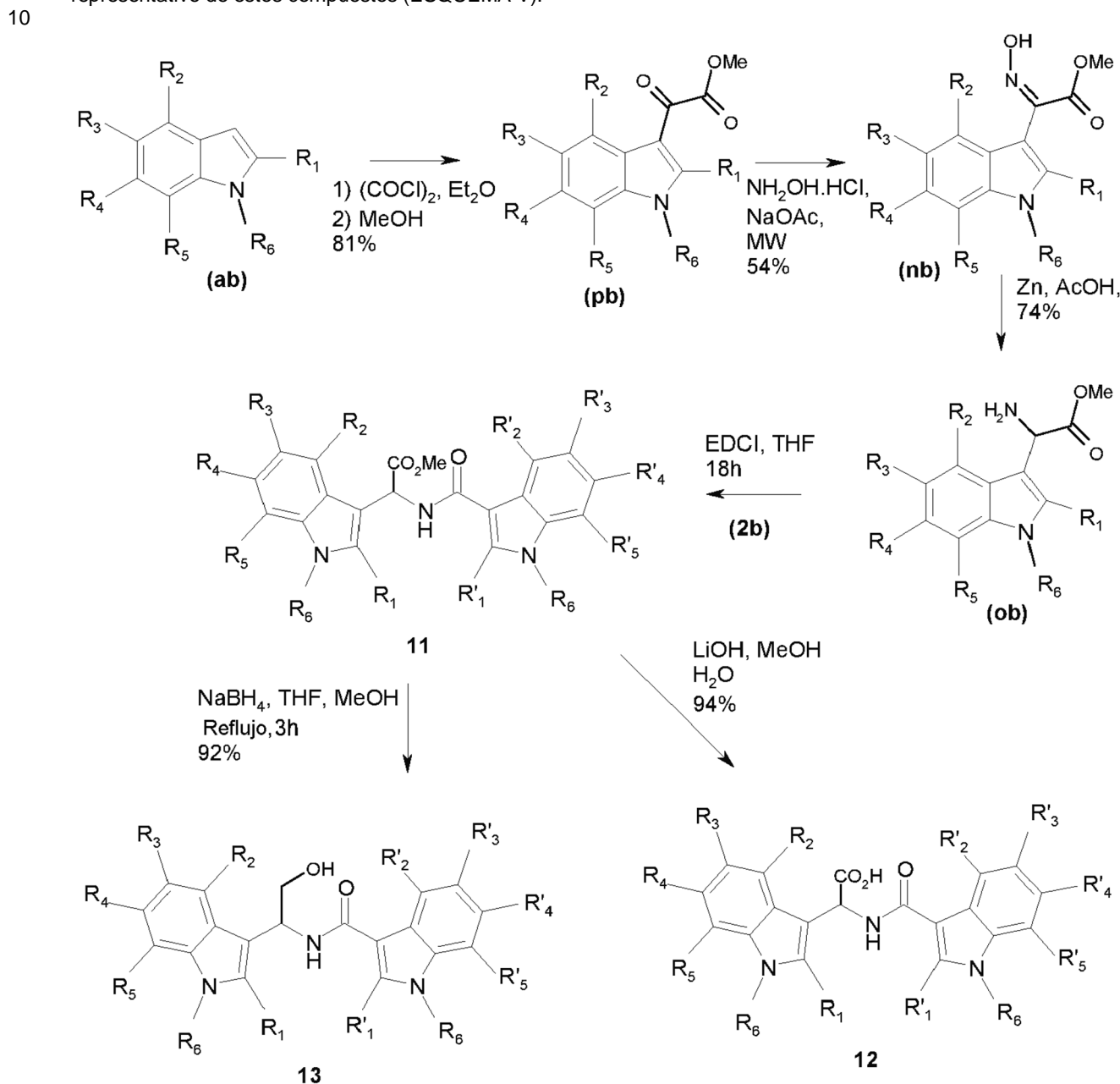
50 (2-(5-Bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxamido)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil)carbamato de terc-butilo 7

55 En un matraz seco en argón, se disolvió el ácido carboxílico (2m) (100 mg, 0,39 mmoles) en diclorometano seco (3 ml) y unas pocas gotas de DMF seca. La disolución lenta se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo recientemente destilado (60 mg, 0,47 mmoles). Después, la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, y se evaporó directamente con tolueno a presión reducida. Se obtuvo el cloruro de ácido deseado como un sólido amarillo, y se usó inmediatamente. En un matraz seco en argón, se disolvieron la amina (1b) (70 mg, 0,198 mmoles) y trietilamina (32 mg, 0,316 mmoles) en 2 ml de diclorometano seco. Después de enfriar esta disolución hasta 0°C, se añadió el cloruro de ácido obtenido previamente (65 mg, 0,237 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante una hora. La reacción se paralizó entonces con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. Tras purificar mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, desde 1/1 hasta EtOAc puro), se obtuvo el producto 7 deseado (35 mg, 0,059 mmoles) como un sólido de color blanco. Rendimiento: 30%. P.f.: 233°C. IR (ATR): 3365, 3271, 1668, 1609, 1529, 1513, 1466, 1231, 1156 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,32 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 3,40-3,54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,44-5,50 (m, 1H, CH), 6,92 (br s, 1H, NH), 7,17 (dd, J = 2,0 y 8,4 Hz, 1H, CH), 7,30-7,37

(m, 3H, CH y NH), 7,48 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H, CH), 7,84 (s, 1H, CH), 8,04-8,07 (m, 2H, CH y NH), 8,30 (s, 1H, CH), 11,13 (br s, 1H, NH) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 28,1$  (CH $_3$ ), 33,0 (CH $_3$ ), 44,2 (CH $_2$ ), 45,1 (CH), 77,6 (C), 109,1 (C), 111,7 (C), 112,3 (CH), 113,3 (C), 113,4 (CH), 114,9 (C), 121,1 (CH), 123,2 (CH), 123,3 (CH), 124,0 (CH), 124,3 (CH), 128,19 (C), 128,23 (C), 132,9 (CH), 134,7 (C), 135,3 (C), 155,8 (C), 163,2 (C) ppm.

5 **Ejemplo 6: Preparación de derivados indólicos en los que R = (CH $_2$ ) $_n$ OH, CO $_2$ H, CO $_2$ alquilo o cicloalquilo**

El siguiente procedimiento dado para R = CH $_2$ OH, R $_3$  y R' $_3$  = Br, siendo todos los otros sustituyentes H, es representativo de estos compuestos (ESQUEMA V).



Esquema V

11: R = CO $_2$ Me, R $_3$ y R' $_3$ = Br, R $_1$ , R $_2$ , R $_4$ -R $_6$ y R' $_1$ , R' $_2$ , R' $_4$ -R' $_6$ = H
12: R = CO $_2$ H, R $_3$ y R' $_3$ = Br, R $_1$ , R $_2$ , R $_4$ -R $_6$ y R' $_1$ , R' $_2$ , R' $_4$ -R' $_6$ = H
13: R = CH $_2$ OH, R $_3$ y R' $_3$ = Br, R $_1$ , R $_2$ , R $_4$ -R $_6$ y R' $_1$ , R' $_2$ , R' $_4$ -R' $_6$ = H

6.1: Preparación del compuesto 112-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-2-oxoacetato de metilo (pb)

5 Se cargó un matraz seco con 5-bromoindol (ab) (4,0 g, 20,4 mmoles) y éter dietílico seco (60 ml) en argón. Esta disolución se enfrió hasta 0°C, y se añadió cloruro de oxalilo recientemente destilado (2,10 ml, 24,5 mmoles). La disolución se volvió rápidamente amarilla. Después de agitar durante 1h 30 a 0°C, la mezcla se paralizó mediante adición de metanol (16,4 ml, 408 mmoles) a 0°C, y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La disolución se concentró, y el polvo amarillo se lavó dos veces con éter dietílico. El sólido amarillo se secó entonces a vacío para proporcionar el producto deseado (pb) (4,68 g, 16,60 mmoles) sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 81%.

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,43 (dd, J = 1,6 y 8,8 Hz, 1H, CH), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H, CH), 8,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H, CH), 8,50 (d, J = 3,3 Hz, 1H, CH), 12,66 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 52,5 (CH<sub>3</sub>), 111,8 (C), 114,8 (CH), 115,5 (C), 123,2 (CH), 126,4 (CH), 127,3 (C), 135,4 (C), 139,2 (CH), 163,3 (C), 178,3 (C) ppm. LRMS (ESI): m/z = 280 y 282 [(M-H)].

2-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(hidroxiimino)acetato de metilo (nb)

20 Se cargó un vial con el ceto-éster (pb) (600 mg, 2,13 mmoles), metanol (10 ml), agua (4 ml), acetato de sodio (1,74 g, 21,27 mmoles) e hidrócloruro de hidroxilamina (1,47 g, 21,27 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100°C bajo activación con microondas durante 45 minutos. La disolución marrón resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl acuoso 1M y con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 4/6) para proporcionar el producto deseado (nb) (342 mg, 1,15 mmoles) como un sólido rojo-marrón (2 isómeros, relación, 1/1). Rendimiento: 54%.

Isómero 1

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,83 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H, CH), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H, CH), 7,50 (s, 1H, CH), 8,02 (s, 1H, CH), 11,87 (br s, 1H, NH), 12,2 (s, 1H, OH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 62,1 (CH<sub>3</sub>), 116,5 (C), 122,2 (CH), 123,8 (C), 132,9 (CH), 134,0 (CH), 136,7 (C), 141,4 (CH), 144,1 (C), 157,2 (C), 175,1 (C) ppm.

Isómero 2

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 1H, CH), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H, CH), 7,55 (s, 1H, CH), 8,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H, CH), 11,31 (s, 1H, OH), 11,79 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 62,3 (CH<sub>3</sub>), 113,5 (C), 122,9 (CH), 124,0 (C), 133,5 (CH), 135,0 (CH), 135,4 (C), 138,7 (CH), 145,5 (C), 153,4 (C), 174,1 (C) ppm.

IR (ATR): 3359, 2953, 1719, 1607, 1531, 1419, 1235, 1106 cm<sup>-1</sup>. LRMS (ESI): m/z = 295 y 297 [(M-H)].

2-Amino-2-(5-bromo-1H-indol-3-il) acetato de metilo (ob)

45 Se disolvió la oxima indólica (nb) (1,67 g, 5,62 mmoles) en THF (30 ml). Esta disolución se añadió entonces a una mezcla fría (0°C) de ácido acético (55 ml) y agua (55 ml). Una vez que la temperatura de la mezcla se aproximó hasta 0°C, se añadió lentamente polvo de cinc (3,67 g, 56,23 mmoles) (durante 15 minutos). Tras la adición de cinc, la mezcla se agitó durante una hora a 0°C. Durante la reacción, el color de la mezcla cambió de rojo a verde. Después se añadió a la disolución acetato de etilo (80 ml), y el ácido acético se paralizó mediante adición de carbonato de potasio. La capa acuosa básica (pH = 8-9) se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se lavó dos veces con pentano y se secó a vacío para dar la amina (ob) deseada (1,17 g, 4,13 mmoles) como un sólido marrón. Rendimiento: 74%.

55 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,21 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,76 (s, 1H, CH), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H, CH), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H, CH), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H, CH), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H, CH), 11,20 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 51,3 (CH), 51,6 (CH<sub>3</sub>), 111,2 (C), 113,4 (CH), 114,3 (C), 121,3 (CH), 123,5 (CH), 124,7 (CH), 127,3 (C), 134,9 (C), 174,7 (C) ppm. LRMS(ESI): m/z = 281 y 283 [(M-H)].

2-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(5-bromo-1H-indol-3-carboxamido)acetato de metilo 11

65 En un matraz, se disolvió la amina (ob) (1,13 g, 4,0 mmoles) en 50 ml de THF. A esta disolución, se le añadieron ácido 5-bromo-1H-indol-3-carboxílico (2b) (862 mg, 3,6 mmoles) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), 680 mg, 0,768 ml, 4,38 mmoles). La mezcla reaccionante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El material

bruto se diluyó entonces en una gran cantidad de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con disolución acuosa 1N de HCl y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 1/1 después 7/3 y acetato de etilo puro) para proporcionar el producto deseado 11 como un sólido blanco. Rendimiento: 75%. Este sólido se lavó con pentano para eliminar completamente el acetato de etilo (1,10 g, 2,18 mmoles). Rendimiento: 61%.

P.f.: 126°C. IR (ATR): 3223, 3031, 1752, 1704, 1597, 1537, 1435, 1372, 1204 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,82 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH), 7,24 (dd, *J* = 1,8 y 6,6 Hz, 1H, CH), 7,28 (dd, *J* = 2,1 y 8,7 Hz, 1H, CH), 7,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, CH), 7,41 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, CH), 7,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, CH), 7,80 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, CH), 8,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, CH), 8,33 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, CH), 8,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, NH), 11,41 (br s, 1H, NH), 11,78 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 49,3 (CH), 51,9 (OCH<sub>3</sub>), 108,9 (C), 109,0 (C), 111,6 (C), 113,2 (C), 113,6 (CH), 113,8 (CH), 121,2 (CH), 123,2 (CH), 123,9 (CH), 124,4 (CH), 126,5 (CH), 127,7 (C), 128,2 (C), 130,1 (CH), 134,7 (C), 134,9 (C), 164,2 (C), 171,6 (C) ppm. LRMS (ESI): *m/z* = 502, 504 y 506 [(M-H)].

### 6.2: Preparación del compuesto 12

#### Ácido 2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-carboxamido)acético 12

Se disolvió el éster 11 (400 mg, 0,80 mmoles) en una mezcla de metanol/agua (8 ml/5,3 ml). Se añadió a esta mezcla hidróxido de litio monohidratado (133 mg, 3,20 mmoles), y la disolución se agitó durante 1h 45 a 40°C. Después, la reacción se paralizó con 27 ml de HCl acuoso 1M, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se evaporaron a vacío. Se obtuvo un sólido parduzco. Este último se lavó con pentano para eliminar totalmente el acetato de etilo. Se obtuvo el ácido carboxílico 12 deseado (370 mg, 0,75 mmoles) sin purificación adicional como un sólido beige. Rendimiento: 94%.

P.f.: 195°C. IR (ATR): 3406, 3268, 2974, 1715, 1614, 1529, 1446, 1187, 1098 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 5,78 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H, CH), 7,24 (dd, *J* = 2,0 y 8,8 Hz, 1H, CH), 7,28 (dd, *J* = 2,0 y 8,8 Hz, 1H, CH), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, CH), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, CH), 7,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, CH), 7,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, CH), 8,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, CH), 8,35 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, CH), 8,46 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H, NH), 11,37 (br s, 1H, NH), 11,78 (br s, 1H, NH), 12,54 (br s, 1H, OH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 49,2 (CH), 109,2 (C), 109,9 (C), 111,5 (C), 113,2 (C), 113,6 (CH), 113,8 (CH), 121,5 (CH), 123,2 (CH), 123,8 (CH), 124,4 (CH), 126,4 (CH), 127,8 (C), 128,2 (C), 130,0 (CH), 134,7 (C), 134,9 (C), 164,1 (C), 172,6 (C) ppm. LRMS (ESI): *m/z* = 488, 490 y 492 [(M-H)].

### 6.3: Preparación del compuesto 13

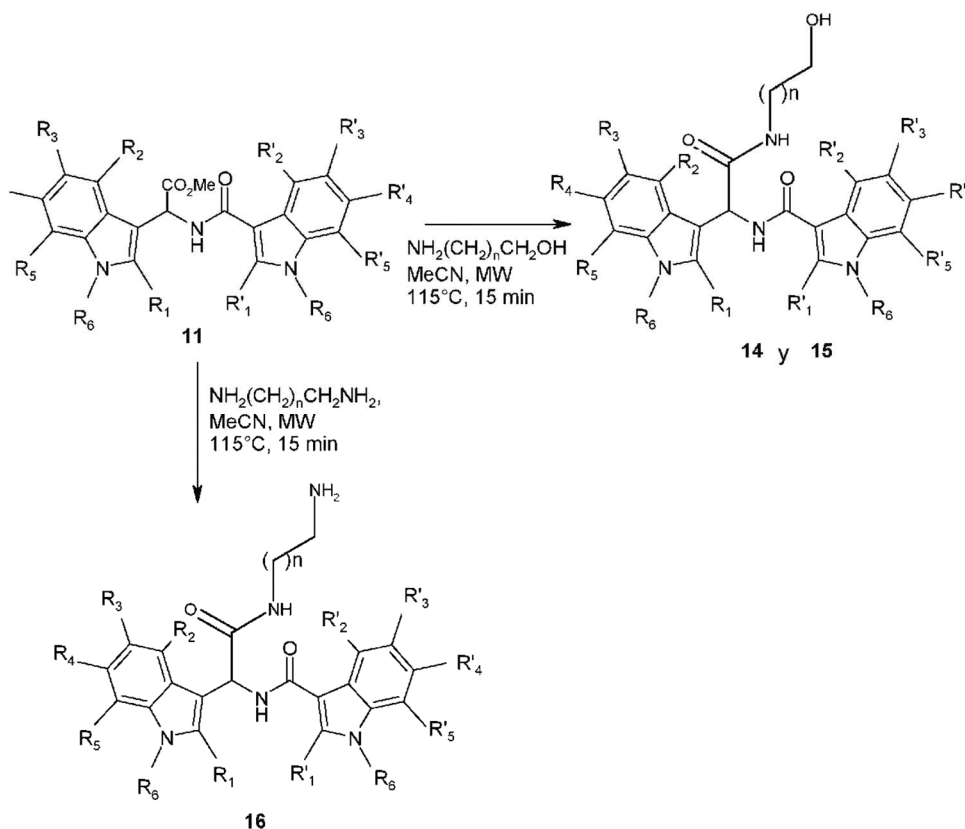
#### 5-Bromo-*N*-(1-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-3-carboxamida 13

Se disolvió el éster 11 (150 mg, 0,30 mmoles) en una mezcla de THF/metanol (5 ml/1 ml). A esta disolución, se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (114 mg, 3,0 mmoles). Durante la adición, la disolución burbujó. La mezcla se puso a reflujo durante 3 horas, y después se diluyó en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró. El residuo se lavó con pentano para proporcionar el alcohol 13 puro deseado (130 mg, 0,274 mmoles) como un polvo blanco. Rendimiento: 92%.

P.f.: 155°C. IR (ATR): 3282, 2948, 1708, 1593, 1541, 1432, 1255, 1204, 1041 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,84 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,87 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H, OH), 5,42 (ddd, *J* = 6,3, 6,3 y 8,4 Hz, 1H, CH), 7,16 (dd, *J* = 1,8 y 8,7 Hz, 1H, CH), 7,26 (dd, *J* = 2,1 y 8,4 Hz, 1H, CH), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, CH), 7,37 (s, 1H, CH), 7,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, CH), 7,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, CH), 8,06 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, NH), 8,17 (s, 1H, CH), 8,33 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, CH), 11,12 (br s, 1H, NH), 11,71 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 47,3 (CH), 63,8 (CH<sub>2</sub>), 110,2 (C), 111,0 (C), 113,0 (C), 113,2 (CH), 113,7 (CH), 114,7 (C), 121,2 (CH), 123,2 (CH), 123,3 (CH), 124,2 (CH), 124,4 (CH), 128,1 (C), 128,2 (C), 129,0 (CH), 134,7 (C), 134,8 (C), 163,7 (C) ppm. LRMS (ESI): *m/z* = 474, 476 y 478 [(M-H)].

### 55 Ejemplo 7: Preparación de derivados indólicos en los que R = CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH y CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>

El siguiente procedimiento dado para R = CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> y R'<sub>3</sub> = Br, siendo todos los otros sustituyentes H, es representativo de estos compuestos (ESQUEMA VI).



ESQUEMA VI

14: R = CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH, R <sub>3</sub> y R' <sub>3</sub> = Br, R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> y R' <sub>1</sub> , R' <sub>2</sub> , R' <sub>4</sub> -R' <sub>6</sub> = H
15: R = CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH, R <sub>3</sub> y R' <sub>3</sub> = Br, R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> y R' <sub>1</sub> , R' <sub>2</sub> , R' <sub>4</sub> -R' <sub>6</sub> = H
16: R = CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> y R' <sub>3</sub> = Br, R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>4</sub> -R <sub>6</sub> y R' <sub>1</sub> , R' <sub>2</sub> , R' <sub>4</sub> -R' <sub>6</sub> = H

5 7.1: Preparación del compuesto 145-Bromo-N-(1-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-((2-hidroxiethyl)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida 14

10 Se cargó un vial con el éster 11 (50 mg, 0,1 mmoles), carbonato de potasio (27 mg, 0,2 mmoles), etanolamina (1,0 g) y acetonitrilo (1 ml). Esta mezcla se calentó a 115°C durante 15 minutos bajo activación con microondas. El material bruto se diluyó en acetato de etilo, se lavó tres veces con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró. El residuo se recrystalizó en metanol para proporcionar un sólido blanco 14 (40 mg, 0,075 mmoles). Rendimiento: 75%.

15 P.f.: 164°C. IR (ATR): 3420, 3230, 2935, 1644, 1605, 1531, 1495, 1455, 1194 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,15-3,24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,40-3,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,65 (t, J = 5,4 Hz, 1H, OH), 5,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H, CH), 7,19 (dd, J = 2,1 y 8,7 Hz, 1H, CH), 7,27 (dd, J = 2,1 y 8,7 Hz, 1H, CH), 7,33-7,41 (m, 3H, CH), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H, CH), 8,15 (t, J = 6,0 Hz, 1H, NH), 8,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H, NH), 8,28 (s, 1H, CH), 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H, CH), 11,24 (s, 1H, NH), 11,76 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 41,6 (CH<sub>2</sub>), 49,2 (CH), 59,6 (CH<sub>2</sub>), 109,4 (C), 111,3 (C), 112,2 (C), 113,2 (C), 113,4 (CH), 113,8 (C), 121,4 (CH), 123,1 (CH), 123,5 (CH), 124,3 (CH), 125,7 (CH), 127,9 (C), 128,1 (C), 129,8 (CH), 134,7 (C), 134,8 (C), 163,6 (C), 170,6 (C) ppm.

25 7.2: Preparación del compuesto 155-Bromo-N-(1-(5-bromo-1H-indol-3-il)-2-((4-hidroxi-butil)amino)-2-oxoetil)-1H-indol-3-carboxamida 15

30 Se cargó un vial con el éster 11 (50 mg, 0,1 mmoles), carbonato de potasio (27 mg, 0,2 mmoles), 4-aminobutanol (1,0 g) y acetonitrilo (1 ml). Esta mezcla se calentó a 115°C durante 15 minutos bajo activación con microondas. El material bruto se diluyó en acetato de etilo, se lavó tres veces con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró. El residuo se recrystalizó en metanol/EtOAc para proporcionar el sólido blanco 15 (37 mg, 0,066 mmoles). Rendimiento: 66%.



P.f.: 187°C. IR (ATR): 3396, 3246, 2932, 1615, 1526, 1446, 1194  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,36-1,47 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3,8-3,13 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,30-3,38 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,33 (br s, 1H, OH), 5,89 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H, CH), 7,19 (dd,  $J$  = 2,1 y 8,7 Hz, 1H, CH), 7,27 (dd,  $J$  = 2,1 y 8,7 Hz, 1H, CH), 7,33-7,41 (m, 3H, CH), 7,87 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H, CH), 8,15 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H, NH), 8,20 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, NH), 8,28 (s, 1H, CH), 8,32 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H, CH), 11,22 (br s, 1H, NH) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 25,6 ( $\text{CH}_2$ ), 29,7 ( $\text{CH}_2$ ), 39,25 ( $\text{CH}_2$ ), 49,2 (CH), 60,3 ( $\text{CH}_2$ ), 109,4 (C), 111,3 (C), 112,3 (C), 113,1 (C), 113,4 (CH), 113,7 (CH), 121,4 (CH), 123,1 (CH), 123,5 (CH), 124,3 (CH), 125,6 (CH), 127,8 (C), 128,1 (C), 129,8 (CH), 134,6 (C), 134,8 (C), 163,5 (C), 170,2 (C) ppm.

### 7.3: Preparación del compuesto 16

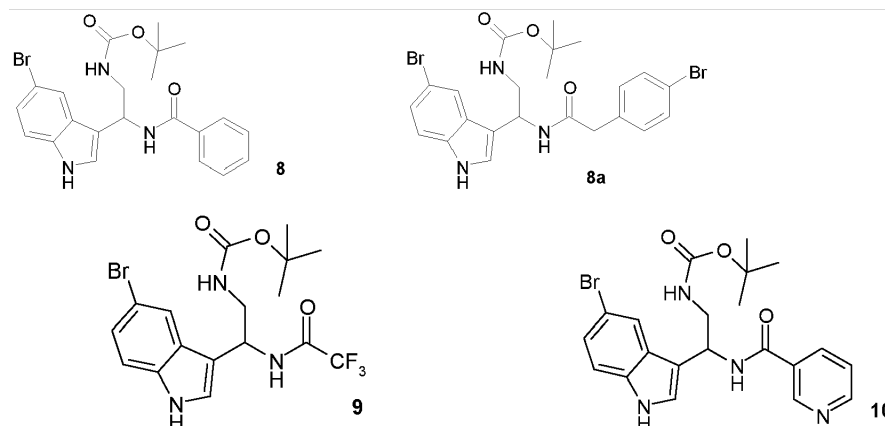
#### *N*-(2-((4-aminobutil)amino)-1-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-2-oxoetil)-5-bromo-1*H*-indol-3-carboxamida 16

Se cargó un vial con el éster 11 (60 mg, 0,119 mmoles), carbonato de potasio (58 mg, 0,214 mmoles), 4-aminobutanol (1,2 g) y acetonitrilo (1,5 ml). Esta mezcla se calentó a 115°C durante 15 minutos bajo activación con microondas. El material bruto se diluyó en acetato de etilo, se lavó tres veces con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se concentró para proporcionar el producto 16 (39 mg, 0,07 mmoles) como un sólido blanco. Rendimiento: 59%.

P.f.: 205°C. IR (ATR): 3256, 2928, 2869, 1610, 1531, 1444, 1205  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,17-1,33 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,33-1,47 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,43-2,52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,5-3,14 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5,89 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H, CH), 7,19 (dd,  $J$  = 1,8 y 8,7 Hz, 1H, CH), 7,27 (dd,  $J$  = 1,8 y 8,7 Hz, 1H, CH), 7,33-7,41 (m, 3H, CH), 7,88 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H, CH), 8,14-8,24 (m, 2H, 2 NH), 8,28-8,32 (m, 2H, CH), 11,22 (br s, 1H, NH) ppm.

### Ejemplo 8: Ejemplos comparativos

El acoplamiento del compuesto (1b) con ácido benzoico, ácido *p*-bromobencilcarboxílico, ácido trifluoroacético o ácido piridin-3-carboxílico, (ácido nicotínico) da los compuestos 8, 8a, 9 y 10, respectivamente:



### Síntesis de los compuestos 8, 8a, 9 y 10

#### (2-Benzamido-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)etil)carbamato de *t*-butilo 8

En un matraz seco en argón, se disolvieron el éster *tert*-butílico del ácido [2-amino-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)etil]carbámico (1b) (60 mg, 0,17 mmoles) y trietilamina (0,028 ml, 0,20 mmoles) en 2 ml de diclorometano seco. Después de enfriar esta disolución hasta 0°C, se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (0,020 ml, 0,17 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. Después, la reacción se paralizó con agua, y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 1M y agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, desde 1/1 hasta 7/3). Tras recristalizar en una mezcla de acetato de etilo y pentano, se obtuvo el producto 8 deseado (45 mg, 0,098 mmoles) como un sólido blanco. Rendimiento: 58%.

P.f.: 187°C. IR (ATR): 3375, 3310, 1661, 1629, 1519, 1276, 1163  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,33 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ), 3,44-3,52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 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 (br s, 1H, NH) ppm. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 28,1 ( $\text{CH}_3$ ), 44,1 ( $\text{CH}_2$ ), 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. LRMS (ESI):  $m/z$  = 480 y 482 [(M+Na) $^+$ ].

(2-(p-Bromo)benzamido-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)etil)carbamato de terc-butilo 8a

5 En un matraz seco en argón, se disolvió ácido 4-bromofenilacético (860 mg, 4 mmoles) en diclorometano seco (30 ml) y unas pocas gotas de DMF seca. La disolución lenta se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo recientemente destilado (0,412 ml, 4,8 mmoles). Después, la mezcla se agitó 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 obtener una disolución 1M.

10 En un matraz seco en 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 mmoles) y trietilamina (0,033 ml, 0,24 mmoles) en 1 ml de diclorometano seco. Después de enfriar esta disolución hasta 0°C, se añadió gota a gota la disolución 1M de cloruro de 2-(4-bromofenil)acetilo obtenida anteriormente (0,204 ml, 0,204 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante una hora. Después, la reacción se paralizó con agua, y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa 1M de HCl y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, desde 1/1 hasta 8/2). Tras recristalizar en una mezcla de acetato de etilo y pentano, se obtuvo el producto 8a deseado (50 mg, 0,09 mmoles) como un sólido blanco. Rendimiento: 54%.

20 P.f.: 131°C. IR (ATR): 3425, 3338, 1678, 1634, 1533, 1488, 1458, 1276, 1169 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,34 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 3,29-3,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 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 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 29,1 (CH<sub>3</sub>), 42,6 (CH<sub>2</sub>), 45,1 (CH<sub>2</sub>), 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. LRMS (ESI): m/z = 572, 573, 574, 575 y 576 [(M+Na)<sup>+</sup>].

(2-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)etil)carbamato de terc-butilo 9

30 En un matraz seco en 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 mmoles) y trietilamina (0,063 ml, 0,452 mmoles) en 2 ml de diclorometano seco. Después de enfriar esta disolución hasta 0°C, se añadió anhídrido trifluoroacético (0,035 ml, 0,248 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos.

35 Después, la reacción se paralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, con HCl acuoso 1M y con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 3/7) para proporcionar el producto 9 deseado (70 mg, 0,156 mmoles) como un sólido blanco. Rendimiento: 69%.

40 IR (ATR): 3441, 3323, 1676, 1533, 1457, 1275, 1162 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,36 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 3,43-3,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 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 (br s, 1H, NH) ppm. RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 28,0 (CH<sub>3</sub>), 43,4 (CH<sub>2</sub>), 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 (CF<sub>3</sub>, J<sub>C-F</sub> = 288,8 Hz), 127,7 (C), 134,7 (C), 155,6 (C, J<sub>C-F</sub> = 15,8 Hz), 156,0 (C) ppm. LRMS (ESI): m/z = 472 y 474 [(M+Na)<sup>+</sup>].

(2-(5-Bromo-1H-indol-3-il)-2-(nicotinamido)etil)carbamato de terc-butilo 10

50 En un matraz seco en argón, se disolvió ácido nicotínico (492 mg, 4 mmoles) en diclorometano seco (30 ml) y unas pocas gotas de DMF seca. La disolución lenta se enfrió hasta 0°C, y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo recientemente destilado (0,412 ml, 4,8 mmoles). Después, la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y se evaporó directamente a presión reducida. El sólido se lavó con pentano y se secó a vacío. Se obtuvo el hidrocloreto de cloruro de nicotinoílo deseado como un sólido blanco, y se usó inmediatamente.

55 En un matraz seco en 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 mmoles) y trietilamina (0,094 ml, 0,68 mmoles) en 2 ml de diclorometano seco. Después de enfriar esta disolución hasta 0°C, se añadió el hidrocloreto de cloruro de nicotinoílo obtenido anteriormente (48 mg, 0,271 mmoles), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Después, la reacción se paralizó con agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 1M y con agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/pentano, 1/1 hasta EtOAc puro). Tras recristalizar en una mezcla de acetato de etilo y pentano, se obtuvo el producto 10 deseado (60 mg, 0,131 mmoles) como un sólido blanco. Rendimiento: 58%.

65 P.f.: 195°C. IR (ATR): 3325, 3209, 2972, 1682, 1634, 1544, 1272, 1167 cm<sup>-1</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,32 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 3,46-3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 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. RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 29,1$  (CH $_3$ ), 45,1 (CH $_2$ ), 47,3 (CH $_3$ ), 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. LRMS (ESI):  $m/z = 459$  y 461 [(M+H) $^+$ ].

PARTE EXPERIMENTAL - BIOLOGÍA

**Ejemplo 9: Evaluación de la actividad antibacteriana y de la bomba de eflujo de NorA**

9.1: Determinación de la concentración inhibidora mínima (MIC)

Se usó el procedimiento de microdilución recomendado por el Clinical and Laboratory Standard Institute [M07-A8, Vol.29, N°2]. La actividad de los compuestos indólicos se ensayó frente a 28 cepas bacterianas que pertenecen a 17 especies diferentes y a 12 géneros diferentes (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Listeria*, *Bacillus*, *Haemophilus*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, y *Acinetobacter*). Los inóculos bacterianos se prepararon en caldo de Mueller Hinton (MH2, bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia), suplementado con 10% de sangre de oveja para especies exigentes (es decir, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*). Se dispensaron en placas de microtitulación de 96 pocillos ( $5 \times 10^5$  CFU/ml de inóculo final). Los compuestos indólicos se añadieron a los pocillos para obtener concentraciones en serie de dos veces (0,25-64 mg/l de concentraciones finales). Las placas se incubaron a 37°C en aire ambiente, o a 37°C en una atmósfera enriquecida con CO $_2$  al 5% para especies exigentes. Las MIC se leyeron después de incubar durante 18 horas los cultivos, y correspondieron a la concentración de compuesto indólico mínima que permitió la inhibición visual completa del crecimiento de las bacterias. Los cultivos libres de fármaco sirvieron como controles del crecimiento. Los cultivos que recibieron gentamicina, ciprofloxacina o cefotaxima sirvieron como controles positivos.

Los resultados son proporcionados en la siguiente Tabla I:

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

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

La falta de actividad antibacteriana intrínseca de los compuestos 8, 8a, 9 y 10 muestra que la presencia de los restos bis-indólicos es esencial para la actividad antibacteriana de los compuestos de la invención.

Compuestos	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i
<b>Staphylococcus (Micrococcaceae Gram+)</b>									
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	>128	8	8	8	16	1	2	1	2
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	>128	8	8	8	8	1	2	1	2
<i>S. aureus</i> ATCC 9144		8	8	8	8	1	2	1	2
<i>S. aureus</i> ATCC 6538		8	8	8	8	1	2	1	2
<i>S. aureus</i> CIP 65.6		8	8	8	16	1	2	2	1
<i>S. aureus</i> CIP 103428		8	8	8	8	1	1	2	1
<i>S. aureus</i> CIP 65.25 (MetiR)		8	8	8	8	2	1	1	1
<i>S. aureus</i> ATCC 33592 (MetiR)		8	8	8	32	2	2	2	1
<i>S. aureus</i> ATCC 106414 (VISA)		8	8	8	8	2	1	1	1
<i>S. epidermidis</i> ATCC 1222 8	>128	8	8	16	8	1	1	1	2
<i>S. epidermidis</i> CIP 81.55		8	8	16	8	2	2	1	2
<i>S. epidermidis</i> CIP 103627		8	8	16	128	1	2	2	2
<i>S. aureus</i> SA-1199B		8	8	8	8	2	2	2	1
<b>Streptococcus (Streptococcaceae Gram+)</b>									
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	>128	-	32	64	-	32	32	32	32
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 6303	>128	-	32	64	-	32	32	32	32
<i>Streptococcus</i> B ATCC 12400	>128	-	64	64	-	32	64	32	32
<i>Streptococcus</i> A (pyogenes) CIP 104226	>128	-	64	64	-	32	64	32	32
<i>Streptococcus mitis</i> CIP 103335	>128	-	64	64	-	64	64	32	64
<i>Enterococcus faecium</i> CIP 54.32	>128	-	>128	64	-	>128	>128	32	64
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	>128		>128	>128		>128	>128	>128	>128
<b>Listeria (Listeriaceae Gram+)</b>									
<i>Listeria innocua</i> CIP 80.11	>128		>128	32		>128	128	32	32
<b>Bacillus (Bacillaceae Gram+)</b>									

ES 2 464 598 T3

<i>Bacillus subtilis</i> CIP 5262	>128		64	64		32	32	32	64
Enterobacteriaceae (Gram-)									
<i>E. coli</i> ATCC 25922	>128	-	>128	>128	-	>128	>128	>128	>128
<i>Klebsiella pneumoniae</i> API ATCC 35657	>128	-	>128	>128	-	>128	>128	>128	>128
<i>Enterobacter cloacae</i> API EclO ATCC13047	>128	-	>128	>128	-	>128	>128	>128	>128
<i>Serratia marcescens</i> CIP 103551	>128	-	>128	>128	-	>128	>128	>128	>128
Pseudomonadaceae (Gram-)									
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CIP 5933	>128		>128	>128		>128	>128	>128	>128
Acinetobacter (Moraxellaceae Gram-)									
<i>Acinetobacter baumannii</i> ATCC 19606	>128		>128	>128		>128	>128	>128	>128
Haemophilus (Pasteurellaceae Gram-)									
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766	>128	-	>128	64	-	32	64	16	16
Compuestos	4	5	6a	6b	7	8	8a	10	9
Staphylococcus (Micrococcaceae Gram+)									
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	2	16	4	4	>128	>128	>128(>32)	>128	>128
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	2	16	<2	4	>128	>128	>32	128	64
<i>S. aureus</i> ATCC 9144	2	16	4	4	>128	>128	>32	>128	>128
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	2	16	4	4	>128	>128	>32	64	128
<i>S. aureus</i> CIP 65.6	2	>32	4	4	>128	>128	>32	>128	128
<i>S. aureus</i> CIP 103428	2	16	4	4	>128	>128	>32	64	128
<i>S. aureus</i> CIP 65.25 (MetiR)	2	16	4	4	>128	>128	>32	>128	128
<i>S. aureus</i> ATCC 33592 (MetiR)	2	16	4	4	>128	>128	>32	>128	128
<i>S. aureus</i> ATCC 106414 (VISA)	2	16	4	4	>128	>128	>32	>128	128
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	2	16	4	4	>128	>128	>32	>128	>128
<i>S. epidermidis</i> CIP 81.55	2	16	4	4	>128	>128	>32	>128	>128
<i>S. epidermidis</i> CIP 103627	4	16	4	8	>128	>128	>32	>128	>128
<i>S. aureus</i> SA-1199B	2		4	4	>128	>128	>32	64	128
Streptococcus (Streptococcaceae Gram+)									
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	-	-	64	64	>128	>128		128	>128
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 6303	-	-	32	64	>128	>128	128	128	>128
<i>Streptococcus</i> B ATCC 12400	-	-	64	128	>128	>128	64	128	>128
<i>Streptococcus</i> A (pyogenes) CIP 104226	-	-	64	128	>128	>128	>128	128	>128
<i>Streptococcus mitis</i> CIP 103335	-	-	64	128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>Enterococcus faecium</i> CIP 54.32	-	-	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	-	-	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
Listeria (Listeriaceae Gram+)									
<i>Listeria innocua</i> CIP 80.11			>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
Bacillus (Bacillaceae Gram+)									
<i>Bacillus subtilis</i> CIP 5262		-	64	64	>128	>128	>128	128	128
Enterobacteriaceae (Gram-)									
<i>E. coli</i> ATCC 25922	>128	-	>128	>128	>128	>128		>128	>128
<i>Klebsiella pneumoniae</i> API ATCC 35657	>128	-	>128	>128	>128	>128	64	>128	>128
<i>Enterobacter cloacae</i> API EclO ATCC13047	>128		>128	>128	>128	>128		>128	>128
<i>Serratia marcescens</i> CIP 103551	>128		>128	>128	>128	>128		>128	>128
Pseudomonadaceae (Gram-)									
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CIP 5933	>128	-	>128	>128	>128	>128	>128(>32)	>128	>128
Acinetobacter (Moraxellaceae Gram-)									
<i>Acinetobacter baumannii</i> ATCC 19606	>128		>128	>128	>128	>128	>128(>32)	>128	>128
Haemophilus (Pasteurellaceae Gram-)									
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766	-		>128	>128	>128	>128		>128	>128
Compuestos	11	12	13	14	15	16			
Staphylococcus (Micrococcaceae Gram+)									
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	4	>32	4	32	32	8			
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	4	>32	4	32	16	8			
<i>S. aureus</i> ATCC 9144	4	>32	4	32	32	8			
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	4	>32	4	32	16	8			
<i>S. aureus</i> CIP 65.6	4	>32	4	>32	32	8			
<i>S. aureus</i> CIP 103428	4	>32	4	32	16	8			
<i>S. aureus</i> CIP 65.25 (MetiR)	4	>32	4	32	32	8			
<i>S. aureus</i> ATCC 33592 (MetiR)	4	>32	4	32	32	8			
<i>S. aureus</i> ATCC 106414 (VISA)	4	>32	4	32	32	8			
<i>S. epidermidis</i> ATCC 1222 8	4	>32	4	32	32	8			
<i>S. epidermidis</i> CIP 81.55	4	>32	4	32	>32	8			

Compuestos	11	12	13	14	15	16
<i>S. epidermidis</i> CIP 103627	4	>32	4	32	32	8
<i>S. aureus</i> SA-1199B	4	>32	8	"	"	"
Streptococcus (Streptococcaceae Gram+)						
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	-	-	-	64	128	>128
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 6303	-	-	-	128	128	>128
<i>Streptococcus</i> B ATCC 12400	-	-	-	64	64	>128
<i>Streptococcus</i> A (pyogenes) CIP 104226	-	-	-	64	128	>128
<i>Streptococcus mitis</i> CIP 103335	-	-	-	>128	>128	>128
<i>Enterococcus faecium</i> CIP 54.32	-	-	-	>128	>128	>128
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	-	-	-	>128	>128	>128
Listeria (Listeriaceae Gram+)						
<i>Listeria innocua</i> CIP 80.11				>128	>128	>128
Bacillus (Bacillaceae Gram+)						
<i>Bacillus subtilis</i> CIP 5262				>128	>128	>128
Enterobacteriaceae (Gram-)						
<i>E. coli</i> ATCC 25922	-	-	-	>32	>32	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i> API ATCC 35657	-	-	-	>32	>32	>32
<i>Enterobacter cloacae</i> API EclO ATCC13047	-	-	-	>32	>32	16
<i>Serratia marcescens</i> CIP 103551	-	-	-	>32	>32	>32
Pseudomonadaceae (Gram-)						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CIP 5933				>32	>32	32
Acinetobacter (Moraxellaceae Gram-)						
<i>Acinetobacter baumannii</i> ATCC 19606				>32	>32	>32
Haemophilus (Pasteurellaceae Gram-)						
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766	-	-	-	>128	>128	>128

TABLA I

## 9.2: Determinación de la concentración bactericida mínima (MBC)

5 La MBC se determinó usando un macrométodo. Se llenaron tubos estériles con un inóculo bacteriano primario preparado en caldo de Mueller Hinton como antes ( $10^6$  CFU/ml de inóculo final) y se añadieron compuestos indólicos a concentraciones en serie de dos veces (0,25-64 mg/l de concentraciones finales). Después de la incubación durante 18 horas de los cultivos, se prepararon diluciones en serie de diez veces de los cultivos sin crecimiento bacteriano visible, y 100  $\mu$ l de cada dilución se inoculó a medio de agar de Mueller Hinton durante 24-48 horas. Entonces se determinaron los recuentos de CFU, y la MBC correspondió a la concentración mínima de compuesto indólico para la cual se exterminó el 99,9% de más células bacterianas después de 18 horas de incubación.

10 Usando los compuestos 3f y 4, se encontró una reducción del inóculo bacteriano primario, mientras que se observó un crecimiento bacteriano significativo en los controles libres de fármacos. Sin embargo, esta reducción fue sólo 1-2 log CFU/ml, y de este modo no se pudo determinar la MBC.

### 9.3: Determinación de las curvas de destrucción

20 Se usó el procedimiento 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 2006].

25 Las curvas de destrucción correspondieron a la medida de la cinética de actividad bactericida de compuestos indólicos a lo largo del tiempo (curvas de destrucción con el tiempo) o después de la incubación durante 18 h de cultivos según diferentes concentraciones de fármaco (curvas de destrucción frente a la concentración). Los tubos estériles se inocularon con: 1/ caldo de Mueller Hinton estéril, para que sirva como control negativo; 2/ un inóculo bacteriano libre de fármaco, para que sirva como control del crecimiento; 3/ un inóculo bacteriano ( $10^5$  CFU/ml de concentración final) con diversas concentraciones del compuesto indólico ensayado. Los tubos se incubaron a 37°C con agitación (50 rpm). Los inóculos bacterianos se determinaron en cada tubo usando el procedimiento de recuento de CFU al comienzo de los experimentos, y entonces después de 18 h para las curvas de destrucción frente a la concentración, o después de 1 h, 2 h, 4 h, 8 h y 18 h para las curvas de destrucción frente al tiempo. Un efecto bactericida significativo corresponde a una reducción de la carga bacteriana inicial de 3 logaritmos o más en cualquier momento de la incubación.

### 9.4: Determinación de la frecuencia de mutación

35 La frecuencia de mutación es el número de individuos en una población con una mutación particular. En el presente caso, la frecuencia de mutación se determinó para una especie bacteriana específica y un compuesto indólico específico. Se prepararon placas de agar de Mueller Hinton que contienen diversas concentraciones de compuestos

indólicos, es decir, MIC x 2, MIC x 4, MIC x 8, y MIC x 16. Estas placas se inocularon con diversas suspensiones bacterianas:  $10^7$ ,  $10^8$  ó  $10^9$  UFC/ml. Después de 24 horas de incubación de los medios a 37°C, se enumeraron las CFU. La frecuencia de mutación correspondió a la relación de mutantes resistentes contados en una placa específica al recuento de CFU del inóculo primario, expresada como porcentaje.

La frecuencia de mutación se determinó para la cepa de *S. aureus* ATCC 25923, y para los compuestos 3f, 4 y 19. Se encontraron los siguientes resultados:  $2 \times 10^{-9}$ ,  $< 1,5 \times 10^{-10}$  y  $8 \times 10^{-9}$ , para los compuestos 3f, 4 y 19, respectivamente. De este modo, se encontraron experimentalmente frecuencias de mutación muy bajas que conducen a resistencia de *S. aureus* ATCC 25923 frente a cualquiera de estos tres compuestos indólicos. Estas mutaciones están próximas a aquellas observadas para *S. aureus* y los compuestos de penicilina M (metecilina, oxacilina), es decir,  $\sim 10^{-9}$ .

#### 9.5: Selección *in vitro* de mutantes resistentes.

Se seleccionaron cepas mutantes *in vitro* que resistieron a la mayoría de los compuestos indólicos activos. Se preparó un inóculo bacteriano ( $5 \times 10^4$  CFU/ml) en caldo de 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 ensayado (1/2 a 16 veces la MIC de la cepa de tipo salvaje). Las placas se incubaron 72-96 horas, y se cosechó el crecimiento bacteriano obtenido en el pocillo con la concentración más elevada de compuesto indólico, se diluyó 1/40 y se dispuso en una nueva placa de microtitulación de 24 pocillos con concentraciones crecientes de fármaco (1/2 a 16 veces la nueva MIC). El procedimiento se repitió varias veces hasta que se obtuvieron mutantes resistentes de alto nivel. Las poblaciones de mutantes resistentes finales e intermedias se mantuvieron todas ellas congeladas a -80°C para el análisis posterior.

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

#### 9.6: Determinación de la actividad antibacteriana como inhibición de la bomba de eflujo

Se ensayó el potencial de inhibición de la bomba de eflujo de los derivados bis-indólicos usando dos etapas.

En una primera etapa, la actividad antibacteriana intrínseca de los compuestos se evaluó frente a las siguientes cepas:

*Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus aureus* 1199B, que es resistente a fluoroquinolonas debido notablemente a la sobreexpresión de la bomba de eflujo de NorA (G. W. Kaatz, S. M. Seo, Antimicrob. Agents Chemother. 1995, 39, 2650-2655) y *Staphylococcus aureus* K2378, que sobreexpresa la bomba de eflujo de NorA a partir 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 usó 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 Muller-Hinton (MH, Bio Rad) usando un robot de manipulación Biomek 2000 (Beckman). Entonces se añadieron en cada pocillo 100  $\mu$ l del inóculo bacteriano (un cultivo durante toda la noche a 37°C en 5 ml de MH diluido 100 veces). El volumen total fue 200  $\mu$ l en cada pocillo, y la concentración de bacterias final fue  $10^6$  CFU/ml (CFU: unidad formadora de colonias). La concentración final más elevada de derivado indólico fue 128 mg/l. El crecimiento se evaluó con un lector de microplacas monitorizando la absorción a 620 nm después de una incubación de 1, 2, 5, 7 y 24 h a 37°C. Además, las placas se leyeron visualmente después de una incubación de 24 horas. Los cultivos que contienen 5  $\mu$ l de DMSO se usaron como controles del crecimiento. Además, se llevaron a cabo dos controles que contienen una concentración antibiótica subinhibidora o inhibidora para la cepa ensayada. Los antibióticos usados fueron ampicilina (0,5 y 32  $\mu$ g/ml) para *E. coli*, canamicina (0,5 y 16  $\mu$ g/ml) para *S. aureus* ATCC 25923, ciprofloxacina (4 y 64 mg/l) para *S. aureus* 1199B, ciprofloxacina (0,5 y 2 mg/l) para *S. aureus* K2378. Todos los experimentos se llevaron a cabo por duplicado.

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

Entonces se llevaron a cabo ensayos de inhibición de la bomba de eflujo frente a las cepas resistentes SA 1199B y SA K2378 de *Staphylococcus aureus* para los derivados bis-indólicos. Se usó un procedimiento de dilución en serie para ensayar los compuestos bis-indólicos (concentración máxima 128 mg/l) en presencia de una concentración subinhibidora de la ciprofloxacina (4 mg/l, MIC/8) o menos para SA 1199B y ciprofloxacina (0,5 mg/l, MIC/4) para SA

K2378. Se determinó la concentración inhibitoria mínima (MIC) del compuesto bis-indólico que permite una inhibición total del crecimiento bacteriano en presencia de ciprofloxacina.

Los resultados se presentan en la tabla III:

5

TABLA III

Compuestos	CMI, mg/l (concentración de Ciprofloxacina, mg/l)	
	<i>Staphylococcus aureus</i> 1199B	<i>Staphylococcus aureus</i> K2378
3a	0,25 (4) 0,5 (2) 2 (1)	4 (0,5)
7	0,25 (4) 1 (2) 4 (1)	0,125 (0,5)
12	64 (4) 32 (2)	64 (0,5)
16	1 (4)	-

Algunos compuestos de la invención que no muestran actividad antibacteriana intrínseca (CMI > 128 mg/l) frente a *S. aureus* ATCC 25923 y/o *S. aureus* 1199B según los experimentos descritos anteriormente presentan una fuerte actividad como inhibidor de la bomba de eflujo de NorA, como se muestra frente a *Staphylococcus aureus* 1199B, una cepa resistente a fluoroquinolonas que sobreexpresa NorA y se confirmaron frente a *Staphylococcus aureus* K2378, que sobreexpresa la bomba de eflujo de NorA a partir de un plásmido de múltiples copias como un mecanismo de resistencia único. Algunos compuestos, según se ejemplifica con el compuesto 16, muestran una actividad antibacteriana intrínseca cuando se usan solos (MIC 8 mg/l para el compuesto 16 frente a *Staphylococcus aureus* ATCC 25923) y una MIC reducida en presencia de ciprofloxacina, lo que podría resultar de un efecto aditivo o sinérgico con ciprofloxacina, o de una actividad distinta como inhibidor de la bomba de eflujo.

15

#### 9.7 Determinación de la citotoxicidad del compuesto de la invención

20

La citotoxicidad *in vitro* se evaluó en tres estirpes celulares – KB (carcinoma de boca humano), MCR5 (fibroblasto pulmonar humano) y HCT 116 (tumor de colon humano). Los resultados se presentan en la tabla IV como % de inhibición del crecimiento celular en presencia de  $10^{-5}$  M y  $10^{-6}$  M de los derivados bis-indólicos ensayados.

25

Las IC<sub>50</sub> se presentan en la tabla V.

TABLA IV

Compuestos	KB	MRC5	HCT116
	$10^{-5}$ M ( $10^{-6}$ M)	$10^{-5}$ M ( $10^{-6}$ M)	$10^{-5}$ M ( $10^{-6}$ M)
3a	18±1 (16±1)	14±1 (2±7)	22±5 (11±2)
3b	41±6 (0±4)	8±5 (7±4)	30±2 (0±9)
3c	46±8 (0±16)	16±9 (0±5)	42±3 (11±2)
3d	67±3 (0±9)	73±6 (0±1)	73±3 (9±5)
3e	99±1 (0±22)	92±6 (0±9)	92±1 (2±5)
3f	97±1 (0±5)	91±10 (0±8)	89±9 (0±9)
3g	98±1 (0±10)	83±10 (0±6)	86±2 (9±4)
3h	100±1 (0±3)	92±1 (0±16)	100±3 (0±1)
3i	100±1 (3±1)	91±7 (10±5)	91±1 (4±7)
4	13±3 (0±5)	36±4 (7±4)	12±1 (0±3)
5	ND	ND	ND
6a	87±6 (4±8)	82±4 (0±9)	80±9 (0±5)
6b	92±4 (2±4)	99±1 (0±3)	97±6 (0±4)
7	52±2 (2±7)	23±6 (12±3)	35±3 (8±3)
11	51±1 (0±2)	28±9 (0±1)	51±5 (0±5)
12	0±1 (0±4)	3±3 (3±2)	0±4 (0±2)
13	1±4 (0±3)	6±1 (0±2)	12±5 (0±5)

30

TABLA V: IC<sub>50</sub> de 100 µM a 0,005 µM en HCT116 en DMSO (duplicado)

Compuestos	HCT116	Compuestos	HCT116
	IC <sub>50</sub>		IC <sub>50</sub>
3b	15,0/11,2	4	6,43 / 10,04

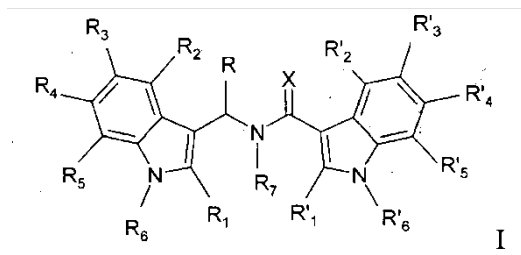
## ES 2 464 598 T3

Compuestos	HCT116	Compuestos	HCT116
	IC <sub>50</sub>		IC <sub>50</sub>
3c	8,02 / 5,43	6a	4,35 / 3,79
3f	5,24 / 5,05	7	10,1 / 13,1
3g	5,48 / 6,06	8	6,14 / 7,33
3h	3,33 / 4,11	16	52,9 / 42,8
3i	1,90 / 2,10	-	-



## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I siguiente:



5

en los que:

X representa O o S,

10

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R'_1, R'_2, R'_3, R'_4$  y  $R'_5$  representan, independientemente entre sí:

- H,

15

- un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) lineal o ramificado, si resulta apropiado sustituido con:

un halógeno, un grupo hidroxilo, un OR<sub>a</sub> o NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en los que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> representan:

20

H, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), un arilo sustituido o no, CH<sub>2</sub>-arilo, CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO-arilo, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO<sub>2</sub>-arilo, en los que arilo es un grupo aromático, sustituido o no, o un grupo heteroaromático, sustituido o no

25

- un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), un arilo sustituido o no, CH<sub>2</sub>-arilo, CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO-arilo, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO<sub>2</sub>-arilo, en los que arilo es un grupo aromático, sustituido o no, o un grupo heteroaromático sustituido o no,

- F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, COCF<sub>3</sub>, OR<sub>a</sub>, NH<sub>2</sub>, NHR<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en los que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> representan:

30

H, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), un arilo sustituido o no, CH<sub>2</sub>-arilo, CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO-arilo, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO<sub>2</sub>-arilo, en los que arilo es un grupo aromático sustituido o no o un grupo heteroaromático sustituido o no,

- CN y NO<sub>2</sub>, con la condición de que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R'<sub>1</sub> sean diferentes de CN y NO<sub>2</sub>.

35

R representa H, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO<sub>2</sub>-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CONH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-arilo, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, en los que n = 2 a 12, y

siendo R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, arilo y alquilo como se ha definido anteriormente.

40

R<sub>6</sub> y R'<sub>6</sub> representan, independientemente entre sí, H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), SO<sub>2</sub>arilo, en los que

45

arilo es como se define anteriormente, OH, O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CO-arilo, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHR<sub>a</sub>, CH<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CH<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, Si(R<sub>c</sub>)<sub>3</sub>, siendo los grupos R<sub>c</sub> idénticos o diferentes, y representando, independientemente entre sí, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) lineal o ramificado, un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), o un arilo, siendo arilo y alquilo como se ha definido anteriormente,

R<sub>7</sub> representa H, OH, OR<sub>a</sub>, siendo R<sub>a</sub> como se ha definido anteriormente.

50

y sus sales farmacéuticamente aceptables,

para su utilización como un medicamento, adecuado para una actividad antibacteriana y/o inhibición de la bomba de eflujo de NorA.

55

2. Compuestos para su utilización como un medicamento según la reivindicación 1, en los que la actividad antibacteriana es contra bacterias grampositivas y gramnegativas.

3. Compuestos para su utilización como un medicamento según la reivindicación 1 o 2, en los que dichas bacterias

son resistentes a antibióticos convencionales.

4. Compuestos para su utilización como un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que la actividad antibacteriana es contra especies de *Staphylococcus*.

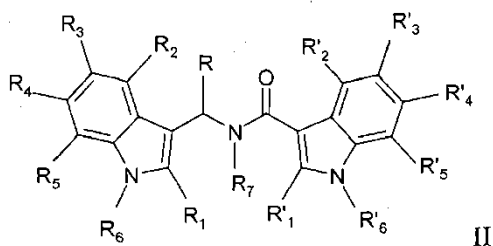
5. Compuestos para su utilización como un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que dichas especies de *Staphylococcus* se seleccionan de entre el grupo que consiste en especies de *Staphylococcus aureus*, y *Staphylococcus* negativos a coagulasa, incluyendo cepas de *Staphylococcus aureus* que son resistentes a  $\beta$ -lactamas, *Staphylococcus aureus* resistentes a glucopéptidos y *Staphylococcus aureus* resistentes a fluoroquinolonas.

6. Compuestos para su utilización como un medicamento según la reivindicación 5, en los que las cepas de *Staphylococcus aureus* que son resistentes a las  $\beta$ -lactamas son cepas resistentes a meticilina, a las que se hace asimismo referencia como MRSA.

7. Compuestos para su utilización como un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en los que las *Staphylococcus aureus* resistentes a glucopéptidos son cepas resistentes a vancomicina o resistentes a glucopéptidos, a las que se hace asimismo referencia como VISA o GISA.

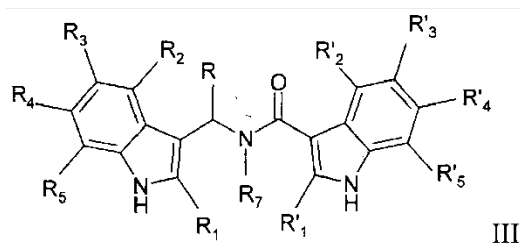
8. Compuestos para su utilización como un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que presentan además una actividad antifúngica y/o antivírica.

9. Compuestos para su utilización como un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, de la fórmula II siguiente:



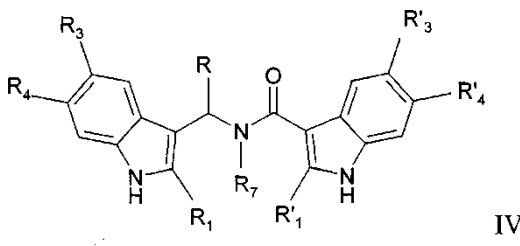
en los que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub>, R'<sub>5</sub>, R'<sub>6</sub> y R son como se definen en la reivindicación 1.

10. Compuestos para su utilización como un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, de la fórmula III siguiente:



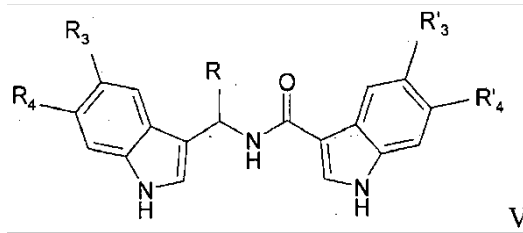
en los que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub>, R'<sub>5</sub> y R son como se definen en la reivindicación 1.

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



en los que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, R'<sub>1</sub>, R'<sub>3</sub>, R'<sub>4</sub> y R son como se definen en la reivindicación 1.

12. Compuestos para su utilización como un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, de la fórmula V siguiente:



5

en los que:

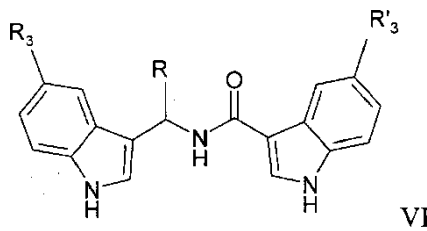
R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I,

10

R representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

15

13. Compuestos para su utilización como un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, de la fórmula general VI siguiente:



VI

en los que:

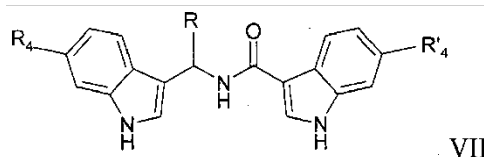
20

R<sub>3</sub> y R'<sub>3</sub> representan, independientemente entre sí H, F, Cl, Br, I,

R representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>,

25

o compuestos de la fórmula general VII siguiente:



VII

en los que:

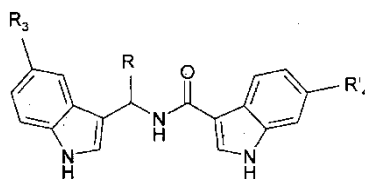
30

R<sub>4</sub> y R'<sub>4</sub> representan, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, I,

R representa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>,

35

o compuestos de la fórmula general VIII siguiente:



VIII

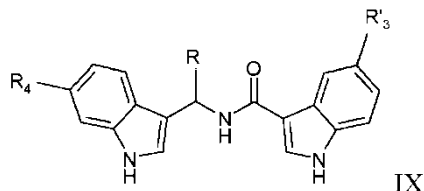
40

en los que:

$R_3$  y  $R'_4$  representan, independientemente entre sí, F, Cl, Br, I,

5  $R$  representa un alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CH_2NHCO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $(CH_2)_nOH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-OH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-NR_aR_b$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CONH-(CH_2)_nOH$ ,  $CONH-(CH_2)_nNR_aR_b$ ,

o compuestos de la fórmula IX siguiente:



10

en los que:

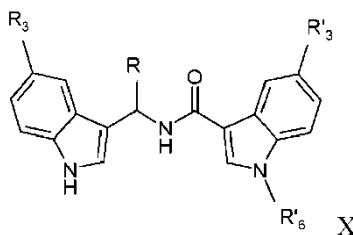
$R_4$  y  $R'_3$  representan, independientemente entre sí, F, Cl, Br, I,

15

$R$  representa un alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CH_2NHCO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CO_2H$ ,  $(CH_2)_nOH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-OH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-NR_aR_b$ ,  $CO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CONH-(CH_2)_nOH$ ,  $CONH-(CH_2)_nNR_aR_b$ ,

o compuestos de la fórmula general X siguiente:

20



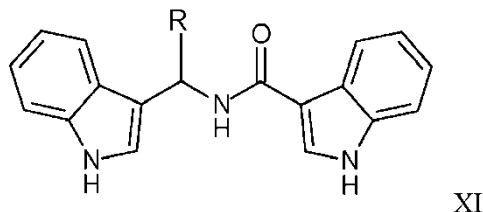
en los que:

25  $R_3$  y  $R'_3$  representan, independientemente entre sí, F, Cl, Br, I,

$R$  representa un alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CH_2NHCO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $(CH_2)_nOH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-OH$ ,  $CH_2NH(CH_2)_n-NR_aR_b$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CONH-(CH_2)_nOH$ ,  $CONH-(CH_2)_nNR_aR_b$ ,

30  $R'_6$  representa un alquilo ( $C_1-C_7$ ).

o compuestos de la fórmula XI siguiente:

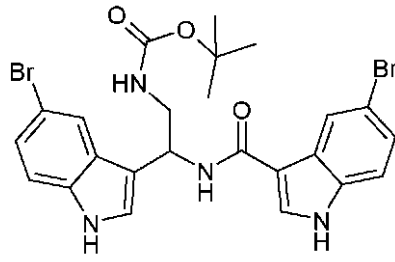


35

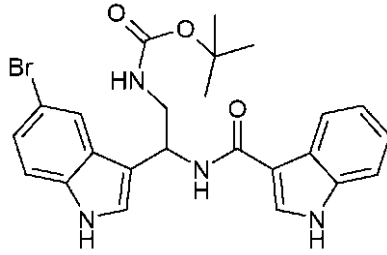
en los que:

$R$  representa un alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $CH_2NHCO_2$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ).

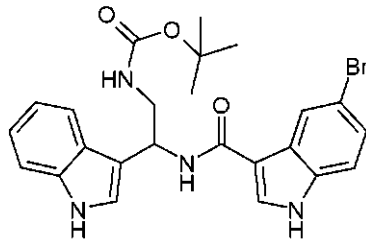
40 14. Compuestos para su utilización como un medicamento según la reivindicación 13, en los que dichos compuestos de fórmula VI se seleccionan de entre el grupo que consiste en:



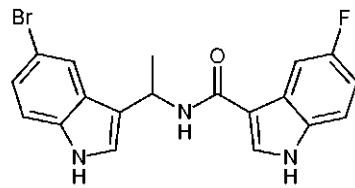
Compuesto 3f



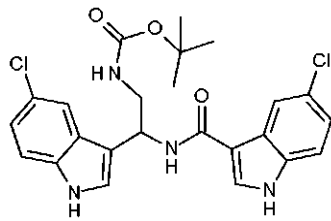
Compuesto 3b



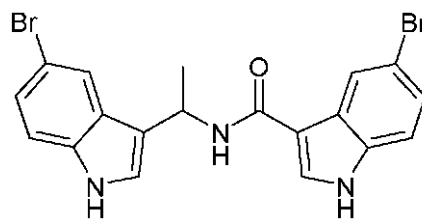
Compuesto 3c



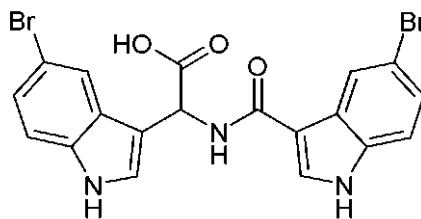
Compuesto 5



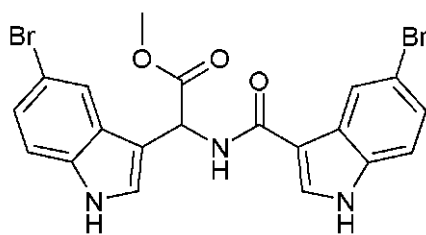
Compuesto 6a



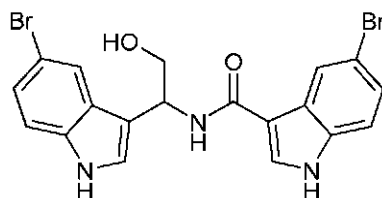
Compuesto 4



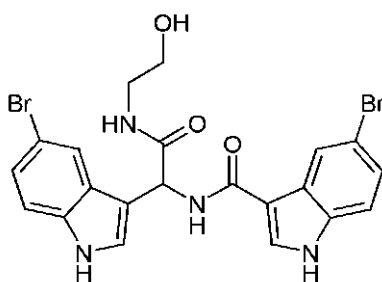
Compuesto 12



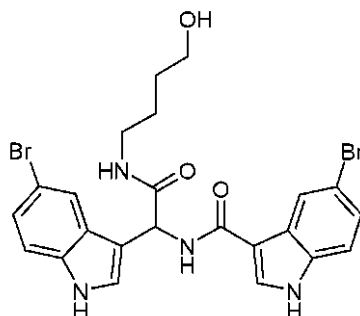
Compuesto 11



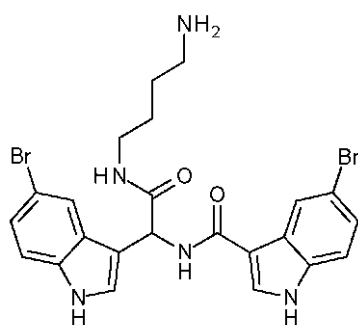
Compuesto 13



Compuesto 14



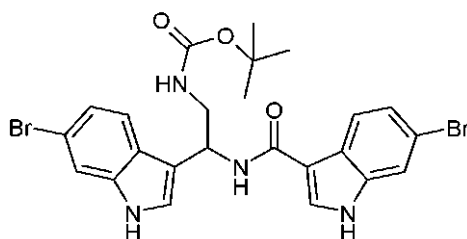
Compuesto 15



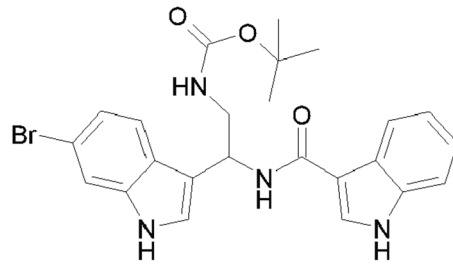
Compuesto 16

5

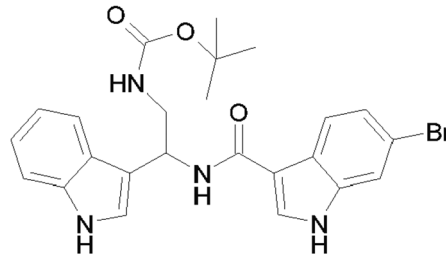
y dichos compuestos de fórmula VII se seleccionan de entre el grupo que consiste en:



Compuesto 3i

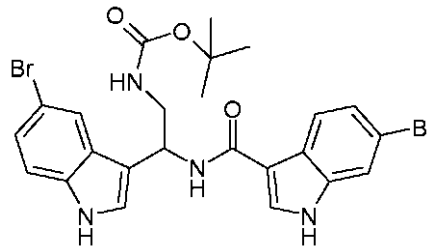


Compuesto 3d

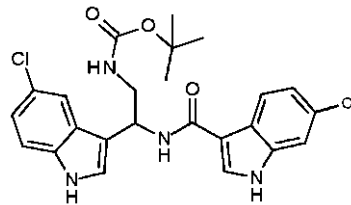


Compuesto 3e

5 y dichos compuestos de fórmula VIII presentan la estructura siguiente:

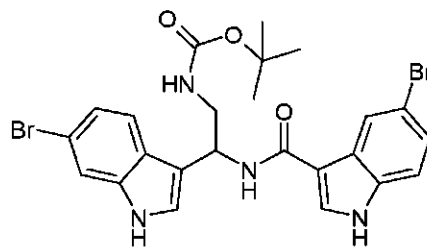


Compuesto 3g



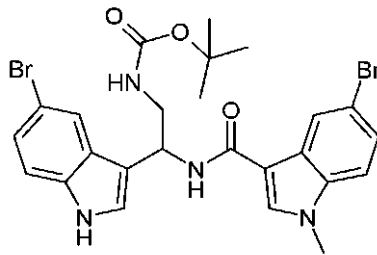
Compuesto 6b

10 y dichos compuestos de fórmula IX presentan la estructura siguiente:



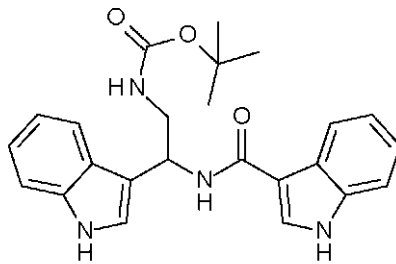
Compuesto 3h

y dichos compuestos de fórmula IX presentan la estructura siguiente:



Compuesto 7

y dichos compuestos de fórmula IX presentan la estructura siguiente:



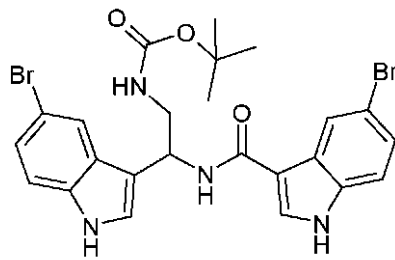
Compuesto 3a

5

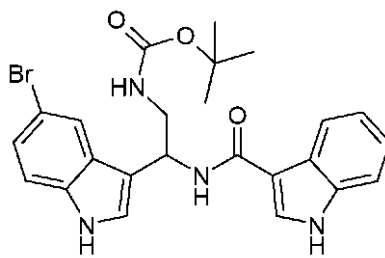
15. Productos que presentan la fórmula general I a XI como se define en las reivindicaciones 1 a 14.

16. Productos según la reivindicación 15, seleccionados de entre el grupo que consiste en:

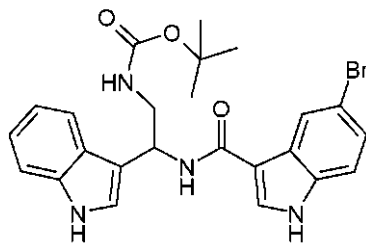
10



Compuesto 3f

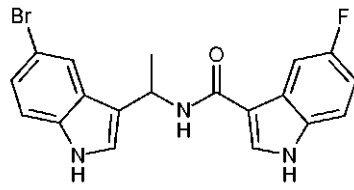


Compuesto 3b

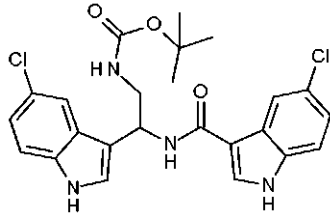


Compuesto 3c

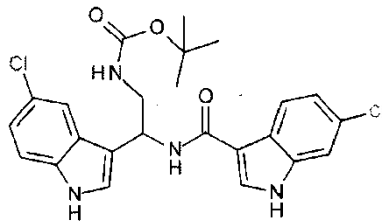




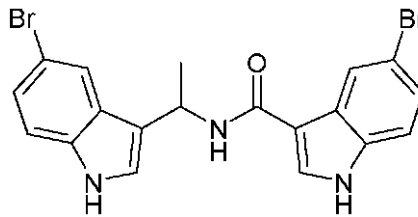
Compuesto 5



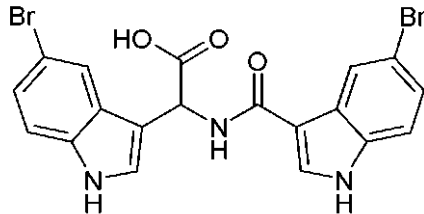
Compuesto 6a



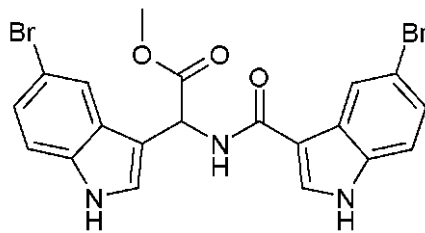
Compuesto 6b



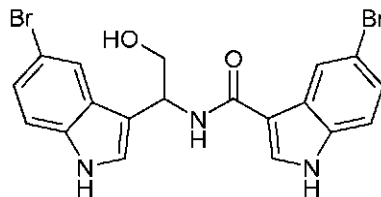
Compuesto 4



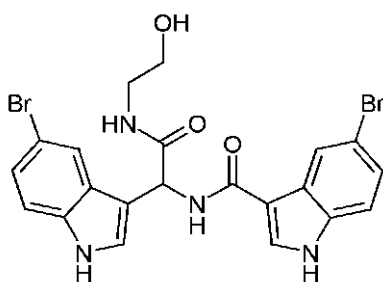
Compuesto 12



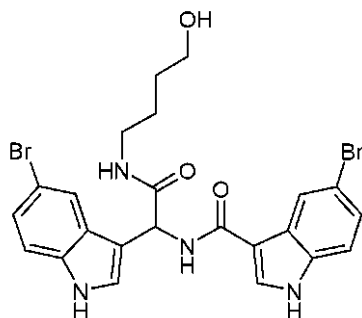
Compuesto 11



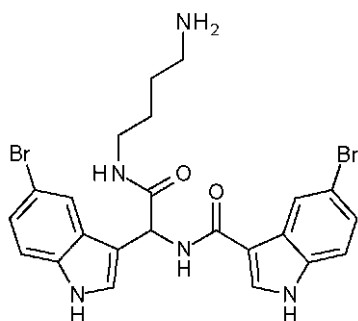
Compuesto 13



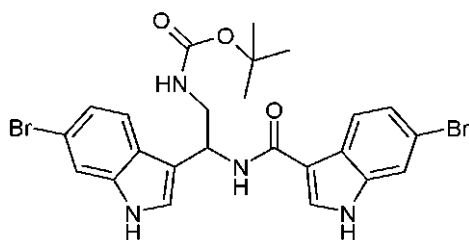
Compuesto 14



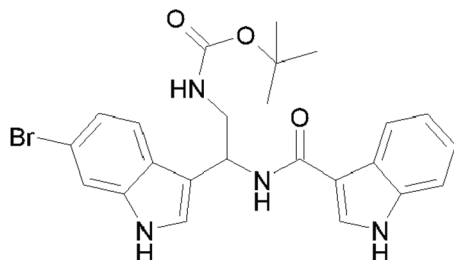
Compuesto 15



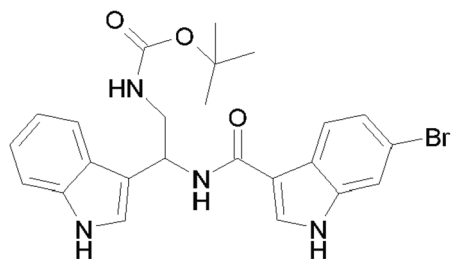
Compuesto 16



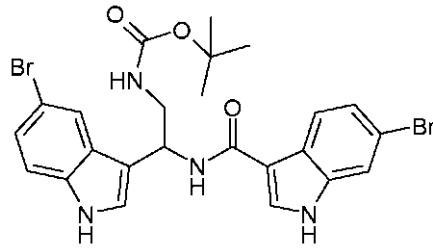
Compuesto 3i



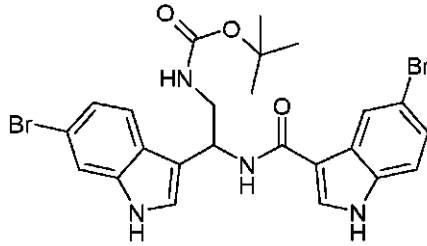
Compuesto 3d



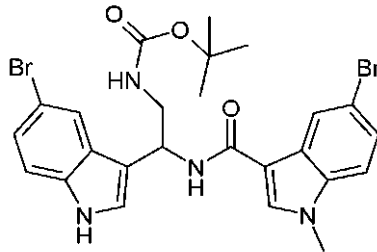
Compuesto 3e



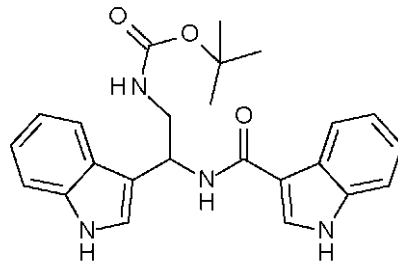
Compuesto 3g



Compuesto 3h



Compuesto 7



Compuesto 3a

- 5
17. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10
18. Composición farmacéutica según la reivindicación 17, administrable por vía oral a una dosis comprendida entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg.
19. Composición farmacéutica según la reivindicación 17, administrable por vía intravenosa a una dosis comprendida entre aproximadamente 5 µg/kg y aproximadamente 50 mg/kg.
- 15
20. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, que comprende un compuesto definido en la reivindicación 14.

Figura 1A

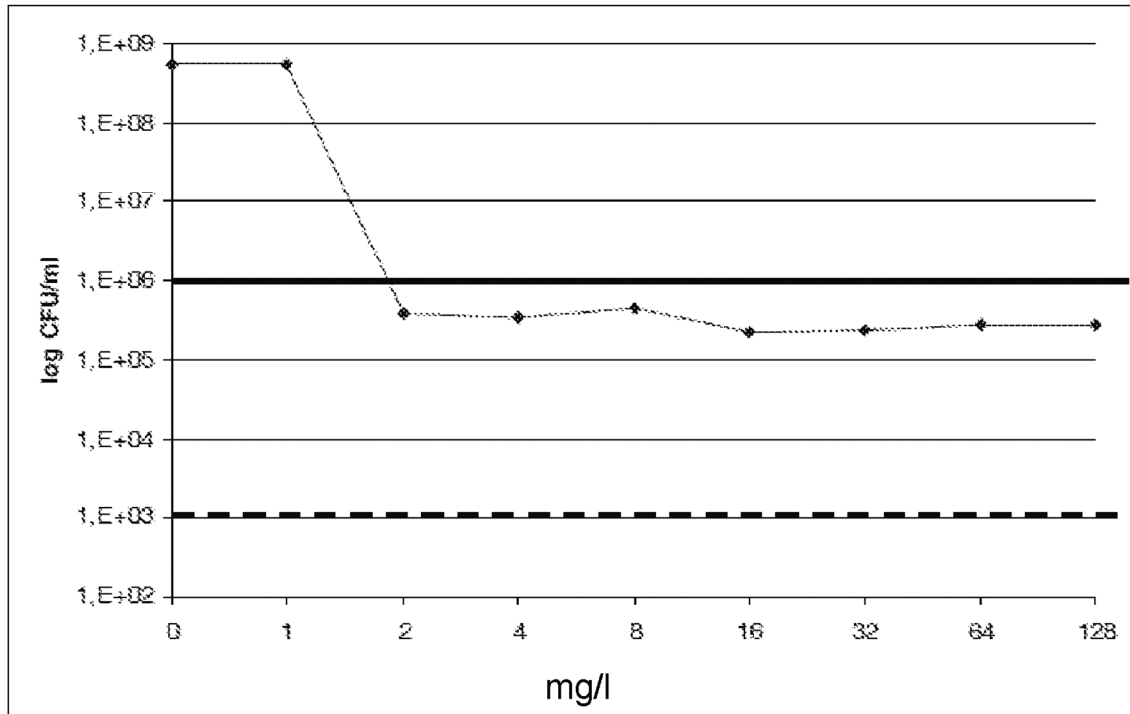


Figura 1B

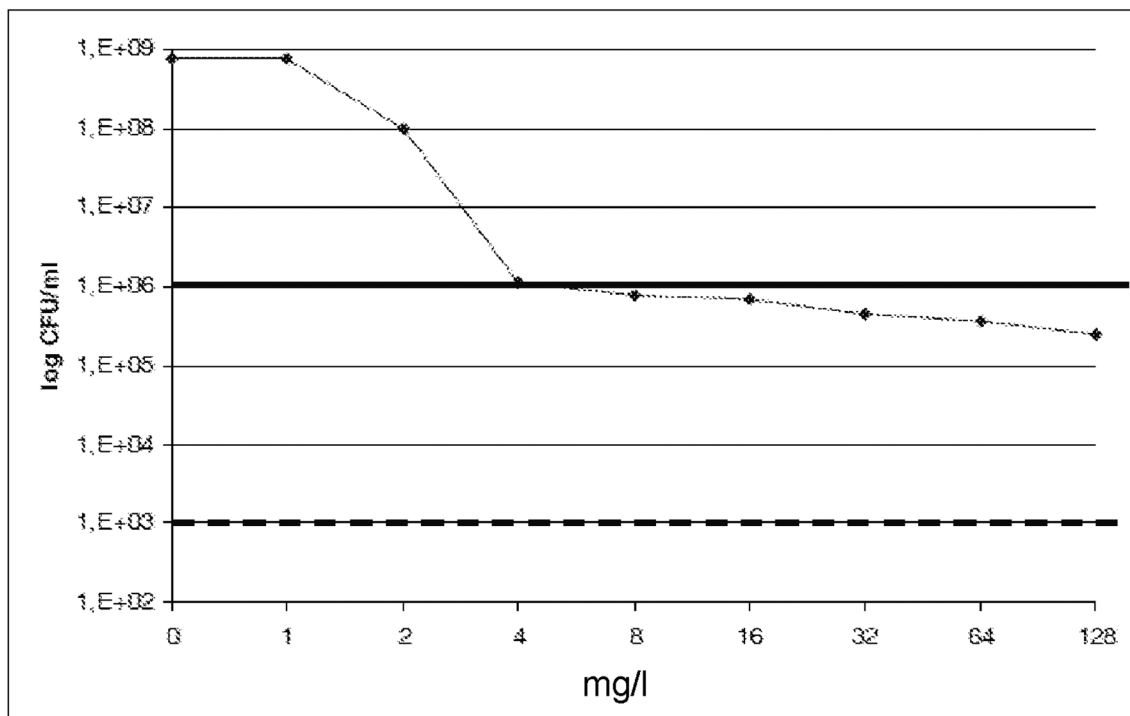


Figura 2

