

INDOLES FUNCIONALIZADOS Y SUSTITUIDOS COMO AGENTES ANTI-CÁNCER

MEMORIA DESCRIPTIVA

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a agentes farmacéuticos como tratamientos para una enfermedad proliferativa tal como el cáncer y una gama de enfermedades degenerativas tales como osteoartritis, aterosclerosis, enfermedad cardíaca y enfermedad inflamatoria del intestino. En particular, la presente invención se refiere a agentes farmacéuticos que comprenden compuestos de indol sustituidos con arilo y/o alquilo. La invención se refiere además a métodos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno, tal como un trastorno proliferativo (de preferencia cáncer). La invención también se refiere a procesos para preparar los compuestos.

Antecedentes de la invención

La referencia a cualquier documento del arte previo en la memoria no es un reconocimiento ni sugerencia de que este documento del arte previo forme parte del conocimiento general común en alguna jurisdicción, o de que pudiera esperarse razonablemente que este documento del arte previo fuera entendido, considerado como relevante y/o combinado con otros documentos del arte previo por un experto en el arte.

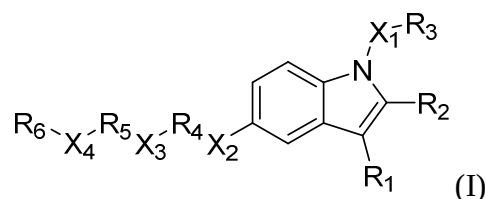
El cáncer mata a muchos miles de personas y es la segunda mayor causa de muerte en los EE.UU. Se han hecho avances significativos en el tratamiento o prevención de una amplia variedad de cánceres. Por ejemplo, los pacientes con cáncer de mama se han beneficiado de programas de detección precoz y también de una variedad de técnicas quirúrgicas. Sin embargo, estas frecuentemente resultan ser física y emocionalmente debilitantes. Más aún, los pacientes que han sido sometidos a cirugía y quimioterapia subsiguiente, frecuentemente sufren una recurrencia de su enfermedad.

Un potencial nuevo método para atacar específicamente las células cancerosas es mediante la disrupción del sistema esquelético celular de las células cancerosas, constituido predominantemente de actina. El citoesqueleto de actina está íntimamente involucrado en la división celular y la migración celular. Sin embargo, la actina tiene un rol amplio como el citoesqueleto de las células tumorales y los filamentos de actina del sarcómero muscular. Los distintos roles pero la similaridad en la estructura hacen a la actina un blanco difícil para el desarrollo de fármacos, debido a efectos secundarios no deseados fuera del blanco.

Resumen de la invención

La invención pretende abordar uno o más de los problemas mencionados más arriba, y/o proporcionar mejoras en la terapia (por ejemplo, terapia para el cáncer), y en una modalidad, proporciona un compuesto antitropomiosina.

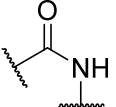
En un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (I), o un fármaco o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



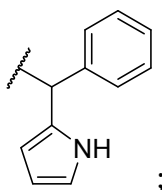
donde:

R₁ y R₂ son independientemente H ó C₁-C₆ alquilo;

R₃ es N(R₇)₂ o un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros donde entre 1 y 3 átomos de carbono del anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por S, N, O, NH ó NR₇ y donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido por R₇;

R₄ y R₅ son independientemente  o un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros donde entre 1 y 3 átomos de carbono del anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por S, N, O, NH ó NR₈ y donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido por R₈;

R_6 es un grupo C_1 - C_6 alquilo, un grupo C_2 - C_6 alqueno o un anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico que tiene entre 5 y 10 átomos de carbono del anillo, donde 1 ó 2 átomos de carbono del anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por S, O, N, NH ó NR_7 y donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con R_8 , o R_6 es



X_1 está ausente o es un grupo alquilo que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono, o un grupo alquenilo que tiene entre 2 y 10 átomos de carbono;

X_2 , X_3 y X_4 están independientemente ausentes o son seleccionados del grupo consistente en: S, O, NH, NHR_7 , $C(O)$, $C(O)NH$, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene entre 2 y 10 átomos de carbono, $CH(R_7)CHC(R_7)C(O)$, $(CH_2)_{0-5}C(R_7)C(R_7)(CH_2)_{0-5}$, y un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros donde entre 1 y 3 átomos de carbono del anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por S, N, O, NH ó NR_7 ;

X_5 es O, NH, NR_7 ó S;

R_7 es H, C_1 - C_6 alquilo, $(CH_2)_{1-5}OMe$, CF_3 , CN u OCF_3 ; y

R_8 es H, OH, alquilo (por ejemplo C_1 - C_6 alquilo), alquenilo (por ejemplo C_2 - C_6 alquenilo), halo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino o un anillo dioxolano fusionado a 2 átomos de carbono adyacentes de R_4 , R_5 ó R_6 .

X_1 puede ser un grupo alquilo que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono (por ejemplo entre 1 y 5 átomos de carbono).

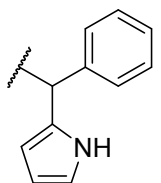
R_3 puede ser $N(R_7)_2$ o un anillo carbocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros (por ejemplo cicloalquilo) donde entre 1 y 3 átomos de carbono del anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por S, N, O, NH ó NR_7 y donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido por R_7 .

R_1 y R_2 pueden ser independientemente C_1 - C_6 alquilo (por ejemplo R_1 puede ser, por ejemplo, CH_3 ó CH_2CH_3 y R_2 puede ser, por ejemplo, CH_3 ó CH_2CH_3).

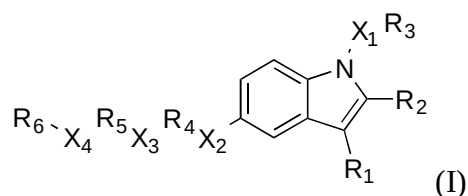
X_2 , X_3 y X_4 pueden ser independientemente seleccionados del grupo consistente en: S, O, NH, NHR_7 , $C(O)$, $C(O)NH$, un grupo alquilo que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono (por ejemplo entre 1 y 5 átomos de carbono), $CH(R_7)CHC(R_7)C(O)$, $(CH_2)_{0-5}C(R_7)C(R_7)(CH_2)_{0-5}$, y un anillo carbocíclico de 5 miembros (por ejemplo arilo), donde entre 1 y 3 átomos de carbono del anillo (por ejemplo 1 ó 2 átomos de carbono del anillo) pueden estar opcionalmente reemplazados por S, N, O, NH ó NR_7 (por ejemplo N y/u O).

R_4 y R_5 pueden ser independientemente un grupo arilo o cicloalquilo de 5 ó 6 miembros donde entre 1 y 3 átomos de carbono del anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por S, N, O, NH ó NR_8 y donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido por R_8 .

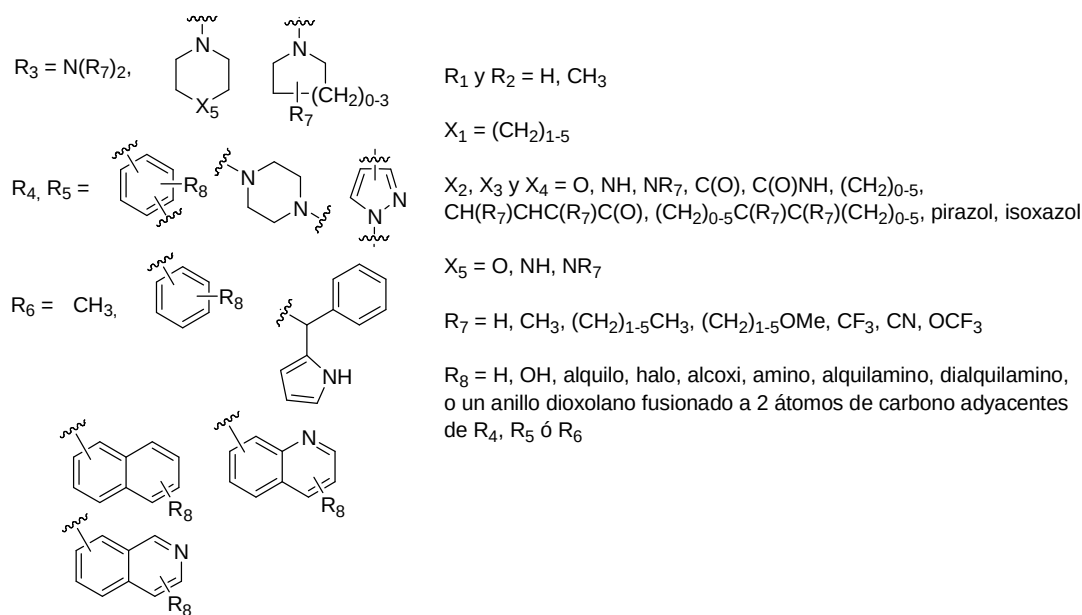
R_6 puede ser un grupo C_1 - C_6 alquilo (por ejemplo CH_3 ó CH_2CH_3) o un grupo arilo monocíclico o bicíclico que tiene entre 6 y 10 átomos de carbono del anillo, donde 1 ó 2 átomos de carbono del anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por S, O, N, NH ó NR_7 y donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con R_8 . R_6 puede ser:



En una modalidad, el compuesto de fórmula (I), o un fármaco o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, es:



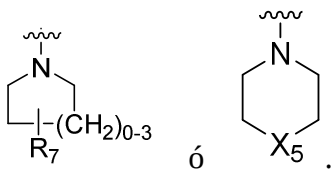
donde:



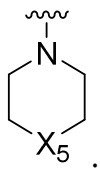
R₁ y R₂ pueden ser ambos CH₃ ó CH₂CH₃.

X₁ puede ser un grupo alquilo que tiene entre 1 y 5 átomos de carbono (por ejemplo CH₂, (CH₂)₂ ó (CH₂)₃).

R₃ puede ser un grupo cicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros donde entre 1 y 3 átomos de carbono del anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por S, N, O, NH ó NR₇ y donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido por R₇, tal como:



R₃ puede ser un grupo cicloalquilo de 6 miembros donde entre 1 y 3 átomos de carbono del anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por S, N, O, NH ó NR₇ y donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido por R₇, tal como:

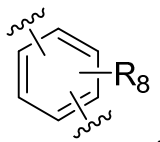


X₅ puede ser NH ó NR₇. R₇ puede ser C₁-C₆ alquilo (por ejemplo CH₃ ó CH₂CH₃).

X₂ puede ser un grupo alquilo que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono, O ó NH.

X₂ puede ser (CH₂)₁₋₅ (por ejemplo CH₂, (CH₂)₂ ó (CH₂)₃).

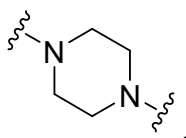
R₄ puede ser un grupo arilo de 5 ó 6 miembros donde entre 1 y 3 átomos de carbono del anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por S, N, O, NH ó NR₈ y donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido por R₈, tal como:



R₈ puede ser H.

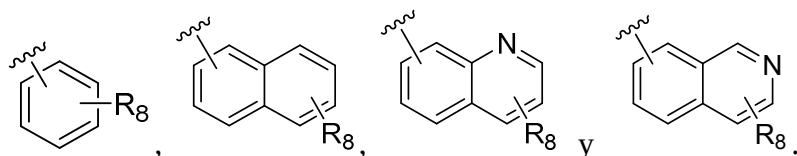
X₃ puede ser C(O).

R₅ puede ser un grupo cicloalquilo de 5 ó 6 miembros donde entre 1 y 3 átomos de carbono del anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por S, N, O, NH ó NR₈ y donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido por R₈, tal como:



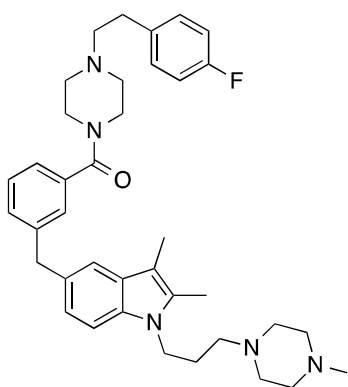
X₄ puede ser un grupo alquilo que tiene entre 1 y 5 átomos de carbono (por ejemplo CH₂, (CH₂)₂ ó (CH₂)₃).

R₆ puede ser un grupo arilo bicíclico que tiene 9 ó 10 átomos de carbono del anillo, donde 1 ó 2 átomos de carbono del anillo pueden estar opcionalmente reemplazados por S, O, N, NH ó NR₇ y donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con R₈. R₆ puede ser seleccionado entre:

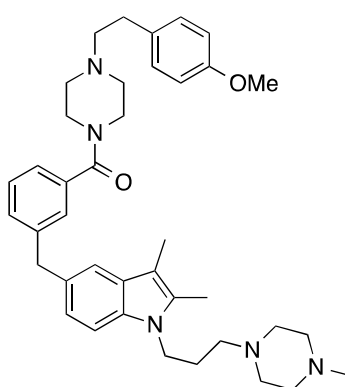


R₈ puede ser seleccionado entre H, alcoxi, halo y un anillo dioxolano fusionado a dos átomos de carbono adyacentes de R₆. R₈ puede ser alcoxi (por ejemplo OCH₃ u OCH₂CH₃). R₈ puede ser halo (por ejemplo flúor).

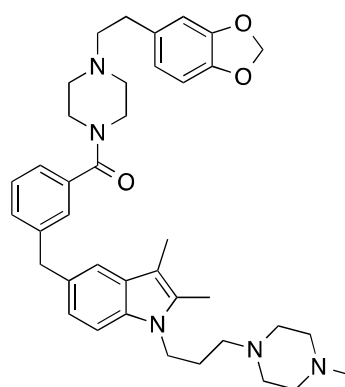
De preferencia, los compuestos del primer aspecto de la invención están ejemplificados en las siguientes estructuras:



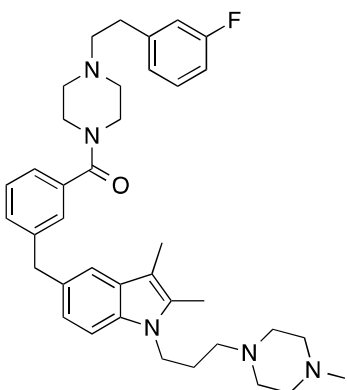
3501



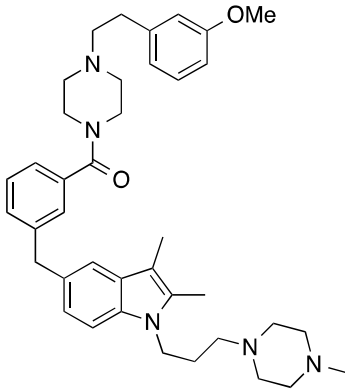
3502



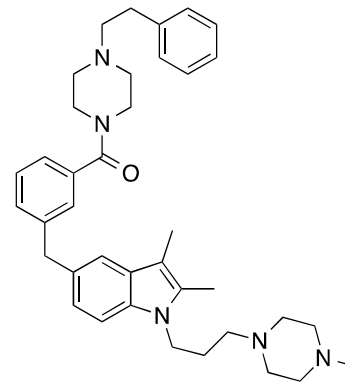
3503



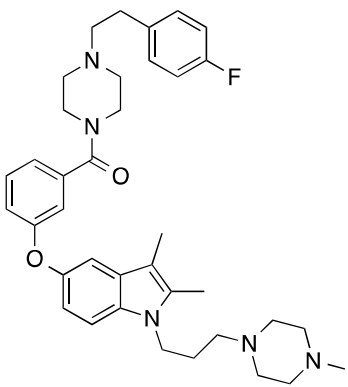
3504



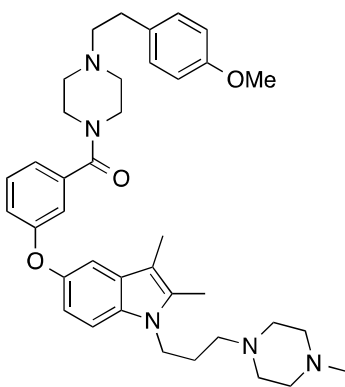
3505



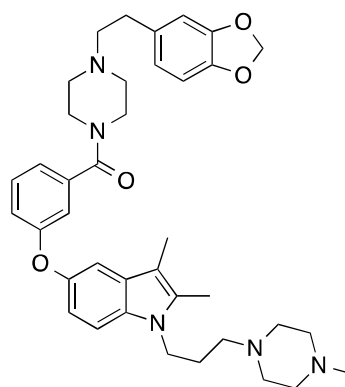
3506



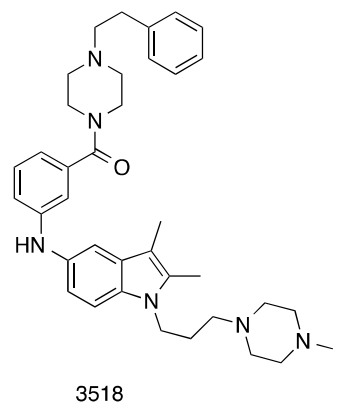
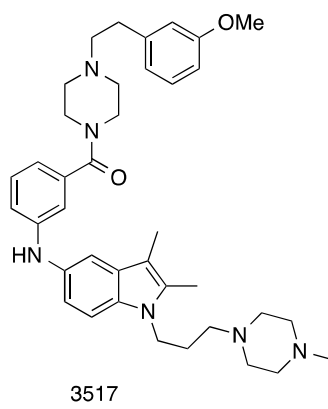
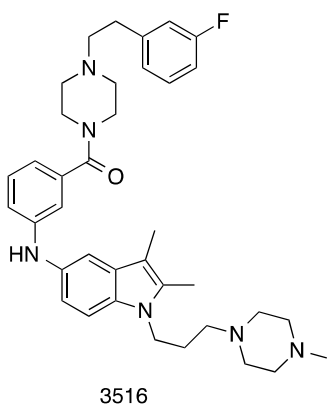
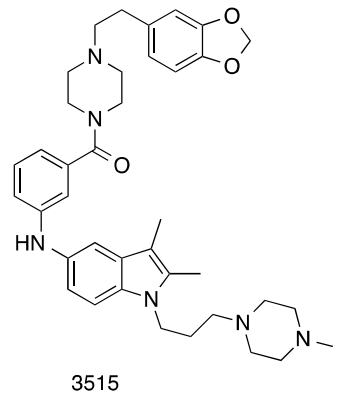
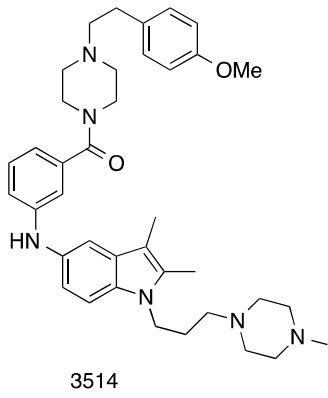
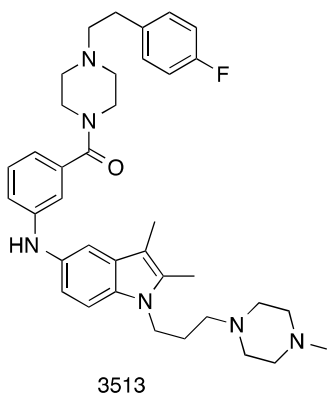
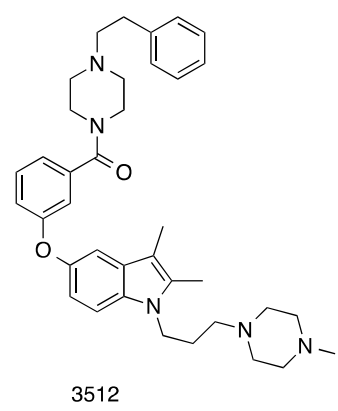
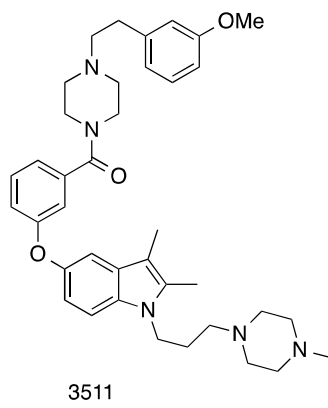
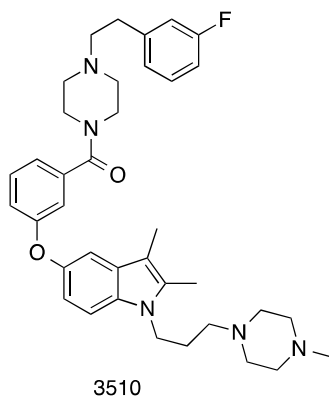
3507

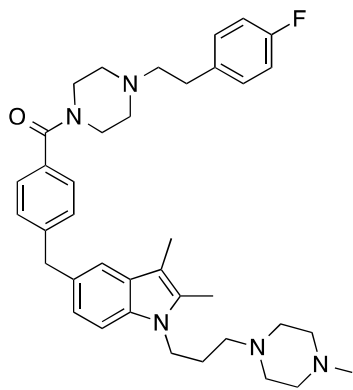


3508

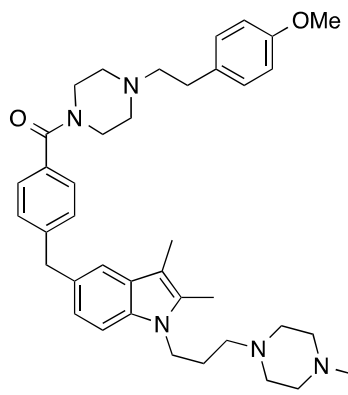


3509

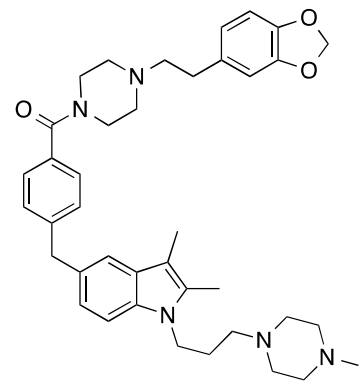




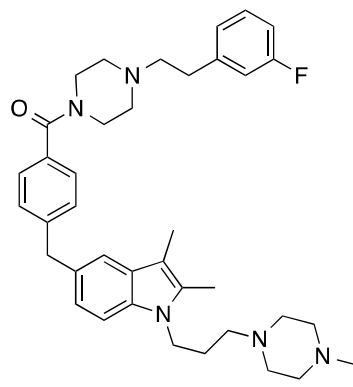
3519



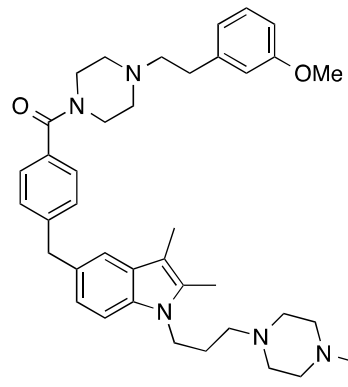
3520



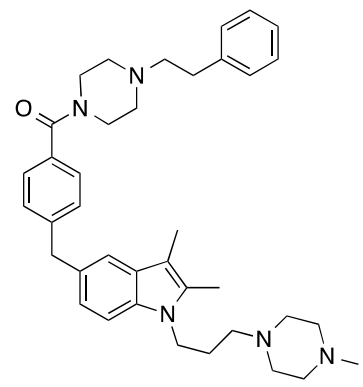
3521



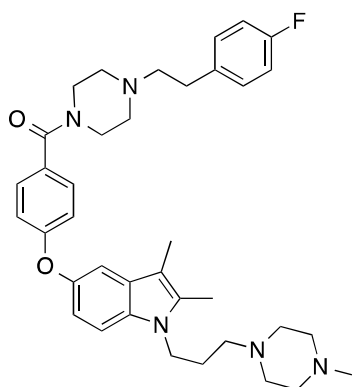
3522



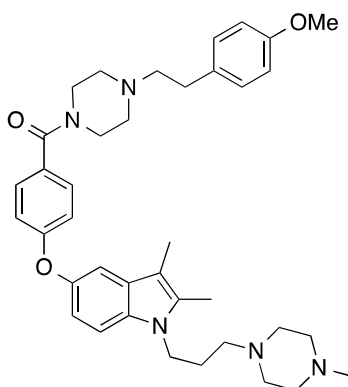
3523



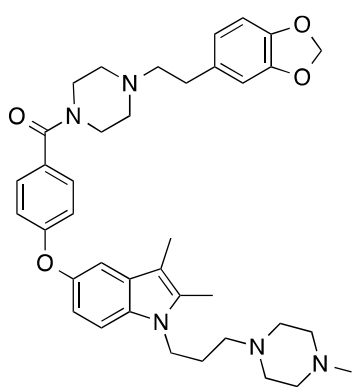
3524



3525

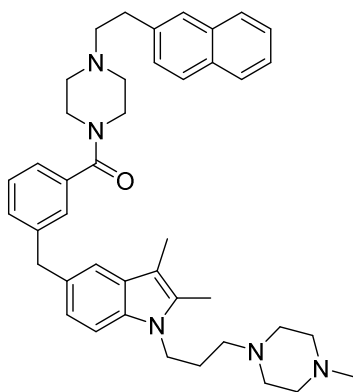


3526

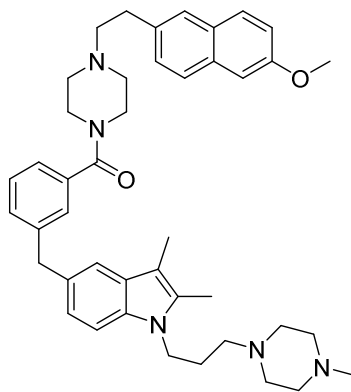


3527

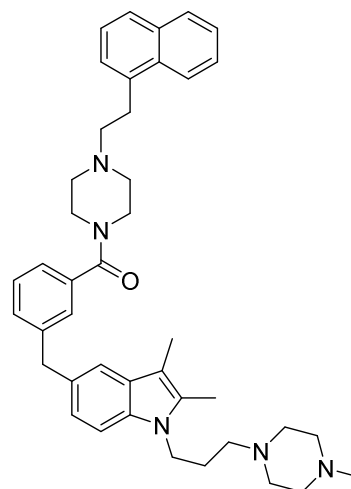




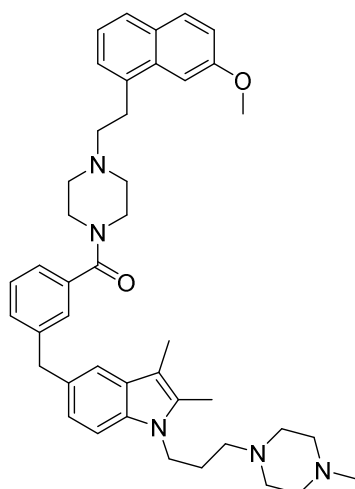
3537



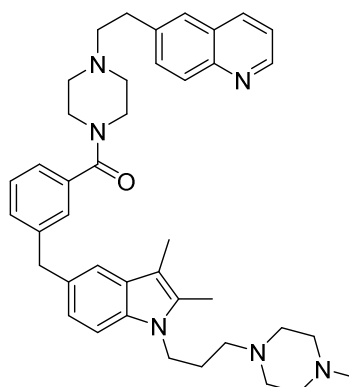
3538



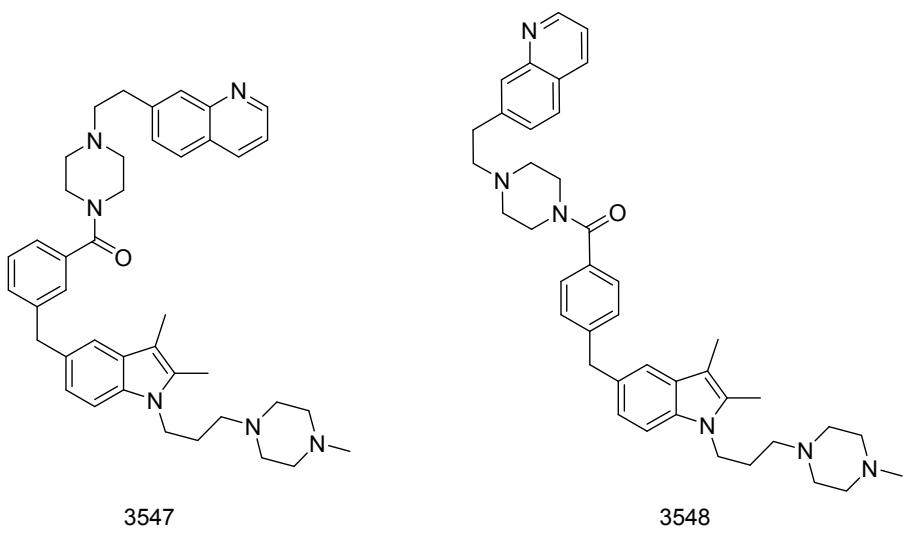
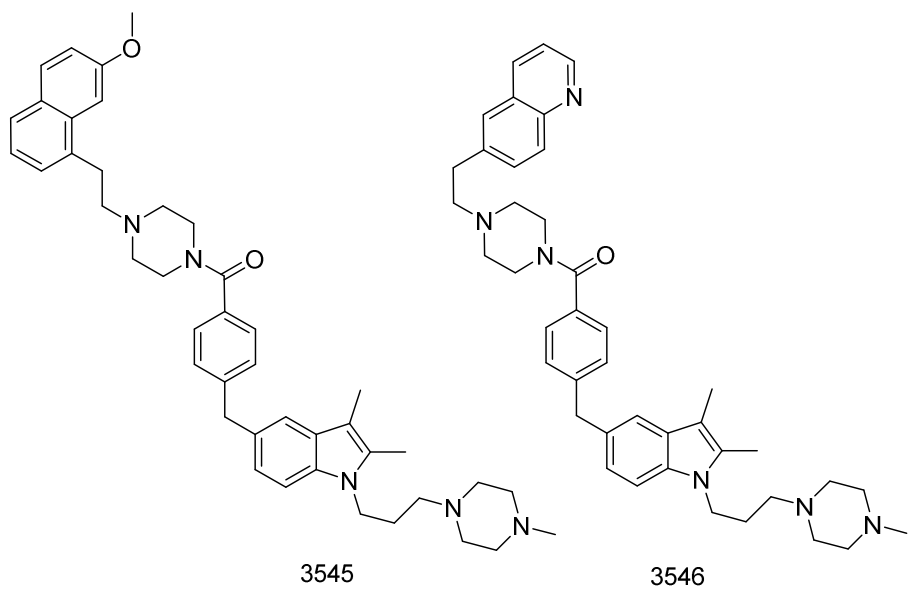
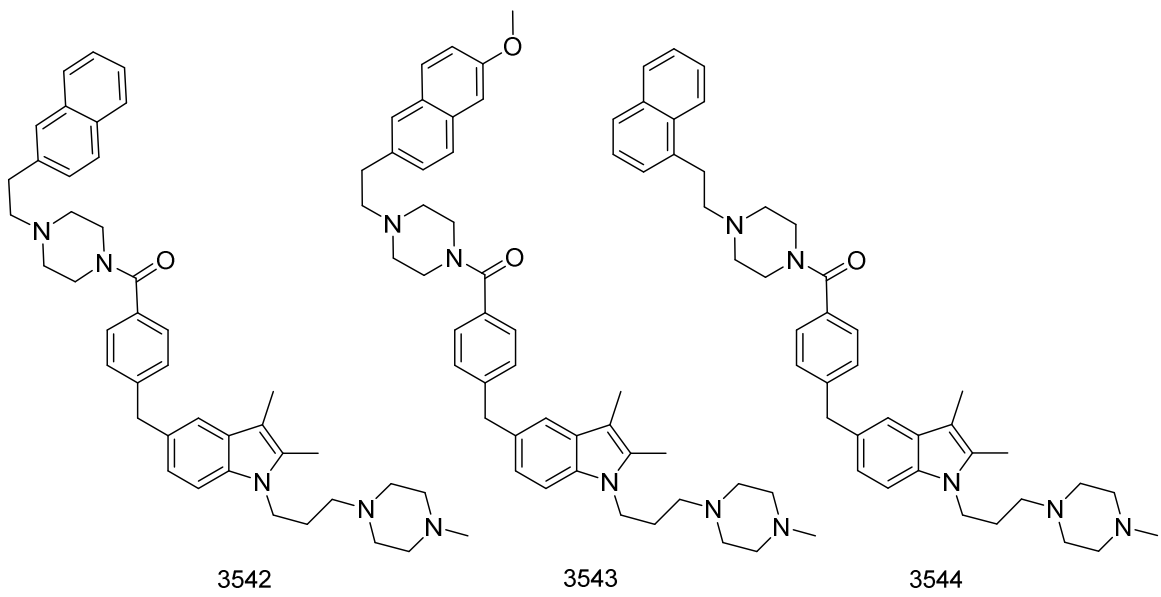
3539



3540



3541



En una modalidad, los compuestos son:

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-fluorofenetil)-piperazin-1-il)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-metoxifenetil)-piperazin-1-il)metanona

(4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(3-fluorofenetil)-piperazin-1-il)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(3-metoxifenetil)-piperazin-1-il)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenetil)-piperazin-1-il)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-metoxifenetil)-piperazin-1-il)metanona

(4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(3-fluorofenetil)-piperazin-1-il)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(3-metoxifenetil)-piperazin-1-il)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)fenil)(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona

(4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)fenil)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)fenil)(4-(3-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)fenil)(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona

(4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(3-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona

(4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oksi)fenil)(4-(3-fluorofenetil)-piperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oksi)fenil)(4-(3-metoxifenetil)-piperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oksi)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)fenil)(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona

(4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)fenil)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)fenil)(4-(3-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)fenil)(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona

3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(6-metoxinaftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-1-il)etil)piperazin-1-il)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil)piperazin-1-il)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(quinolin-6-il)etil)piperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(6-metoxinaftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-1-il)etil)piperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil)piperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(quinolin-6-il)etil)piperazin-1-il)metanona

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(quinolin-7-il)etil)piperazin-1-il)metanona

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(quinolin-7-il)etil)piperazin-1-il)metanona.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Compuestos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ser adecuados para el tratamiento o prevención de una enfermedad proliferativa. En consecuencia en otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa en un sujeto, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, para el tratamiento o prevención de una enfermedad proliferativa en un sujeto.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, para el uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad proliferativa en un sujeto.

En una o más modalidades preferidas, la enfermedad proliferativa es cáncer, de preferencia un tumor sólido. En diversas modalidades preferidas, el cáncer es seleccionado del grupo consistente en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer ovárico, cáncer uterino, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer de colon y cáncer de vejiga.

Los expertos en el arte entenderán que, en el contexto de la presente invención, una "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente como para producir un efecto terapéutico o farmacológico deseado en el sujeto que está siendo tratado.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para prevenir completa o parcialmente la recurrencia de un tumor sólido en un sujeto, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención o la composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, en la fabricación de un medicamento para prevenir completa o parcialmente la recurrencia de un tumor sólido.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención para prevenir completa o parcialmente la recurrencia de un tumor sólido en un sujeto.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención para el uso para prevenir completa o parcialmente la recurrencia de un tumor sólido en un sujeto.

Compuestos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ser adecuados para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno inflamatorio. En consecuencia en otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno inflamatorio en un sujeto, donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno inflamatorio.

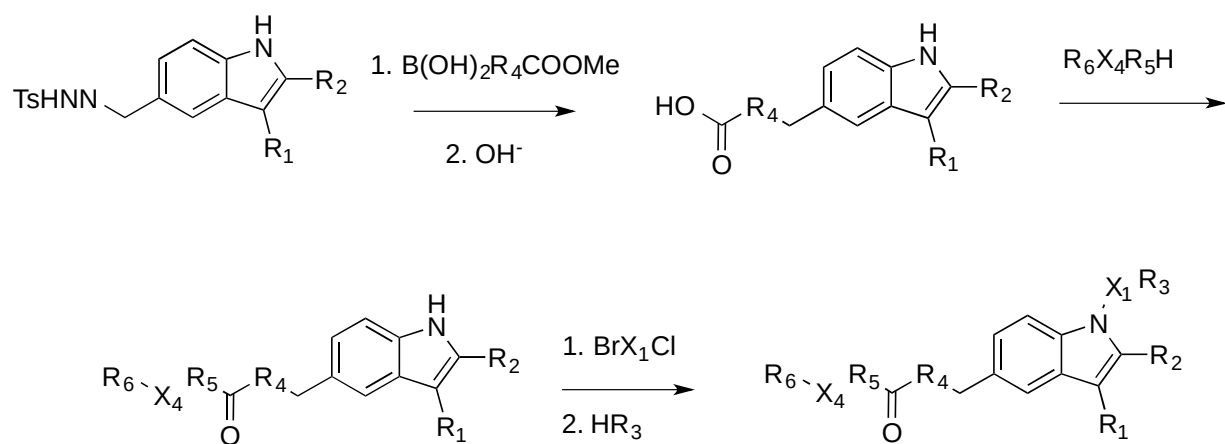
En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio en un sujeto.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el primer aspecto de la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con el segundo aspecto de la invención, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno inflamatorio en un sujeto.

La enfermedad o trastorno inflamatorio puede ser osteoartritis, enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), proctitis ulcerosa, colitis distal, un trastorno autoinmune (por ejemplo LES, artritis reumatoide, glomerulonefritis), asma o una enfermedad que involucra inflamación pulmonar, o un trastorno cardiovascular (por ejemplo aterosclerosis, hipertensión y discrasia lipídica).

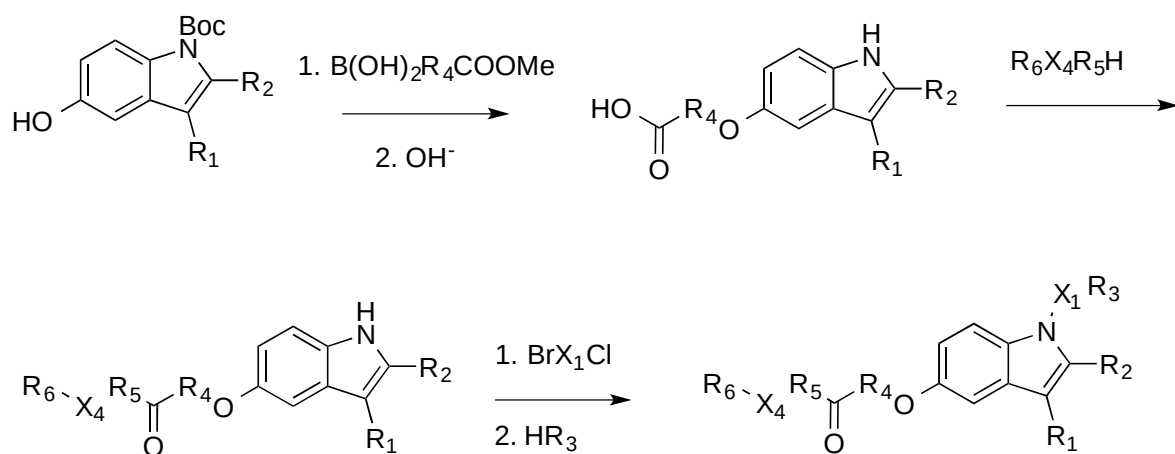
Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en terapia por sí solos o en combinación con uno o más de otros agentes (por ejemplo agentes quimioterapéuticos o anti-inflamatorios), por ejemplo, como parte de una terapia de combinación.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende los pasos de:



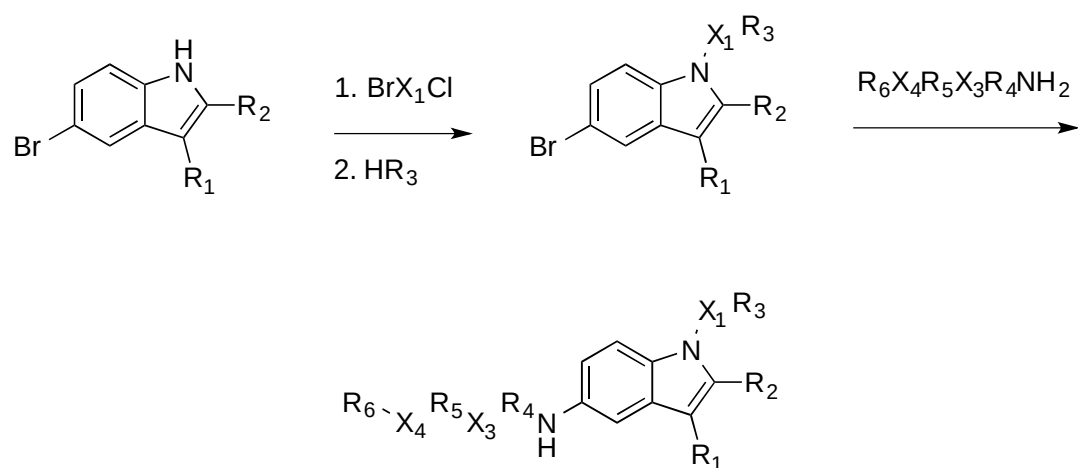
Esquema 1

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende los pasos de:



Esquema 2

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), que comprende los pasos de:



Esquema 3

Aspectos adicionales de la presente invención y modalidades adicionales de los aspectos descritos en los párrafos precedentes se pondrán de manifiesto a partir de la siguiente descripción, dada a modo de ejemplo y con referencia a los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Formación de imágenes y cuantificación de filamentos de actina en células de neuroblastoma SK-N-SH tratadas con compuesto (A) 3504, (B) 3507 y (C) 3516. Las células fueron teñidas con 488-Atto-Phalloidin y DAPI para visualizar los haces de filamentos de actina y el núcleo, respectivamente. En el panel superior, se presenta una imagen inmunofluorescente en escala de grises representativa de células tratadas con control (vehículo solo), 5 μM y 10 μM . El panel del medio (recuadros ampliados en el panel inferior) presenta la superposición de la imagen de las células con la cuantificación de características lineales. Las líneas coloreadas indican los filamentos de actina detectados. También se presenta la cuantificación de número de células, número de filamentos/célula y número de filamentos/área celular (μm^2). El análisis estadístico se efectuó usando comparaciones múltiples por ANOVA de una vía, donde cada grupo tratado con fármaco fue comparado con el control. **** $p < 0,0001$, **** $p < 0,001$, *** $p < 0,01$, ** $p < 0,1$.

Figura 2: Formación de imágenes y cuantificación de filamentos de actina en células de neuroblastoma SK-N-SH tratadas con compuesto (A) 3504, (B) 3507 y (C) 3516. Las células fueron teñidas con γ 9d (policlonal de oveja, 1:100) seguido por secundario conjugado con 488 (1:1.000) y DAPI para visualizar los haces de filamentos que contenían Tpm3.1 y el núcleo, respectivamente. En el panel superior, se presenta una imagen inmunofluorescente en escala de grises representativa de células tratadas con control (vehículo solo), 5 μ M y 10 μ M. El panel del medio (recuadros ampliados en el panel inferior) presenta la superposición de la imagen de las células con la cuantificación de características lineales. Las líneas coloreadas indican los filamentos de actina detectados. También se presenta la cuantificación de número de células, número de filamentos/célula y número de filamentos/área celular (μm^2). El análisis estadístico se efectuó usando comparaciones múltiples por ANOVA de una vía, donde cada grupo tratado con fármaco fue comparado con el control. **** $p < 0,0001$, **** $p < 0,001$, *** $p < 0,01$, ** $p < 0,1$.

Figura 3: Impacto del compuesto 3507 en la cinética de despolimerización de los filamentos de actina regulada por Tpm3.1. (A y B) Curso de tiempo de despolimerización de filamentos de actina 6 μ M (marcados con pireno al 35%) diluidos 12 veces en tampón de F-actina (100 mM de NaCl, Tris-HCl 10 mM de pH 7,0, 2 mM de MgCl_2 , 1 mM de EGTA, 0,2 mM de CaCl_2 , 0,2 mM de ATP, 0,5 mM de DTT, 0,01% (v/v) de NaN_3), en presencia o ausencia de cantidades de saturación (10 μ M) de Tpm3.1. Las concentraciones finales de F-actina y Tpm3.1 fueron de 0,5 μ M y 0,83 μ M, respectivamente. Tpm3.1 fue pre-incubada con 50 μ M de 3507 o 1% (v/v) de DMSO antes de mezclar con F-actina. Los datos de despolimerización están normalizados al valor de fluorescencia inicial. (C y D) Velocidades iniciales (V_0) de despolimerización para F-actina sola o Tpm3.1/F-actina, en presencia del compuesto 4015 ó 4093. Las velocidades iniciales de despolimerización fueron determinadas de los primeros 3.600 s,

ajustadas a un modelo de regresión lineal. Los datos representan la media $\pm$ EEM, promediada de $n > 6$ réplicas. **** $p < 0,0001$.

Figura 4: Compuesto 3507/ Dexolve-7 al 30% p/v fue administrado IP diariamente a 150 mg/kg por 18 días en un modelo de xenoinjerto en el flanco de neuroblastoma (CHLA-20). El volumen de los tumores fue medido cada 2-3 días.

Figura 5: Compuesto 3507/ Dexolve-7 al 30% p/v fue administrado IV 2x/semana a 60 mg/kg por 14 días en un modelo de xenoinjerto en el flanco de melanoma (A375). El volumen de los tumores fue medido cada 2-3 días. ** $p < 0,01$.

Descripción detallada de las modalidades

La invención se basa en el sorprendente hallazgo de que los compuestos de fórmula general (I) inhiben eficazmente la tropomiosina, lo que resulta en una mejora inesperada en el tratamiento de enfermedades proliferativas, particularmente cáncer. El desarrollo del citoesqueleto de actina involucra un número de proteínas auxiliares de control y reguladoras. La identificación y el direccionamiento específico de proteínas reguladoras de actina asociadas con el citoesqueleto de las células cancerosas, ofrece la oportunidad de desarrollar fármacos específicos para el cáncer sin efectos secundarios no deseados.

Los filamentos de actina se construyen por polimerización de monómeros de proteína actina globular. El monómero de actina es polar, donde un extremo lleva una carga positiva y el otro extremo, una carga negativa. Así, los filamentos de actina tienen todas las proteínas actina alineadas en una dirección. Estos filamentos tienen proteínas secundarias enrolladas, las tropomiosinas, asociadas con ellos. Las tropomiosinas tienen un rol integral en la regulación de la función de los filamentos de actina. Estructuralmente los filamentos de actina están constituidos por monómeros de actina polimérica con dímeros de tropomiosina situados dentro del surco alfa helicoidal del filamento de actina para formar un homopolímero. Hay más de 40 isoformas de tropomiosinas de mamífero, cada una de las cuales regula filamentos de actina específicos. Hay isoformas específicas de tropomiosinas que regulan el citoesqueleto de las células

cancerosas; la disrupción de esta interacción ofrece una base para tratar específicamente las células cancerosas.

I. Definiciones

Las siguientes son algunas definiciones de términos usados en la técnica que pueden ser útiles para entender la descripción de la presente invención. Estas pretenden ser definiciones generales y de ninguna manera deberían limitar el alcance de la presente invención solamente a esos términos, sino que se dan para un mejor entendimiento de la siguiente descripción.

A menos que el contexto requiera otra cosa o específicamente declare lo contrario, los números enteros, pasos o elementos de la invención citados aquí como números enteros, pasos o elementos singulares, claramente abarcan tanto las formas singulares como las plurales de los números enteros, pasos o elementos citados.

Los expertos en el arte podrán apreciar que la invención descrita aquí es susceptible a variaciones y modificaciones distintas de las específicamente descritas. Debe entenderse que la invención incluye todas estas variaciones y modificaciones. La invención también incluye todos los pasos, características, composiciones y compuestos mencionados o indicados en esta memoria, individual o colectivamente, y cualquiera y todas las combinaciones de cualesquier dos o más de dichos pasos, características, composiciones y compuestos.

Los términos "comprendiendo" e "incluyendo" se usan aquí en su sentido abierto en los extremos y no limitante, a menos que se señale otra cosa.

El término "opcionalmente sustituido", como se usa a través de la memoria, indica que el grupo puede estar o no estar adicionalmente sustituido o fusionado (para formar un sistema policíclico), con uno o más grupos sustituyentes distintos de hidrógeno. Los sustituyentes opcionales químicamente viables adecuados para un grupo funcional particular serán evidentes para los expertos en el arte. Los sustituyentes opcionales típicos incluyen C₁-C₄ alquilo, C₂-C₄ alquenilo, OH, halógeno, O(C₁-C₄ alquilo), NR^aR^b donde R^a y R^b son independientemente seleccionados entre H, C₁-C₃ alquilo, CONH₂, SH, S(C₁-C₃ alquilo), -CH₂-O(C₁₋₃ alquilo), C₆₋₁₀ arilo, -CH₂-fenilo, hidrox-(C₁₋₃ alquilo) y halo-(C₁₋₃ alquilo). Los sustituyentes opcionales

actualmente preferidos incluyen C₁₋₃ alquilo, C₁₋₃ alcoxi, -CH₂-(C₁₋₃)alcoxi, C₆₋₁₀ arilo, -CH₂-fenilo, halógeno, OH, hidrox-(C₁₋₃)alquilo y halo-(C₁₋₃)alquilo, por ejemplo CF₃, CH₂CF₃.

"Acilo" significa un grupo alquil-CO- en el cual el grupo alquilo es como se ha descrito aquí. Los ejemplos de acilo incluyen acetilo y benzoílo. El grupo alquilo puede ser un grupo C₁-C₆ alquilo, C₁-C₄ alquilo o C₁-C₃ alquilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Alquilo", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático recto o ramificado que tiene 1-12 átomos de carbono, o 1-10 átomos de carbono, o 1-6 átomos de carbono, o 1-4 átomos de carbono, o 1-3 átomos de carbono. Así por ejemplo, el término alquilo incluye, pero no está limitado a, metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, amilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 4-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, heptilo, 1-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 1,2,3-trimetilbutilo, 1,1,2-trimetilbutilo, 1,1,3-trimetilbutilo, 5-metilheptilo, 1-metilheptilo, octilo, nonilo, decilo y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Alquenilo", como un grupo o parte de un grupo, indica un grupo hidrocarbonado alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser recto o ramificado, tal como un grupo que tiene 2-12 átomos de carbono o 2-6 átomos de carbono o 2-4 átomos de carbono, en la cadena normal. El grupo puede contener una pluralidad de dobles enlaces en la cadena normal, y la orientación alrededor de cada doble enlace es independientemente *cis* o *trans*, E o Z. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no están limitados a, etenilo, vinilo, alilo, 1-metilvinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-pentadienilo, 2,4-pentadienilo, 1,4-pentadienilo, 3-metil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1,3-hexadienilo, 1,4-hexadienilo, 2-metilpentenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-

heptenilo, 1-octenilo, 1-nonenilo, 1-decenilo y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Alqueniloxi" se refiere a un grupo -O-alquenilo donde alquenilo es como se ha definido aquí. Los grupos alqueniloxi preferidos son grupos C₂-C₁₂ alqueniloxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

Los términos "alquiloxi" y "alcoxi" son sinónimos y se refieren a un grupo -O-alquilo, donde alquilo se ha definido aquí. Los grupos alcoxi actualmente preferidos son C₁₋₆ alcoxi o C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₃ alcoxi. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, sec-butoxi, *ter*-butoxi y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Alquilamino" incluye tanto monoalquilamino como dialquilamino, a menos que se especifique. "Monoalquilamino" significa un grupo -NH-alquilo donde alquilo es como se definió más arriba. "Dialquilamino" significa un grupo -N(alquilo)₂, donde los alquilos pueden ser iguales o diferentes y cada uno es como se ha definido aquí para alquilo. El grupo alquilo puede ser un grupo C₁-C₆ alquilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Alquinilo", como un grupo o parte de un grupo, significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser recto o ramificado y puede tener 2-12 átomos de carbono o 2-6 átomos de carbono o 2-4 átomos de carbono en la cadena normal. Ejemplos de estructuras incluyen, pero no están limitadas a, etinilo y propinilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Alquiniloxi" se refiere a un grupo -O-alquinilo donde alquinilo es como se ha definido aquí. Los grupos alquiniloxi actualmente preferidos son grupos C₂-C₆ alquiniloxi y C₂-C₄ alquiniloxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Arilo", como un grupo o parte de un grupo, indica (i) un carbociclo (estructura de anillo con átomos del anillo que son todos carbono) aromático monocíclico, o policíclico fusionado, que puede tener 5-18 átomos por anillo. Los grupos arilo actualmente preferidos tienen 6-14 átomos por anillo, o de mayor de preferencia 6-10 átomos por anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fenantrilo y similares; (ii) una especie carbocíclica aromática

bicíclica, parcialmente saturada y opcionalmente sustituida, en la cual un fenilo y un grupo C₅₋₇ cicloalquilo o C₅₋₇ cicloalquenilo son fusionados juntos para formar una estructura cíclica, tal como tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Cicloalquenilo" significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico no aromático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y puede tener 5-10 átomos de carbono por anillo. Ejemplos de anillos cicloalquenilo monocíclicos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo. El grupo cicloalquenilo puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

"Cicloalquilo" se refiere a un carbociclo monocíclico o policíclico fusionado o espiro, saturado o parcialmente saturado, que puede contener de 3 a 9 átomos de carbono por anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, a menos que se especifique otra cosa. Incluye sistemas monocíclicos tales como ciclopropilo y ciclohexilo, sistemas bicíclicos tal como decalina, y sistemas policíclicos tal como adamantano. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

El término "anillo carbocíclico", como se usa aquí, se refiere a un sistema de anillos a base de carbono. Pretende incluir los grupos arilo, cicloalquenilo, cicloalquilo y heteroarilo, como han sido definidos aquí.

Los términos "halógeno" o "halo" son sinónimos y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Heteroarilo", ya sea solo o como parte de un grupo, se refiere a grupos que contienen un anillo aromático (tal como un anillo aromático de 5 ó 6 miembros) que tiene uno o más heteroátomos como átomos del anillo en el anillo aromático, donde el resto de los átomos del anillo son átomos de carbono. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de heteroarilo incluyen tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, bencisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, carbazol, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, isoxazol, furazano, fenoxazina, 2-, 3- ó 4-

piridilo, 2-, 3-, 4-, 5- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4- ó 5-isoquinolinilo, 1-, 2- ó 3-indolilo y 2- ó 3-tienilo.

El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente.

El término "heteroátomo" o variantes tal como "hetero-", como se usa aquí, se refiere a O, N, NH y S.

Ciertos compuestos de las modalidades divulgadas pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Se pretende que todos estos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos estén dentro del alcance de la materia descrita y reivindicada.

Adicionalmente, se pretende que la fórmula (I) cubra, donde sea aplicable, formas solvatadas y también no solvatadas de los compuestos. Así, la fórmula (I) incluye compuestos que tienen la estructura indicada, incluyendo la forma hidratada o solvatada, y también las formas no hidratada y no solvatada.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del ámbito del buen criterio médico, son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son compatibles con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el arte. S. M. Berge *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66:1-19. Las sales pueden ser preparadas *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención, o por separado, haciendo reaccionar la función base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Ejemplos de estos ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden ser seleccionados entre las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, fumárico, maleico, pirúvico, alquilsulfónico, arilsulfónico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, p-hidroxibenzoico,

fenilacético, mandélico, ambónico, pamoico, pantoténico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales metálicas preparadas a partir de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y zinc, y sales orgánicas preparadas a partir de bases orgánicas tales como colina, dietanolamina, morfolina. Alternativamente, sales orgánicas preparadas a partir de N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), procaina, sales de amonio, sales cuaternarias tal como sal de tetrametilamonio, sales de adición de amino ácidos tales como sales con glicina y arginina. En el caso de los compuestos que son sólidos, los expertos en el arte entenderán que los compuestos, agentes y sales inventivos pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, todas las cuales se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención y las fórmulas especificadas.

"Profármaco" significa un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo por hidrólisis, reducción o oxidación) en un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, un profármaco éster de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo puede ser convertible por hidrólisis *in vivo* en la molécula original. Los ésteres adecuados son, por ejemplo, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis- β -hidroxinaftoatos, gestisatos, isetionatos, di-*p*-toluoltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos.

Los términos "tratar", "tratamiento" y "terapia" se usan aquí para referirse a terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva. Así, en el contexto de la presente divulgación, el término "tratar" incluye curar, atenuar o moderar la gravedad de un cáncer o sus síntomas asociados.

"Prevenir" o "prevención" significa prevenir la aparición del cáncer o moderar la gravedad del cáncer si se desarrolla después de la administración de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención. Esto previene la aparición de proliferación celular no deseada clínicamente evidente en general, o la aparición de una etapa pre-clínicamente

evidente de proliferación celular rápida no deseada en individuos en riesgo. También se pretende abarcar en esta definición la prevención de metástasis de células malignas o la detención o reversión de la progresión de células malignas.

Los términos "terapéuticamente eficaz" o "farmacológicamente eficaz" pretenden calificar la cantidad de cada agente que logrará la meta de mejorar la gravedad de la enfermedad y la frecuencia de incidencia, por sobre el tratamiento con cada agente por sí solo, y al mismo tiempo evitar efectos secundarios adversos típicamente asociados con otras terapias.

Un "vehículo, diluyente o excipiente farmacéutico" incluye, pero no está limitado a, cualquier medio fisiológico tamponado (o sea, a alrededor de pH 7,0 a 7,4) que comprende un vehículo orgánico soluble en agua adecuado, solventes convencionales, medios de dispersión, rellenos, vehículos sólidos, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción. Los vehículos orgánicos solubles en agua adecuados incluyen, pero no están limitados a, suero fisiológico, dextrosa, aceite de maíz, dimetilsulfóxido y cápsulas de gelatina. Otros aditivos convencionales incluyen lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de papa, aglutinantes tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábiga, gelatinas, desintegrantes tal como carboximetilcelulosa sódica, y lubricantes tales como talco o estearato de magnesio.

"Sujeto" incluye cualquier humano o animal no humano. Así, además de ser útiles para el tratamiento en humanos, los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de mamíferos, incluyendo animales de compañía y animales de granja, tales como pero no limitados a, perros, gatos, caballos, vacas, ovejas y cerdos.

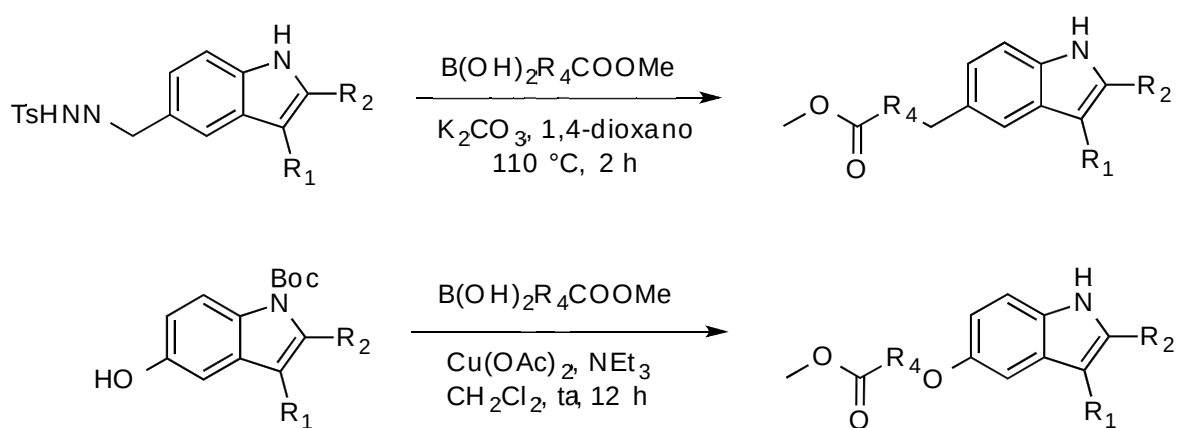
En el contexto de esta memoria, el término "administrando" y variaciones de ese término incluyendo "administrar" y "administración", incluyen poner en contacto, aplicar, entregar o proporcionar un compuesto o composición de la invención a un organismo o una superficie por cualquier medio apropiado.

II. Síntesis de los compuestos de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de indol funcionalizados de fórmula general (I) como se ha definido aquí, y al uso de estos compuestos como agentes terapéuticos.

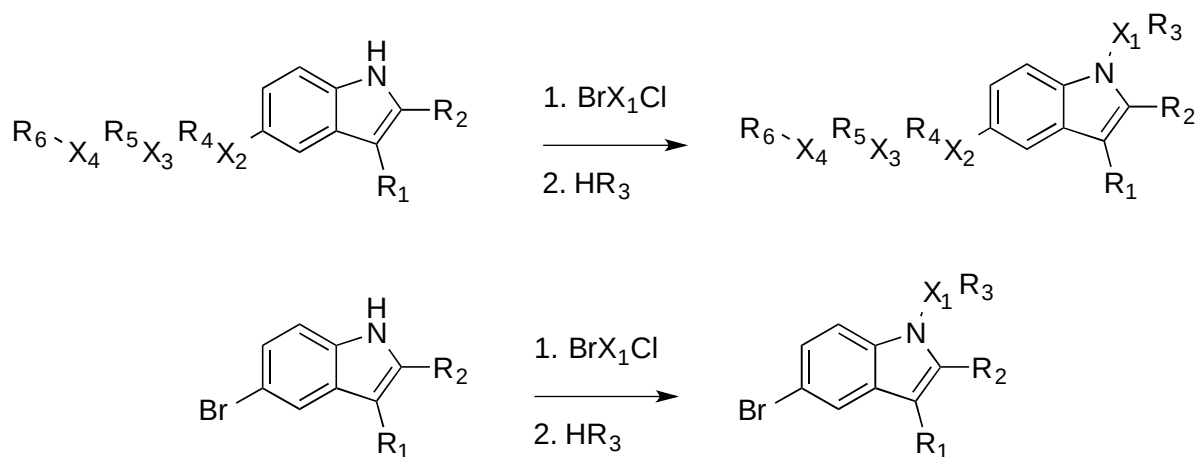
Los compuestos de fórmula general (I), o sales, hidratos o solvatos de los mismos, pueden prepararse por métodos conocidos para los expertos en el arte. El esquema sintético general para preparar compuestos de fórmula (I) se describe más abajo:

El primer paso en una ruta sintética actualmente preferida para preparar compuestos de fórmula (I) es la ligazón del andamio de indol con uno de un número de grupos enlazadores. Condiciones específicas que se usan para compuestos enlazados con grupos de C u O se presentan en el Esquema 4.



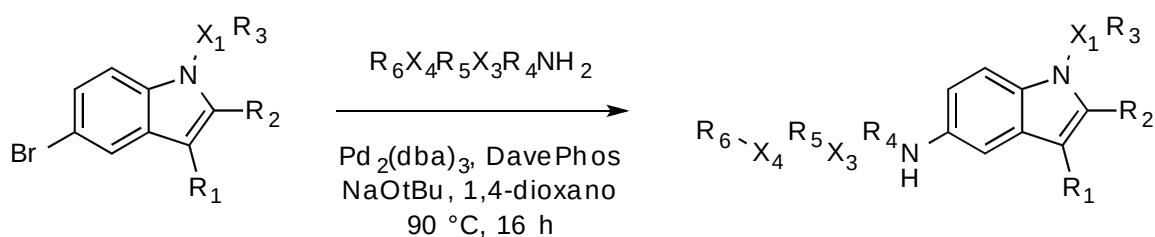
Esquema 4

El paso siguiente es la N-alquilación del indol sustituido, como se ve en el Esquema 5. Alternativamente, la N-alquilación puede efectuarse antes de la ligazón del grupo enlazador.



Esquema 5

El indol N-alkilado puede ser ligado además con un número de grupos enlazadores, usándose condiciones específicas para compuestos enlazados a N, como se ve en el Esquema 6.



Esquema 6

Los métodos descritos más arriba en los Esquemas 4-6 pueden ofrecer una o más ventajas incluyendo altos rendimientos, control de la estereoquímica, pocos pasos sintéticos y condiciones de reacción que pueden llevarse a la fabricación a gran escala.

Los métodos descritos más arriba son solamente representativos y las modificaciones y variaciones rutinarias que serán evidentes para las personas expertas en el arte, caen dentro del amplio alcance y ámbito de la invención divulgada aquí.

III. Métodos de tratamiento usando compuestos de la invención

Los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, y composiciones farmacéuticas de los mismos, pueden usarse en el tratamiento o prevención de

enfermedades proliferativas, de preferencia cáncer. Los compuestos y composiciones de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres (tumores), incluyendo pero no limitados a, tumores sólidos por ejemplo cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer ovárico, cáncer uterino, cáncer cerebral, cáncer de piel, cáncer de colon y cáncer de vejiga.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden poseer propiedades farmacéuticas superiores, tales como resistencia aumentada a la conjugación mediante glucuronil transferasas y otras transferasas solubilizantes en agua tales como las sulfasas, que pueden estar sobre-expresadas en células proliferativas tales como células cancerosas. Esto puede conferir ventajosamente propiedades farmacéuticas superiores, tal como un perfil farmacocinético mejorado mediante conjugación reducida y eliminación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en el arte. Estas composiciones y los métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser administrados por vía oral, intravenosa, intranasal, rectal, parenteral, subcutánea, intramuscular, tópica o por cualquier medio que entregue una cantidad eficaz del agente activo al tejido o sitio que será tratado. Se podrá apreciar que pueden requerirse diferentes dosificaciones para tratar diferentes trastornos. Una cantidad eficaz de un agente es aquella cantidad que causa una disminución estadísticamente significativa en el recuento, crecimiento o tamaño de las células

neoplásicas. Los trastornos neoplásicos que responden a los agentes de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, cáncer de mama.

La forma de dosificación y la cantidad de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser establecidas fácilmente por referencia a regímenes conocidos de tratamiento o profilácticos.

Por ejemplo, los compuestos y composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración oral, inyectable, rectal, parenteral, subcutánea, intravenosa o intramuscular. Ejemplos no limitantes de tipos de formulaciones particulares incluyen tabletas, cápsulas, comprimidos oblongos ("caplets"), polvos, gránulos, inyectables, ampollas, frascos, soluciones o suspensiones listas para usar, materiales liofilizados, supositorios e implantes. Las formulaciones sólidas tales como las tabletas o cápsulas pueden contener cualquier número de excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados descritos más arriba.

Para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal, uno o más compuestos pueden combinarse con una solución acuosa estéril que de preferencia es isotónica con la sangre del sujeto receptor. Estas formulaciones pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo sólido en agua que contiene sustancias fisiológicamente compatibles tales como cloruro de sodio o glicina, y que tiene un pH tamponado compatible con condiciones fisiológicas para producir una solución acuosa, y esterilizar dicha solución. Las formulaciones adecuadas pueden incluir ciclodextrinas (por ejemplo sulfobutil-éter-beta-ciclodextrina, o SBECD, disponible en el comercio como Dexolve, o el ayudante de formulación conocido como Captisol). Las formulaciones pueden estar presentes en contenedores de dosis unitarias o dosis múltiples, tales como ampollas o frascos sellados.

La cantidad de compuesto terapéuticamente eficaz que se administra y el régimen de dosificación para tratar una condición de enfermedad con los compuestos y/o composiciones farmacéuticas de la invención, dependen de una variedad de factores, incluyendo la edad, peso, sexo y condición médica del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de la administración, el compuesto particular empleado, la ubicación de las células proliferantes no deseadas, y también las propiedades farmacocinéticas del individuo tratado, y por lo tanto pueden

variar ampliamente. La dosificación generalmente será más baja si los compuestos se administran localmente en vez de sistémicamente, y para prevención en vez de para tratamiento. Estos tratamientos pueden administrarse tan a menudo como sea necesario y por el período de tiempo considerado necesario por el médico tratante. Un experto en el arte podrá apreciar que el régimen de dosificación o la cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor a administrar pueden necesitar ser optimizados para cada individuo. Las composiciones farmacéuticas pueden contener ingrediente activo en el rango de alrededor de 0,1 a 2.000 mg, de preferencia en el rango de alrededor de 0,5 a 500 mg y de máxima de preferencia, entre alrededor de 1 y 200 mg. Una dosis diaria de alrededor de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal, de preferencia entre alrededor de 0,1 y alrededor de 50 mg/kg de peso corporal, puede ser apropiada. La dosis diaria puede ser administrada en una a cuatro dosis por día.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutico, como los descritos más arriba. Alternativamente o además, los compuestos pueden administrarse en combinación con otros agentes, por ejemplo fármacos quimioterapéuticos o inmunoestimulantes o agentes terapéuticos.

Los términos "terapia de combinación" o "terapia adjunta", al definir el uso de un compuesto de la presente invención y uno o más de otros agentes farmacéuticos, pretenden abarcar la administración de cada agente de manera consecutiva en un régimen que proporcionará los efectos beneficiosos de la combinación de fármacos, y también pretende abarcar la co-administración de estos agentes de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una formulación única que tiene una razón fija de estos agentes activos, o en múltiples formulaciones separadas de cada agente.

De conformidad con diversas modalidades de la presente invención, uno o más compuestos de fórmula general (I) pueden ser formulados o administrados en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. Así, de conformidad con diversas modalidades de la presente invención, uno o más compuestos de fórmula general (I) pueden ser incluidos en regímenes de tratamientos de combinación con cirugía y/u otros tratamientos o agentes terapéuticos conocidos,

tales como otros agentes anticáncer, en particular agentes quimioterapéuticos, agentes radioterapéuticos y/o agentes adyuvantes o profilácticos.

Hay un gran número de agentes antineoplásicos disponibles para el uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que podrían seleccionarse para el tratamiento de cánceres u otras neoplasias mediante quimioterapia con fármacos en combinación. Estos agentes antineoplásicos caen en varias categorías principales, a saber, agentes de tipo antibióticos, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes misceláneos. Alternativamente, pueden usarse otros agentes antineoplásicos, tales como inhibidores de metaloproteasas de matriz. Los agentes adecuados que pueden usarse en terapia de combinación serán reconocidos por los expertos en el arte. Agentes adecuados se divulgan, por ejemplo, en el Índice Merck, *An Encyclopaedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, 12th Ed., 1996, cuyos contenidos completos se incorporan aquí por referencia.

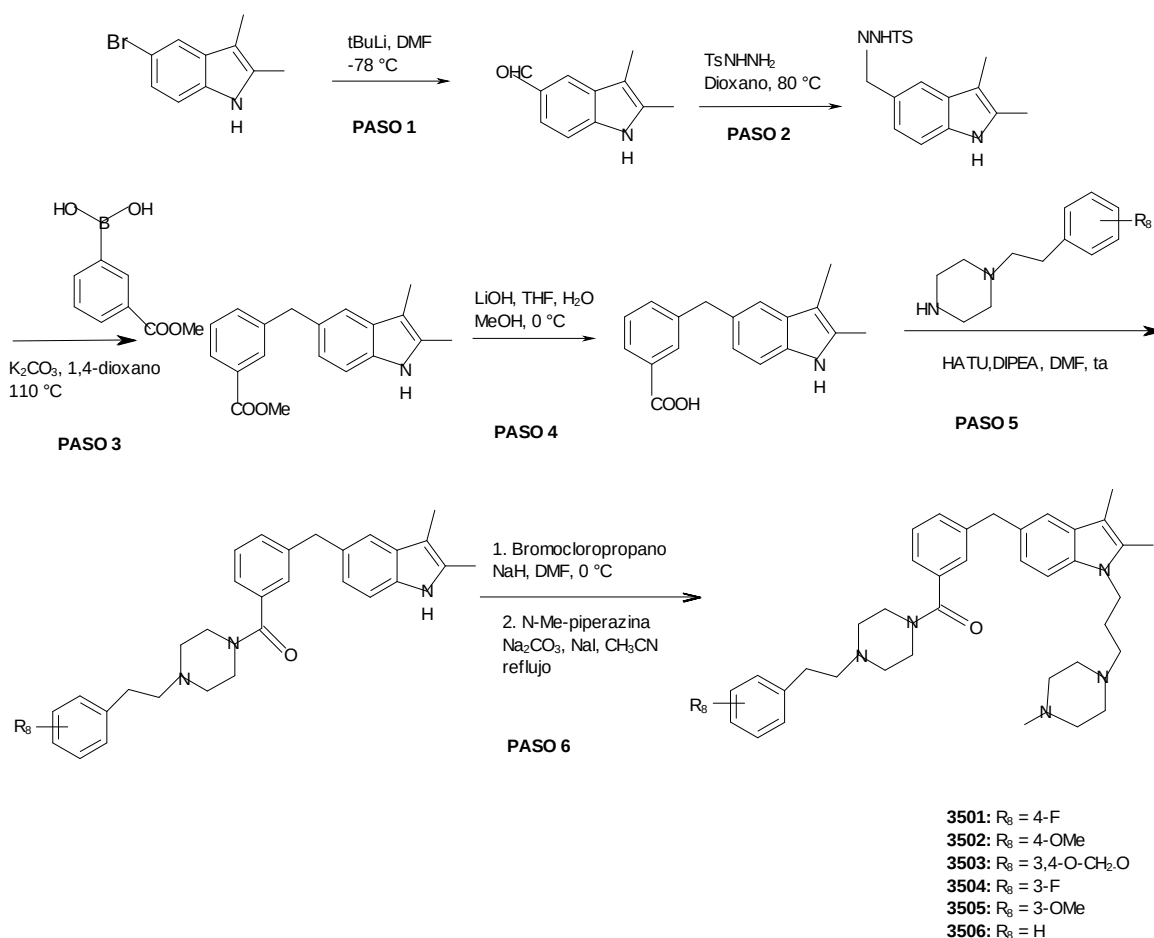
Los regímenes de combinación pueden involucrar que los agentes activos sean administrados juntos, consecutivamente o espaciados, como sea apropiado en cada caso. Las combinaciones de agentes activos que incluyen compuestos de la invención pueden ser sinérgicas.

La coadministración de compuestos de la fórmula general (I) puede efectuarse por un compuesto de la fórmula general (I) que está en la misma dosis unitaria que un agente quimioterapéutico u otro agente anticáncer, o el compuesto de la fórmula general (I) y el agente quimioterapéutico u otro agente anti-cáncer pueden estar presentes en dosis unitarias individuales y separadas, administradas al mismo tiempo o en tiempos similares. La administración consecutiva puede ser en cualquier orden que se requiera, y puede necesitar que un efecto fisiológico en curso del primer agente o agente inicial esté vigente cuando se administra el segundo agente o agente posterior, especialmente cuando se desea un efecto acumulativo o sinérgico.

Algunas modalidades de la invención serán discutidas ahora con mayor detalle con referencia a los ejemplos, que se proporcionan sólo para ejemplificación y que no deben considerarse como que limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplos

Esquema 7. Síntesis general de los compuestos 3501–3506



Paso 1: Preparación de 2,3-dimetil-1H-indol-5-carbaldehído

A una solución con agitación de 5-bromo-2,3-dimetil-1H-indol (5,0 g, 22,42 mmoles) en THF seco (50 ml), se añadió *t*-BuLi (44,8 ml, 67,20 mmoles) a -78°C. La mezcla resultante fue agitada a la misma temperatura por 1 hora. Enseguida se añadió DMF seca (5,0 ml, 65,00 mmoles) a la masa de reacción a -78°C. La temperatura fue mantenida por 2 horas más. Después del consumo completo del material de partida, la masa de reacción fue extinguida con solución saturada de cloruro de amonio a -40°C y extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo presión reducida, para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue

purificado por cromatografía en columna flash usando 20-25% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente, para obtener 2,3-dimetil-1*H*-indol-5-carbaldehído como un sólido amarillo (3,0 g, 77%). LCMS: m/z 174,0 $[M+H]^+$.

*Pasos 2 y 3: Preparación de 3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)benzoato de metilo*

Tosil hidrazina (5,36 g, 28,9 mmoles) fue añadida a una solución con agitación de 2,3-dimetil-1*H*-indol-5-carbaldehído (5,0 g, 28,9 mmoles) en 1,4-dioxano seco (100 ml) a temperatura ambiente. La temperatura fue aumentada a 80°C y mantenida por 2 horas antes de enfriar a 0°C.

Al 2,3-dimetil-5-((1-tosil-2λ²-diazanil)metil)-1*H*-indol crudo en la masa de reacción, se añadió K₂CO₃ (5,96 g, 43,2 mmoles) y ácido (3-(metoxycarbonil)fenil)borónico (5,18 g, 28,8 mmoles). La temperatura de la reacción fue elevada a 110°C y mantenida por 4 horas. Después del consumo completo del material de partida, la masa de reacción fue concentrada, diluida con agua y extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo presión reducida, para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 20-25% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente, para obtener 3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)benzoato de metilo como un sólido de color café (4,0 g, 47%). LCMS: m/z 294,38 $[M+H]^+$.

*Paso 4: Preparación de ácido 3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)benzoico*

3-((2,3-Dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)benzoato de metilo (4,0 g, 13,60 mmoles) fue disuelto en una mezcla de THF: H₂O: MeOH (6:2:2). Se añadió LiOH·H₂O (1,14 g, 27,20 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la masa de reacción fue concentrada y después sometida a partición entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa fue recogida y acidificada con solución saturada de ácido cítrico a 0°C. El sólido obtenido fue filtrado y secado al vacío para proporcionar

ácido 3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)benzoico como un sólido de color café (2,9 g, 77%).

LCMS: m/z 280,39 $[M+H]^+$.

*Paso 5: Preparación de 3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona*

A una solución con agitación de ácido 3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)benzoico (300 mg, 1,08 mmol) en DMF (5 ml), se añadió DIPEA (0,5 ml) y después se agitó por 10 minutos, seguido por la adición de HATU (817,6 mg, 2,150 mmoles) y agitación por 30 minutos. La masa de reacción fue enfriada hasta 0°C y se añadió 1-(4-fluorofenil)piperazina (246,2 mg, 1,183 mmol). Enseguida, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue vertida en agua helada. El precipitado resultante fue recolectado por filtración y secado para proporcionar 3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)-metanona (300 mg, 60%). LCMS: m/z 470,23 $[M+H]^+$.

Otros análogos preparados por este método:

3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)metanona (58%).

LCMS: m/z 482,47 $[M+H]^+$.

4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)-metanona (56%). LCMS: m/z 496,48 $[M+H]^+$.

3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona (70%).

LCMS: m/z 470,32 $[M+H]^+$.

3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il)metanona (72%).

LCMS: m/z 482,41 $[M+H]^+$.

3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona (62%). LCMS: m/z 452,23 $[M+H]^+$.

Paso 6-1: Preparación de (3-((2,3-dimetil-1-(3-cloropropil)-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona

NaH (30,6 mg, 1,2779 mmol) fue añadido en porciones a una solución con agitación de (3-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)-metanona (300 mg, 0,6389 mmol) en DMF (4 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente por 30 minutos. Bromocloropropano (0,13 ml, 1,2779 mmol) fue añadido gota a gota a 0°C, y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente por 3 horas. Después del consumo completo del material de partida, se añadió agua helada a la mezcla de reacción que después fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida, para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando acetato de etilo como eluyente, para proporcionar (3-((2,3-dimetil-1-(3-cloropropil)-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona como un líquido de color café gomoso (200 mg, 57%). LCMS: m/z 546,0 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

(3-((2,3-dimetil-1-(3-cloropropil)-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (50%). LCMS: m/z 558,0 [M+H]⁺.

(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(3-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)fenil)metanona (58%). LCMS: m/z 572,0 [M+H]⁺.

(3-((2,3-dimetil-1-(3-cloropropil)-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(3-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (43%). LCMS: m/z 546,39 [M+H]⁺.

(3-((2,3-dimetil-1-(3-cloropropil)-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (43%). LCMS: m/z 558,45 [M+H]⁺.

(3-((2,3-dimetil-1-(3-cloropropil)-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona (45%). LCMS: m/z 528,31 [M+H]⁺.

*Paso 6-2: Preparación del **Compuesto 3501**, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona*

A una solución con agitación de (3-((2,3-dimetil-1-(3-cloropropil)-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (200 mg, 0,366 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió yoduro de sodio (137,1 mg, 0,9155 mmol) y carbonato de sodio (116,4 mg, 1,0986 mmol), seguidos por *N*-metilpiperazina (91,70 mg, 0,9155 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 75°C por 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con acetato de etilo (60 ml), lavada con agua y solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida, para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 5% de metanol-CH₂Cl₂ como eluyente, para proporcionar (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)metil)-fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (Compuesto 3501) como un sólido de color amarillo pálido gomoso (43 mg, 19%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7,37–7,30 (m, 2H), 7,28–7,22 (m, 4H), 7,19–7,13 (m, 2H), 7,09 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,91 (d amplio, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,09–4,02 (m, 4H), 3,66–3,46 (m, 4H), 2,71 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,64–2,15 (m, 22H), 2,14 (s, 3H), 1,81–1,71 (m, 2H). LCMS: *m/z* 610,56 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

Compuesto 3502, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)metil)fenil)-(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (34%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,41–7,37 (m, 2H), 7,25 (s amplio, 1H), 7,23–7,19 (m, 2H), 7,15–7,07 (m, 3H), 6,92 (d amplio, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s amplio, 2H), 3,46 (s amplio, 2H), 2,79–2,20 (m, 24H), 2,18 (s, 3H), 1,88 (quinteto, *J* = 6,8 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 622,58 [M+H]⁺.

Compuesto 3503, (4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)metil)fenil)metanona (18%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,42–7,33 (m, 2H), 7,27–7,22 (m, 2H), 7,20 (d amplio, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,14 (s amplio, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,83–6,77 (m, 2H), 6,65 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 4,13 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,71 (s amplio, 2H), 3,34 (s amplio, 2H), 2,77 (s amplio, 4H), 2,70–2,65 (m, 2H), 2,59–2,47 (m, 11H), 2,36 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s amplio, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,89 (quinteto, $J = 6,9$ Hz, 2H). LCMS: m/z 636,54 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto 3504, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)-(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona (12%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,40–7,34 (m, 2H), 7,33–7,18 (m, 4H), 7,15 (s amplio, 1H), 7,06–6,96 (m, 2H), 6,96–6,87 (m, 2H), 4,12–4,08 (m, 4H), 3,71 (s amplio, 2H), 3,38 (s amplio, 2H), 2,81–2,71 (m, 2H), 2,71–2,47 (m, 10H), 2,46–2,21 (m, 12H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (quinteto, $J = 6,9$ Hz, 2H). LCMS: m/z 610,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

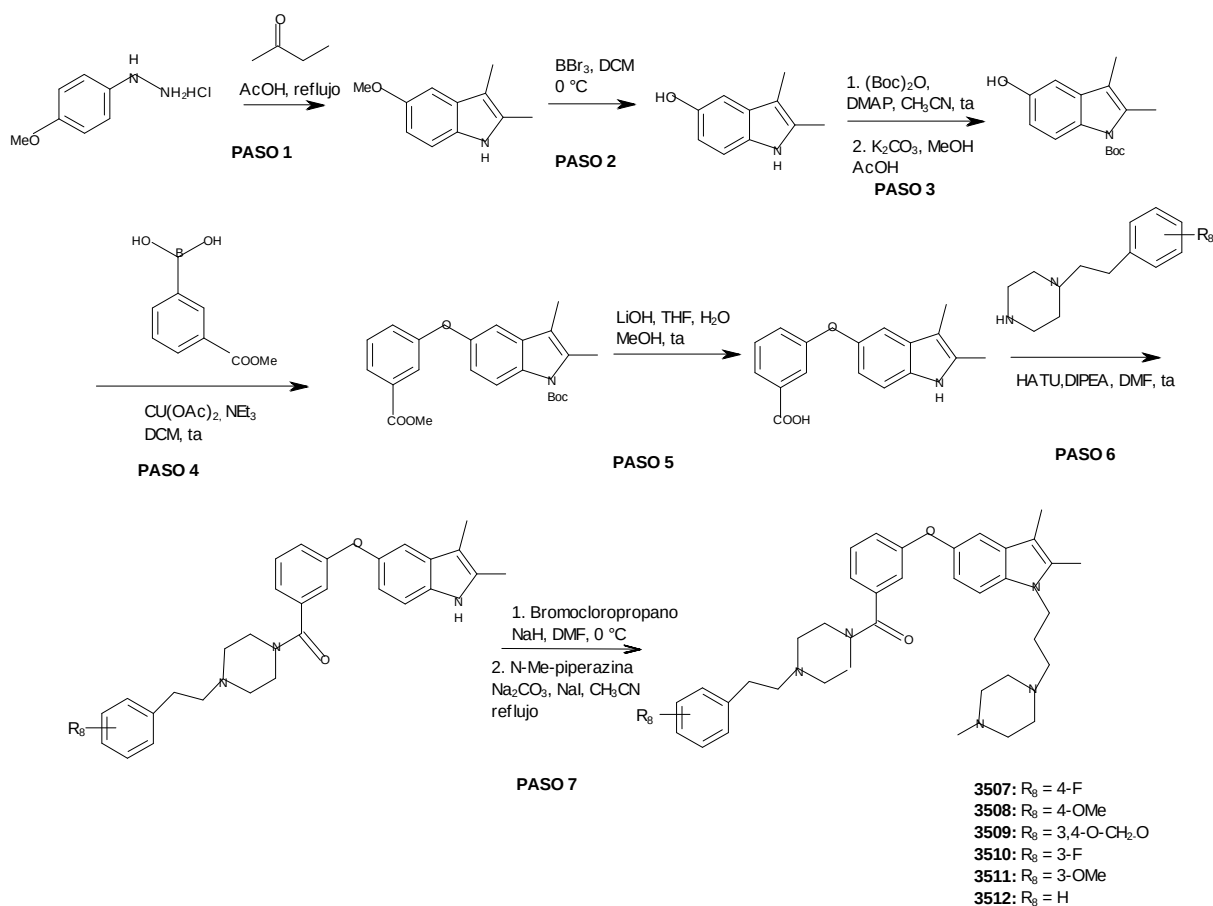
Compuesto 3505, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)-(4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il)metanona (12%).

^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 7,35–7,32 (m, 2H), 7,28–7,25 (m, 2H), 7,21–7,13 (m, 3H), 6,91 (d amplio, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,82–6,72 (m, 3H), 4,09–4,03 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,53 (s amplio, 2H), 3,25 (s amplio, 2H), 2,74–2,61 (m, 4H), 2,47–2,15 (m, 20H), 2,14 (s, 3H), 1,82–1,71 (m, 2H). LCMS: m/z 622,58 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto 3506, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)-(4-fenilpiperazin-1-il)metanona (12%).

^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 7,42–7,08 (m, 11H), 6,94–6,89 (m, 1H), 4,11–4,01 (m, 4H), 3,62–3,43 (m, 4H), 2,76–2,67 (m, 2H), 2,63–2,10 (m, 25H), 1,91–1,81 (m, 2H). LCMS: m/z 592,58 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esquema 8. Síntesis general de los compuestos 3507–3512



Paso 1: Preparación de 5-metoxi-2,3-dimetil-1H-indol

2-Butanona (11,93 ml, 128,8 mmoles) fue añadida a una solución con agitación de 4-metoxihidrazina clorhidrato (15,00 g, 85,89 mmoles) en ácido acético (150 ml) y después se calentó a 80°C por 1,5 hora. Después del consumo completo del material de partida, el ácido acético fue removido mediante un evaporador rotatorio y la masa de reacción fue alcalinizada usando una solución saturada de NaHCO_3 . El precipitado de color gris resultante fue recolectado por filtración y secado por 1 hora. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 20% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente, para proporcionar 5-metoxi-2,3-dimetil-1H-indol como un sólido de color gris (8,8 g, 59%). LCMS: m/z 176,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: Preparación de 2,3-dimetil-1H-indol-5-ol

BBr_3 (12,18 ml, 128,40 mmoles) fue añadido a una solución con agitación de 5-metoxi-2,3-dimetil-1H-indol en DCM (50 ml) a 0°C . La temperatura fue mantenida a $0\text{-}5^\circ\text{C}$ por

2 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue alcalinizada usando NaHCO_3 saturado y después extraída con CH_2Cl_2 . La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 20-50% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente, para proporcionar 2,3-dimetil-1*H*-indol-5-ol como un sólido blanquecino (8,2 g, 100%). LCMS: m/z 162,08 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3: Preparación de 5-hidroxi-2,3-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución con agitación de 2,3-dimetil-1*H*-indol-5-ol (7,20 g, 44,7 mmoles), en acetonitrilo (72 ml), se añadió anhídrido Boc (29,2 g, 134 mmoles) y DMAP (0,55 g, 4,472 mmoles) a temperatura ambiente. La masa de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Después del consumo completo del material de partida, el acetonitrilo fue evaporado bajo presión reducida para proporcionar una mezcla cruda de ambos, el *N*-Boc-5-hidroxiindol y el compuesto protegido con *N,O*-di-Boc (8,2 g, 51,42 mmoles). La mezcla fue re-disuelta en metanol (828 ml), se añadió K_2CO_3 (21,3 g, 154,2 mmoles) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Después de completada la reacción, la mezcla fue enfriada hasta 0°C, se añadió ácido acético (10 ml) y la mezcla fue agitada por 10 minutos. La masa de reacción fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida, para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado en sílica gel de malla 100-200, eluyendo con 20% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 5-hidroxi-2,3-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo como un líquido de color café (9,5 g, 72%). LCMS: m/z 262,40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 4: Preparación de 5-(3-(metoxycarbonil)fenoxi)-2,3-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución con agitación de 5-hidroxi-2,3-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (7,00 g, 26,7 mmoles) en DCM (100 ml), se añadió ácido (3-(metoxycarbonil)-fenil)borónico (14,4 g, 80,361 mmoles). Enseguida se añadió $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (12,16 g, 66,96 mmoles)

seguido por NEt₃ (18,5 ml, 133,93 mmoles), y el sistema fue purgado con oxígeno gaseoso por 4 horas. La masa de reacción completa fue agitada bajo una atmósfera de oxígeno durante la noche. Después del consumo completo del material de partida, la masa de reacción fue filtrada a través de un lecho de Celite. El filtrado fue diluido con agua y extraído con DCM. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida, para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado en sílica gel de malla 100-200, eluyendo con 10% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 5-(3-(metoxicarbonil)fenoxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo como un líquido de color café (8,2 g, 77%). LCMS: *m/z* 396,43 [M+H]⁺.

*Paso 5: Preparación de ácido 3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)benzoico*

A una solución con agitación de 5-(3-(metoxicarbonil)fenoxi)-3-metil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (8,20 g, 20,8 mmoles) en THF (100 ml) y agua (100 ml), se añadió LiOH·H₂O (17,4 g, 415 mmoles). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 4 horas. Después del consumo completo del material de partida, el THF fue evaporado bajo presión reducida y la masa de reacción fue enfriada hasta 0°C, acidificada (a pH 1) con HCl 1N y después extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. La trituración con *n*-pentano proporcionó ácido 3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)benzoico puro como un sólido blanquecino (5,0 g, 86%). LCMS: *m/z* 282,2 [M+H]⁺.

*Paso 6: Preparación de (3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona*

A una solución con agitación de ácido 3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)benzoico (0,25 g, 0,88 mmol) en DMF (3 ml), se añadió DIPEA (0,70 ml, 4,44 mmoles). Después de 10 minutos de agitación, se añadió HATU (0,50 g, 1,33 mmol) y la mezcla fue agitada por 30 minutos más a temperatura ambiente. La masa de reacción fue enfriada hasta 0°C, se añadió 1-(4-fluorofenetil)piperazina (0,32 g, 1,33 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura

ambiente durante la noche. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue vertida en agua helada y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida, para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado sobre sílice de malla 100-200, eluyendo con 30% de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener (3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona como un sólido amarillo (410 mg, 97%). LCMS: *m/z* 472,52 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

(3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (92%).

LCMS: *m/z* 484,56 [M+H]⁺.

(4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)-metanona (97%). LCMS: *m/z* 498,50 [M+H]⁺.

(3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(3-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (71%).

LCMS: *m/z* 472,55 [M+H]⁺.

(3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (92%).

LCMS: *m/z* 484,56 [M+H]⁺.

(3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona (89%). LCMS: *m/z* 454,47 [M+H]⁺.

Paso 7-1: Preparación de (3-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1H-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona

KOtBu (0,29 g, 4,434 mmoles) fue añadido en porciones a una solución con agitación de (3-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (0,41 g, 0,88 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C. La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente por 30 minutos. A esto se añadió gota a gota bromocloropropano (0,43 ml, 4,43 mmoles) a 0°C. La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y fue agitada por 3 horas. Después del consumo completo del material de partida, se añadió agua helada y la mezcla de reacción fue

extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida, para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 5% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente, para proporcionar (3-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona como un sólido de color café gomoso (130 mg, 27%). LCMS: *m/z* 548,59 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

(3-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (64%). LCMS: *m/z* 560,53 [M+H]⁺.

(4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(3-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)metanona (74%). LCMS: *m/z* 574,89 [M+H]⁺.

(3-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(3-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (39%). LCMS: *m/z* 548,55 [M+H]⁺.

(3-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (57%) LCMS: *m/z* 560,53 [M+H]⁺.

(3-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona (43%) LCMS: *m/z* 530,41 [M+H]⁺.

*Paso 7-2: Preparación del **Compuesto 3507**, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona*

A una solución con agitación de (3-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (250 mg, 0,455 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se añadió yoduro de sodio (170 mg, 1,137 mmol) y carbonato de sodio (241 mg, 2,27 mmoles) seguido por *N*-metilpiperazina (182 mg, 1,82 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 75°C por 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con acetato de etilo (30 ml), lavada con agua y solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión

reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 5% de metanol-CH₂Cl₂ como eluyente, para proporcionar (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (Compuesto 3507) como un sólido blanquecino (87 mg, 31%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7,42 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 8,4 Hz, 6,0 Hz, 2H), 7,12–7,06 (m, 3H), 7,02–6,96 (m, 2H), 6,81 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,76 (s amplio, 1H), 4,12 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,57 (s amplio, 2H), 3,33 (s amplio, 2H), 2,72–2,14 (m, 26H), 2,13 (s, 3H), 1,85–1,74 (m, 2H). LCMS: *m/z* 621,54 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

Compuesto 3508, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (6%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,14–7,08 (m, 3H), 7,04–6,96 (m, 2H), 6,86–6,79 (m, 3H), 6,77 (s amplio, 1H), 4,12 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,51 (s amplio, 4H), 2,70–2,15 (m, 24H), 2,13 (s, 3H), 1,88–1,74 (m, 2H). LCMS: *m/z* 624,65 [M+H]⁺.

Compuesto 3509, (4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)metanona (35%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,41–7,33 (m, 2H), 7,15–7,00 (m, 3H), 6,85–6,79 (m, 2H), 6,73–6,60 (m, 2H), 6,65 (d amplio, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,16 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,81–3,51 (m, 2H), 3,53–3,37 (m, 2H), 2,72–2,64 (m, 2H), 2,61–2,42 (m, 10H), 2,42–2,25 (m, 12H), 2,17 (s, 3H), 1,94 (quinteto, *J* = 6,9 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 638,48 [M+H]⁺.

Compuesto 3510, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(3-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (41%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,42–7,32 (m, 2H), 7,28 (td, *J* = 7,8 Hz, 6,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,07–6,87 (m, 5H), 6,84–6,78 (m, 2H), 4,17 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,70 (s amplio, 2H),

3,43 (s amplio, 2H), 2,83–2,77 (m, 2H), 2,64–2,32 (m, 19H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,91 (quinteto, $J = 6,9$ Hz, 2H). LCMS: m/z 612,51 $[M+H]^+$.

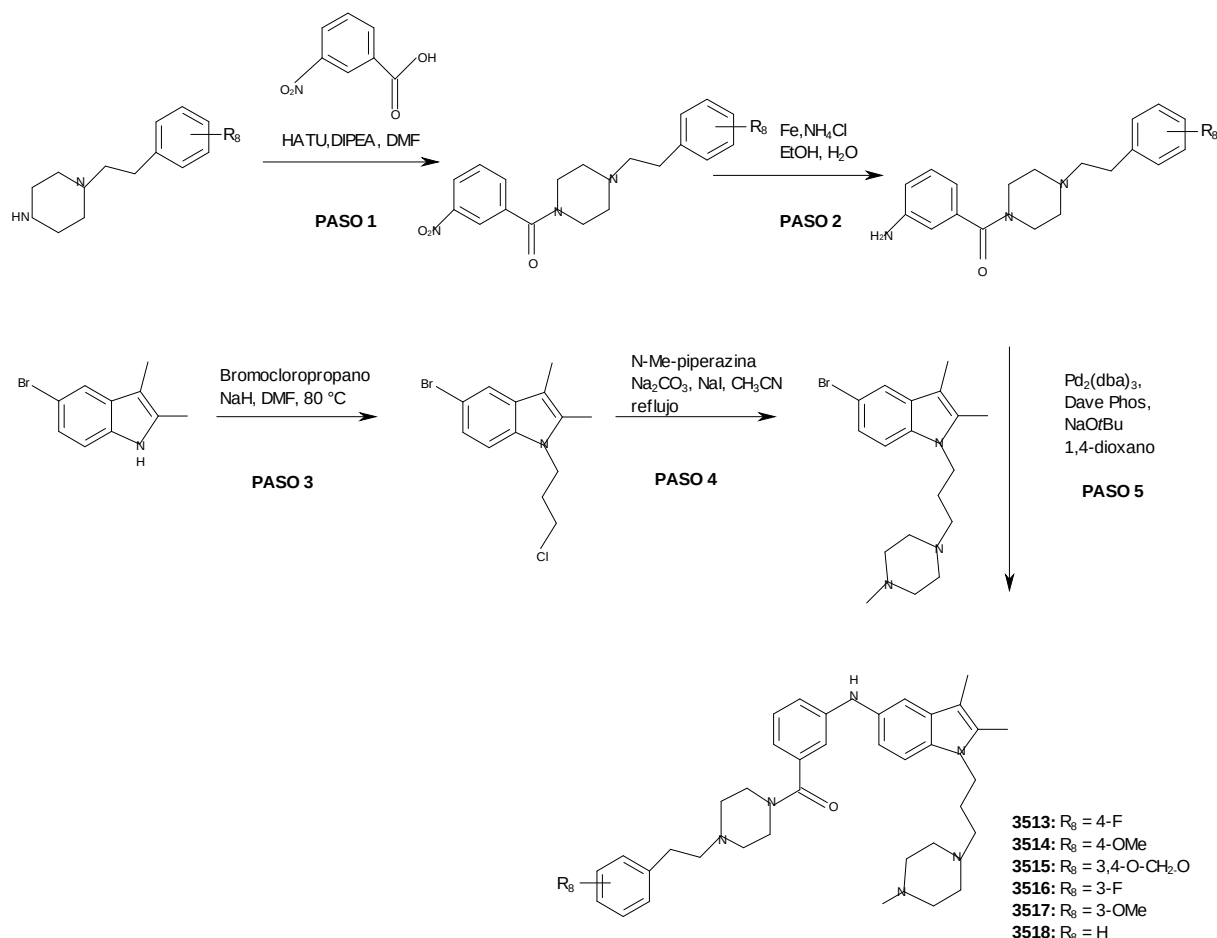
Compuesto 3511, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (15%).

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,4$ Hz, 6,6 Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,08–7,00 (m, 2H), 6,83–6,72 (m, 5H), 4,16 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s amplio, 2H), 3,43 (s amplio, 2H), 2,73 (dd, $J = 9,6$ Hz, 6,6 Hz, 2H), 2,63–2,29 (m, 19H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,90 (quinteto, $J = 7,2$ Hz, 2H). LCMS: m/z 624,49 $[M+H]^+$.

Compuesto 3512, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona (60%).

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,32–7,16 (m, 5H), 7,13 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,03–6,96 (m, 2H), 6,82 (dd, $J = 8,4$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,77 (s amplio, 1H), 4,12 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,54 (s amplio, 4H), 3,03–2,18 (m, 24H), 2,14 (s, 3H), 1,88–1,64 (m, 2H). LCMS: m/z 594,52 $[M+H]^+$.

Esquema 9. Síntesis general de los compuestos 3513–3518



Paso 1: Preparación de (3-nitrofenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona

A una solución con agitación de ácido 3-nitrobenzoico (1,0 g, 5,9 mmoles) en DMF (10 ml), se añadió DIPEA (1,97 ml, 11,3 mmoles). Después de agitar por 10 minutos, se añadió HATU (4,55 g, 11,97 mmoles) y la mezcla fue agitada por 30 minutos más a temperatura ambiente. La masa de reacción fue enfriada hasta 0°C, se añadió 1-fenetilpiperazina (1,1 ml, 5,8 mmoles) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 3 horas. El avance de la reacción fue monitoreado por TLC. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue vertida en agua helada y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 5% de metanol- CH_2Cl_2 como eluyente, para proporcionar (3-nitrofenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona como un sólido de color café (1,5 g, 74%).

Otros análogos preparados por este método:

- (4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)(3-nitrofenil)metanona (94%)
- (4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)(3-nitrofenil)metanona (70%)
- (4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(3-nitrofenil)metanona (31%)
- (4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)(3-nitrofenil)metanona (64%)
- (4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il)(3-nitrofenil)metanona (49%)

Paso 2: Preparación de (3-aminofenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona

A una solución con agitación de (3-nitrofenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona (1,50 g, 4,42 mmoles) en etanol y agua (1:1, 15 ml de cada uno) a temperatura ambiente, se añadió Fe en polvo (1,23 g, 22,1 mmoles) y NH₄Cl (475 mg, 8,88 mmoles). La mezcla de reacción fue calentada a 60°C por 3 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite y el etanol fue evaporado. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo y la capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada para dar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 6% de metanol-CH₂Cl₂ como eluyente, para proporcionar (3-aminofenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona como un sólido de color café (1,0 g, 73%).

Otros análogos preparados por este método:

- (3-aminofenil)(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona (70%)
- (3-aminofenil)(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)metanona (45%)
- (3-aminofenil)(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)metanona (41%)
- (3-aminofenil)(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona (89%)
- (3-aminofenil)(4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il)metanona (52%)

Paso 3: Preparación de 5-bromo-1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1H-indol

NaH (1,80 g, 44,6 mmoles) fue añadido en porciones a una solución con agitación de 5-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indol (5,00 g, 22,3 mmoles) en DMF (50 ml) a 0°C. La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente por 30 minutos. A esto se añadió gota a gota bromocloropropano (11,68 ml, 111,6 mmoles) a 0°C, y la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente por 3 horas. Después del consumo completo del material de partida, se añadió agua helada y la mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para dar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 5% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente, para proporcionar 5-bromo-1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol como un sólido de color rosado (2,6 g, 40%). LCMS: *m/z* 302,10 [M+H]⁺.

Paso 4: Preparación de 5-bromo-2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-indol

A una solución con agitación de 5-bromo-1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol (9,00 g, 29,9 mmoles) en acetonitrilo (20 ml), se añadió yoduro de sodio (11,2 g, 74,7 mmoles), carbonato de sodio (7,93 g, 74,7 mmoles) y después *N*-metilpiperazina (7,40 g, 74,7 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 75°C por 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con acetato de etilo (60 ml), lavada con agua y solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 5% de metanol-CH₂Cl₂ como eluyente, para proporcionar 5-bromo-2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol como un sólido blanquecino (3,2 g, 30%). LCMS: *m/z* 365,98 [M+H]⁺.

*Paso 5: Preparación del **Compuesto 3513**, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)amino)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona*

(3-Aminofenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (120 mg, 0,355 mmol) y NaOtBu (78 mg, 0,82 mmol) fueron añadidos a una solución con agitación de 5-bromo-2,3-dimetil-

1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol (100 mg, 0,273 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla de reacción fue desgasificada usando argón durante 10 minutos. Se añadió Pd₂(dba)₃ (17 mg, 0,019 mmol) y Dave-Fos (16 mg, 0,041 mmol) y el sistema fue nuevamente desgasificado con argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue calentada a 90°C por 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y filtrada a través de Celite. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado usando TLC preparatoria, eluyendo con 5% de metanol en CH₂Cl₂ para proporcionar (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (Compuesto 3513) como un sólido de color amarillo pálido (50 mg, 15%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26–7,12 (m, 4H), 7,05–6,95 (m, 3H), 6,93 (dd, *J* = 8,7 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,82 (s amplio, 1H), 6,67 (d amplio, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,72 (s amplio, 2H), 3,51 (s amplio, 2H), 2,89–2,66 (m, 6H), 2,66–2,42 (m, 13H), 2,42–2,24 (m, 5H), 2,18 (s, 3H), 1,92 (quinteto, *J* = 6,9 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 611 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

Compuesto 3514, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)fenil)(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (43%).

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,88 (s amplio, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13–7,09 (m, 3H), 6,91 (d amplio, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,08 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,52 (s amplio, 4H), 2,66 (dd, *J* = 8,8 Hz, 6,8 Hz, 2H), 2,46–2,11 (m, 22H), 1,78 (quinteto, *J* = 6,8 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 623,17 [M+H]⁺.

Compuesto 3515, (4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)fenil)metanona (28%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7,91 (s amplio, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,91 (d amplio, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,4 Hz, 1,5 Hz,

1H), 6,83–6,75 (m, 3H), 6,66 (dd, $J = 8,1$ Hz, $1,5$ Hz, 1H), 6,60 (d amplio, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,08 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,51 (s amplio, 4H), 2,69–2,59 (m, 2H), 2,48–2,14 (m, 22H), 2,13 (s, 3H), 1,82–1,72 (m, 2H). LCMS: m/z 637,49 $[M+H]^+$.

Compuesto 3516, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)-fenil)(4-(3-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (22%).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 7,90 (s amplio, 1H), 7,35–7,27 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,11–7,04 (m, 2H), 7,00 (td, $J = 8,4$ Hz, $2,0$ Hz, 1H), 6,91 (d amplio, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,4$ Hz, $2,1$ Hz, 1H), 6,80 (s amplio, 1H), 6,60 (d amplio, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,51 (s amplio, 4H), 2,75 (dd, $J = 8,4$ Hz, $7,2$ Hz, 2H), 2,58–2,52 (m, 2H), 2,49–2,16 (m, 20H), 2,13 (s, 3H), 1,81–1,72 (m, 2H). LCMS: m/z 611,18 $[M+H]^+$.

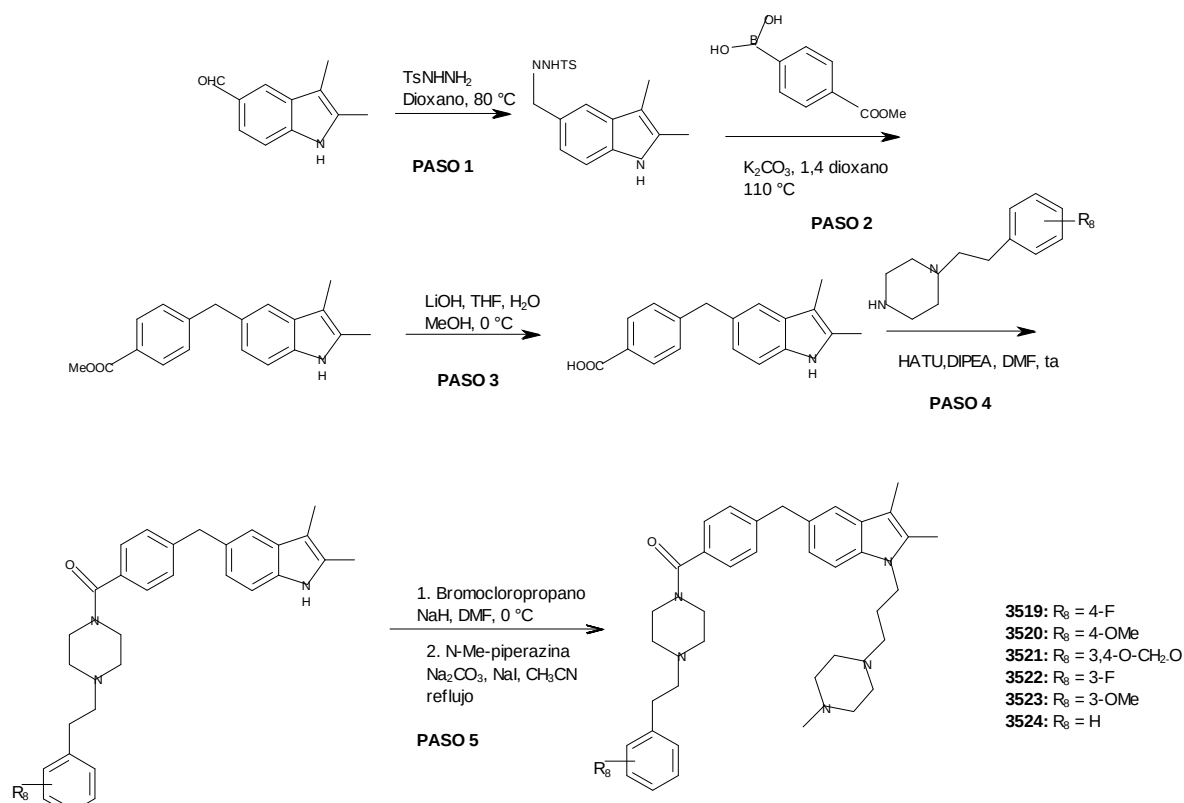
Compuesto 3517, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)-fenil)(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (21%).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 7,91 (s amplio, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20–7,14 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,4$ Hz, $1,2$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,8$ Hz, $2,0$ Hz, 1H), 6,71–6,62 (m, 4H), 6,60 (d amplio, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,54 (s amplio, 4H), 2,73–2,68 (m, 2H), 2,53–2,15 (m, 22H), 2,13 (s, 3H), 1,82–1,72 (m, 2H). LCMS: m/z 623,1 $[M+H]^+$.

Compuesto 3518, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)-fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona (13%).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 7,90 (s amplio, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,30–7,11 (m, 7H), 6,92 (d amplio, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,87 (s amplio, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,81 (s amplio, 1H), 6,60 (d amplio, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,09 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,52 (s amplio, 4H), 2,75–2,68 (m, 2H), 2,63–2,14 (m, 22H), 2,13 (s, 3H), 1,84–1,73 (m, 2H). LCMS: m/z 593,55 $[M+H]^+$.

Esquema 10. Síntesis general de los compuestos 3519–3524



Pasos 1 y 2: Preparación de 4-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)benzoato de metilo

Tosil hidrazina (2,14 g, 11,50 mmoles) fue añadida a una solución con agitación de 2,3-dimetil-1H-indol-5-carbaldehído (2,0 g, 11,50 mmoles) en 1,4-dioxano seco (50 ml) a temperatura ambiente. La temperatura fue elevada hasta 80°C y mantenida por 2 horas.

Al 2,3-dimetil-5-((1-tosil-2 λ^2 -diazanil)metil)-1H-indol crudo en la masa de reacción, se añadió K_2CO_3 (2,38 g, 17,20 mmoles) y ácido 4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (2,07 g, 11,50 mmoles) a 80°C . La temperatura de la reacción fue elevada hasta 110°C y mantenida por 4 horas. Después del consumo completo del material de partida, la masa de reacción fue concentrada, diluida con agua y extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 20-25% de acetato de etilo en éter de petróleo como

eluyente, para obtener 4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)benzoato de metilo como un sólido de color café (1,5 g, 45%). LCMS: m/z 294,41 [M+H]⁺.

*Paso 3: Preparación de ácido 4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)benzoico*

A una solución de 4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)benzoato de metilo (3,0 g, 10,20 mmol) en una mezcla de THF:H₂O:MeOH (6:2:2), se añadió LiOH.H₂O (1,28 g, 30,70 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la masa de reacción fue concentrada y después sometida a partición entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa fue recogida y acidificada con una solución saturada de ácido cítrico a 0°C. El precipitado así obtenido fue recolectado por filtración y secado al vacío, para proporcionar ácido 4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)benzoico como un sólido de color café (1,8 g, 63%). LCMS: m/z 280,39 [M+H]⁺.

*Paso 4: Preparación de (4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)-metanona*

A una solución con agitación de ácido 4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)benzoico (250 mg, 0,896 mmol) en DMF (5 ml), se añadió DIPEA (0,5 ml). Después de agitar por 10 minutos, se añadió HATU (511,0 mg, 1,3440 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada por 30 minutos. La masa de reacción fue enfriada hasta 0°C, se añadió 1-fenetilpiperazina (187,5 mg, 0,9856 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue vertida en agua helada. El precipitado así obtenido fue recolectado por filtración y secado para dar (4-((2,3-dimetil-

1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona como un sólido blanquecino (300 mg, 74%). LCMS: m/z 452,34 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método

(4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona (74%).

LCMS: m/z 470,1 [M+H]⁺.

(4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)metanona (70%).

LCMS: m/z 482,0 [M+H]⁺.

(4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)-metanona (79%). LCMS: m/z 496,0 [M+H]⁺.

(4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona (65%).

LCMS: m/z 470,32 [M+H]⁺.

(4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il)metanona (67%).

LCMS: m/z 482,28 [M+H]⁺.

Paso 5-1: Preparación de (4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona

NaH (21,2 mg, 0,8857 mmol) fue añadido en porciones a una solución con agitación de (4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona (200 mg, 0,4428 mmol) en DMF (4 ml) a 0°C. La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente por 30 minutos. A esto se añadió gota a gota bromocloropropano (0,10 ml, 0,8857 mmol) a 0°C, y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 3 horas. Después del consumo completo del material de partida, se añadió agua helada a la mezcla de reacción que después fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando acetato de etilo como eluyente,

para proporcionar (4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona como un sólido de color café gomoso (150 mg, 64%). LCMS: m/z 528,34 $[M+H]^+$.

Otros análogos preparados por este método:

4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (57%). LCMS: m/z 546,33 $[M+H]^+$.

4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (65%). LCMS: m/z 558,41 $[M+H]^+$.

(4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)metanona (43%). LCMS: m/z 572,34 $[M+H]^+$.

4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(3-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (65%). LCMS: m/z 546,33 $[M+H]^+$.

4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (78%). LCMS: m/z 558,36 $[M+H]^+$.

*Paso 5-2: Preparación del **Compuesto 3524**, (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona*

A una solución con agitación de (4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona (150 mg, 0,284 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió yoduro de sodio (85,1 mg, 0,568 mmol) y carbonato de sodio (90,3 mg, 0,852 mmol), seguidos por *N*-metilpiperazina (71,1 mg, 0,710 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 75°C por 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con acetato de etilo (40 ml), lavada con agua y solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 5% de metanol-CH₂Cl₂ como eluyente, para proporcionar

(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona (Compuesto 3524) como un sólido blanquecino (37 mg, 22%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7,36–7,12 (m, 11H), 6,91 (d amplio, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,52 (s amplio, 4H), 2,75–2,69 (m, 2H), 2,61–2,56 (m, 2H), 2,47–2,15 (m, 20H), 2,14 (s, 3H), 1,82–1,69 (m, 2H). LCMS: *m/z* 592,58 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

Compuesto 3519, (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (6%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,36 (s amplio, 4H), 7,29–7,22 (m, 4H), 7,03 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,94 (d amplio, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,71 (s amplio, 4H), 3,20–2,64 (m, 18H), 2,36 (s amplio, 6H), 2,19 (s, 3H), 1,99–1,88 (m, 2H). LCMS: *m/z* 610,56 [M+H]⁺.

Compuesto 3520, (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (23%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,32–7,23 (m, 6H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (d amplio, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,01 (s amplio, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,52 (s amplio, 4H), 3,28–3,21 (m, 2H), 2,52–2,18 (m, 22H), 2,14 (s, 3H), 1,82–1,71 (m, 2H). LCMS: *m/z* 622,54 [M+H]⁺.

Compuesto 3521, (4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)metanona (18%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7,32 (s amplio, 4H), 7,27–7,20 (m, 2H), 6,93 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,73–6,63 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 4,17 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,73 (s amplio, 4H), 2,99–2,34 (m, 24H), 2,19 (s, 3H), 1,96–1,87 (m, 2H). LCMS: *m/z* 636,54 [M+H]⁺.

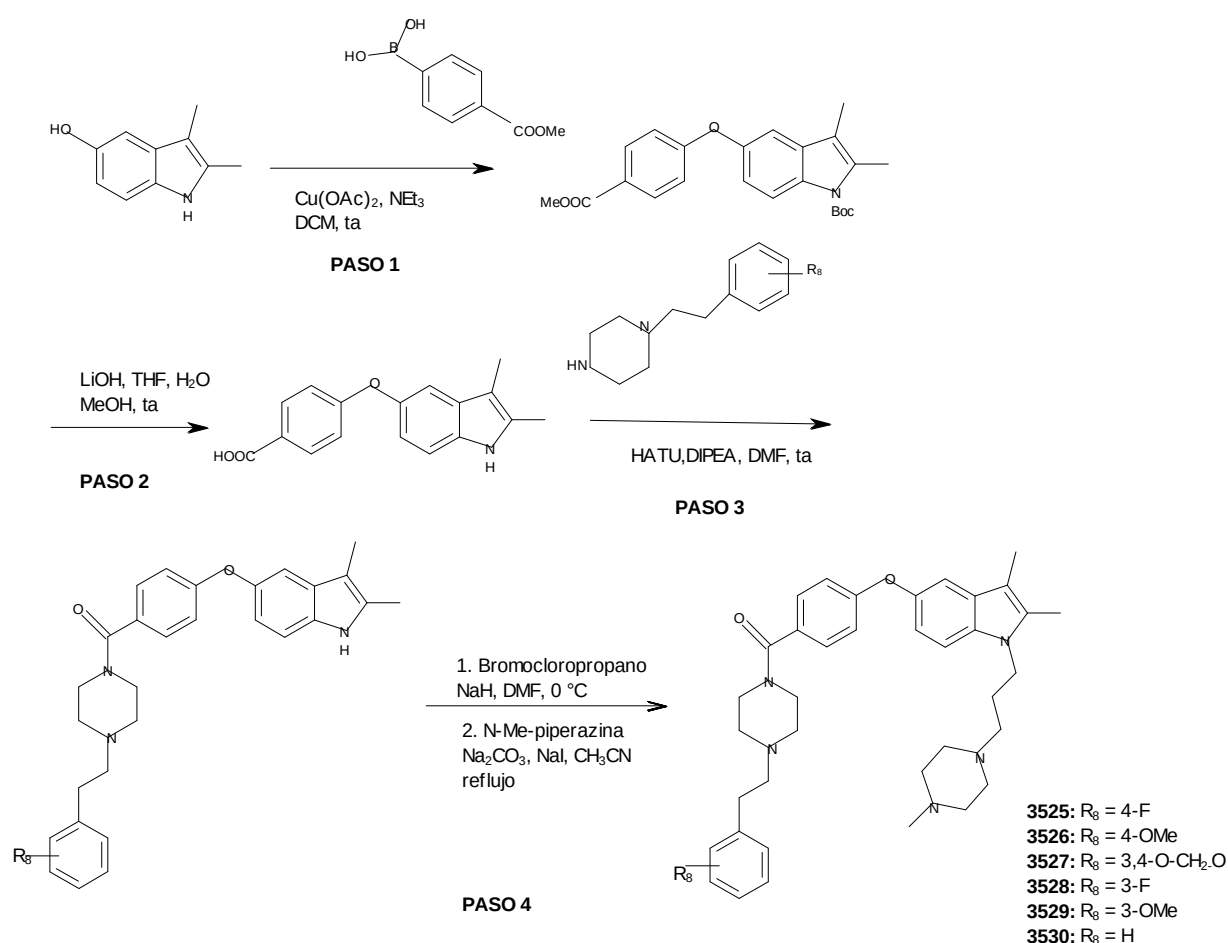
Compuesto 3522, (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(3-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (15%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,35–7,23 (m, 7H), 7,11–7,04 (m, 2H), 7,04–6,95 (m, 1H), 6,91 (d amplio, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,51 (s amplio, 4H), 2,79–2,68 (m, 2H), 2,57–2,16 (m, 22H), 2,14 (s, 3H), 1,82–1,71 (m, 2H). LCMS: *m/z* 610,53 [M+H]⁺.

Compuesto 3523, (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)-(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (Compuesto 23) (20%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,33–7,22 (m, 6H), 7,17 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,92 (d amplio, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,81–6,72 (m, 3H), 4,16–4,01 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,53 (s amplio, 4H), 2,82–2,20 (m, 21H), 2,18 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,81–1,68 (m, 2H). LCMS: m/z 622,54 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esquema 11. Síntesis general de los compuestos 3525–3530



Paso 1: Preparación de 5-(4-(metoxicarbonil)fenoxi)-2,3-dimetil-1H-indol-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución con agitación de 5-hidroxi-2,3-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (6,80 g, 26,0 mmoles) en CH_2Cl_2 (70 ml), se añadió ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (14,0 g, 78,1 mmoles), seguido por $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (11,8 g, 65,1 mmoles) y TEA (34,0 ml, 260 mmoles). El sistema fue purgado con oxígeno gaseoso por 4 horas. La masa de reacción

completa fue agitada bajo una atmósfera de oxígeno durante la noche. Después del consumo completo del material de partida, la masa de reacción fue filtrada a través de un lecho de Celite. El filtrado fue diluido con agua y extraído con CH₂Cl₂. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado en sílica gel de malla 100-200 eluyendo con 10% de acetato de etilo en éter de petróleo, para obtener el producto deseado 5-(4-(metoxicarbonil)fenoxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo como un líquido de color café (6,50 g, 63%). LCMS: *m/z* 396,3 [M+H]⁺.

*Paso 2: Preparación de ácido 4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)benzoico*

A una solución con agitación de 5-(4-(metoxicarbonil)fenoxi)-2,3-dimetil-1*H*-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo (6,50 g, 16,5 mmoles) en THF (75 ml), agua (75 ml) y metanol (75 ml), se añadió LiOH·H₂O (13,8 g, 329 mmoles). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 4 horas. Después del consumo completo del material de partida, el THF fue evaporado bajo presión reducida. La masa de reacción fue enfriada hasta 0°C, acidificada (pH 1) con HCl 1N y después extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. La trituración con *n*-pentano proporcionó ácido 4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)benzoico puro (4,00 g, 86%). LCMS: *m/z* 282,34 [M+H]⁺.

*Paso 3: Preparación de 4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona*

A una solución con agitación de ácido 4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)benzoico (300 mg, 1,06 mmol) en DMF (3 ml), se añadió DIPEA (0,93 ml, 5,33 mmoles). Después de agitar por 10 minutos, se añadió HATU (0,6 g, 1,59 mmol) seguido por agitación por 30 minutos más a temperatura ambiente. La masa de reacción fue enfriada hasta 0°C, se añadió 1-(4-fluorofenetil)piperazina (0,40 g, 1,59 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción

fue vertida en agua helada y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado en sílice de malla 100-200 eluyendo con 30% de acetato de etilo en éter de petróleo, para obtener (4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona como un sólido de color café pegajoso (450 mg, 89%). LCMS: *m/z* 472,52 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

(4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-metoxifenil)piperazin-1-il)metanona (77%).

LCMS: *m/z* 484,50 [M+H]⁺.

((4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)-metanona (87%). LCMS: *m/z* 498,56 [M+H]⁺.

(4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona (22%).

LCMS: *m/z* 472,52 [M+H]⁺.

(4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il)metanona (99%).

LCMS: *m/z* 484,56 [M+H]⁺.

(4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona (23%). LCMS: *m/z* 454,53 [M+H]⁺.

Paso 4-1: Preparación de (4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1H-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona

NaH (75,0 mg, 1,88 mmol) fue añadido en porciones a una solución con agitación de (4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)metanona (445 mg, 0,944 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C. La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente por 30 minutos. A esto se añadió gota a gota bromocloropropano (0,19 ml, 1,88 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 3 horas. Después del consumo completo del material de partida, se añadió agua helada y la mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo

presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 5% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente, para proporcionar (4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona como un sólido de color café gomoso (340 mg, 66%). LCMS: m/z 548,52 $[M+H]^+$.

Otros análogos preparados por este método:

(4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (62%). LCMS: m/z 560,93 $[M+H]^+$.

(4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)metanona (61%). LCMS: m/z 574,92 $[M+H]^+$.

(4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(3-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (62%). LCMS: m/z 548,32 $[M+H]^+$.

(4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (60%). LCMS: m/z 560,93 $[M+H]^+$.

(4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona (67%). LCMS: m/z 530,57 $[M+H]^+$.

*Paso 4-2: Preparación del **Compuesto 3525**, (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona*

A una solución con agitación de (4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (335 mg, 0,610 mmol) en acetonitrilo (4 ml), se añadió yoduro de sodio (229 mg, 1,52 mmol) y carbonato de sodio (194 mg, 1,83 mmol), seguidos por *N*-metilpiperazina (153 mg, 1,52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 75°C por 16 horas. Después de terminado el material de partida, la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con acetato de etilo (30 ml) y lavada con agua y solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna

flash usando 5% de metanol-CH₂Cl₂ como eluyente, para proporcionar 4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-fluorofenetil)-piperazin-1-il)metanona (Compuesto 3525) como un sólido blanquecino (56 mg, 15%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,38–7,34 (m, 3H), 7,22 (dd, *J* = 8,4 Hz, 5,2 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,63 (s amplio, 4H), 2,87–2,76 (m, 2H), 2,75–2,34 (m, 22H), 2,18 (s, 3H), 1,94 (quinteto, *J* = 6,8 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 612,54 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

Compuesto 3526, 4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (18%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,38–7,33 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,86–6,77 (m, 3H), 4,19 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (s amplio, 4H), 2,80–2,71 (m, 2H), 2,66–2,29 (m, 19H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,98–1,87 (m, 2H). LCMS: *m/z* 624,6 [M+H]⁺.

Compuesto 3527, (4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)metanona (9%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 7,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,82 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,74–6,66 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 4,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,66 (s amplio, 4H), 2,95–2,40 (m, 21H), 2,39 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,99–1,91 (m, 2H). LCMS: *m/z* 638,52 [M+H]⁺.

Compuesto 3528, 4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(3-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (25%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,40–7,33 (m, 3H), 7,27 (td, *J* = 8,1 Hz, 6,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,07–6,85 (m, 5H), 6,81 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,64 (s amplio, 4H), 2,87–2,47 (m, 16H), 2,47–2,34 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,94 (quinteto, *J* = 7,2 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 612,51 [M+H]⁺.

Compuesto 3529, 4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (26%).

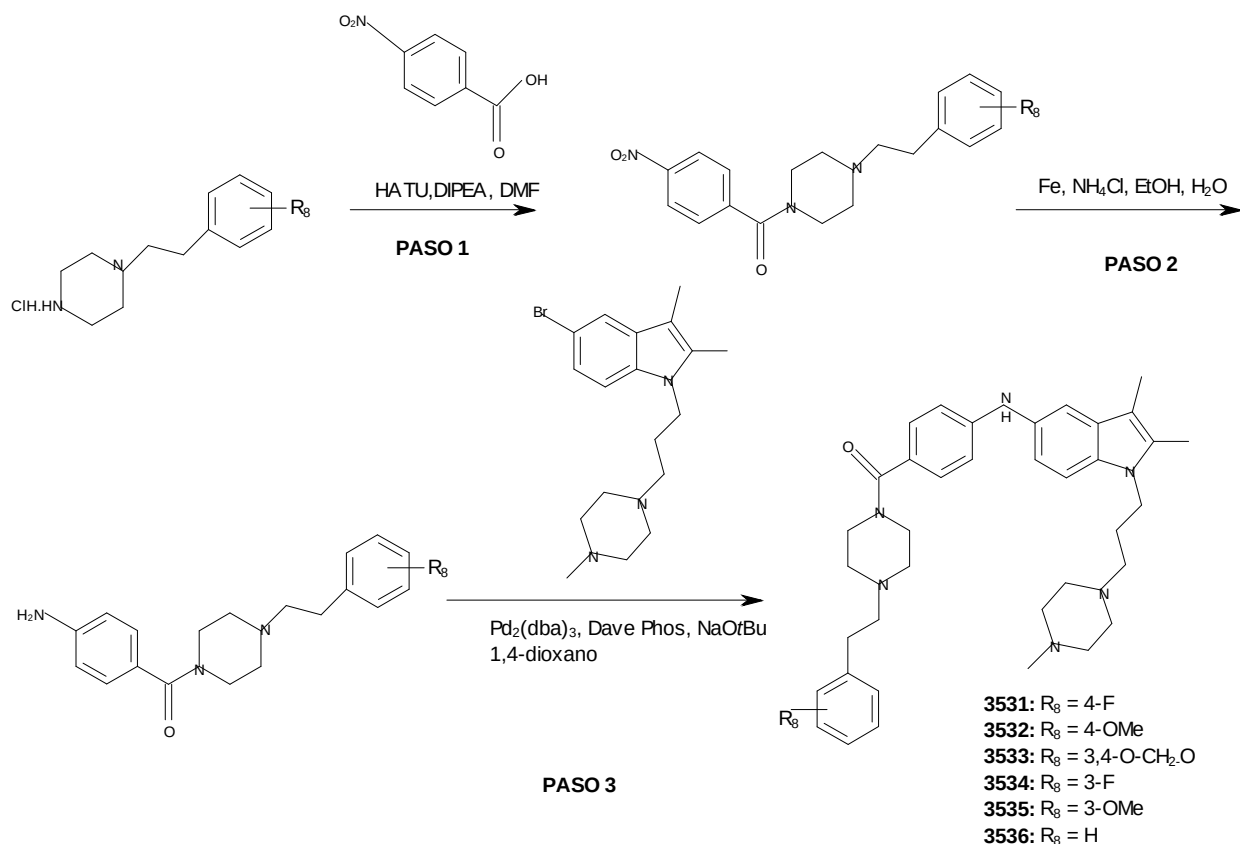
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,40–7,33 (m, 3H), 7,17 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,82–6,71 (m, 4H), 4,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,63 (s amplio, 4H), 2,86–2,49 (m, 16H), 2,43–2,32 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,00–1,88 (m, 2H).

LCMS: m/z 624,52 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto 3530, 4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)oxi)fenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona (12%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 7,29–7,14 (m, 5H), 7,09 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,81 (dd, $J = 9,2$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,63 (s amplio, 4H), 2,99–2,72 (m, 6H), 2,72–2,46 (m, 13H), 2,46–2,32 (m, 5H), 2,18 (s, 3H), 1,95 (quinteto, $J = 6,8$ Hz 2H). LCMS: m/z 594,52 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esquema 12. Síntesis general de los compuestos 3531–3536



Paso 1: Preparación de (4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)(4-nitrofenil)metanona

A una solución con agitación de 1-(3-metoxifenetil)piperazina clorhidrato (500 mg, 2,99 mmoles) en DMF (10 ml), se añadió HATU (2,27 g, 5,98 mmoles), DIPEA (2,47 ml, 14,9 mmoles) y ácido 4-nitrobenzoico (930 mg, 3,59 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue recogida en agua helada y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 5% de metanol-CH₂Cl₂ como eluyente, para proporcionar (4-(3-metoxifenetil)-piperazin-1-il)(4-nitrofenil)metanona como un sólido de color café (1,0 g, 90%). LCMS: *m/z* 370,0 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)(4-nitrofenil)metanona (100%)

(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)(4-nitrofenil)metanona (72%)

(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(4-nitrofenil)metanona (27%)

(4-(3-fluorofenetil)piperazin-1-il)(4-nitrofenil)metanona (68%)

(4-nitrofenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona (75%)

Paso 2: Preparación de (4-aminofenil)(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona

A una solución con agitación de (4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)(4-nitrofenil)metanona (900 mg, 2,43 mmoles) en etanol y agua (1:1, 10 ml de cada uno) a temperatura ambiente, se añadió Fe en polvo (300 mg, 12,16 mmoles) y NH₄Cl (325 mg, 6,08 mmoles). La mezcla de reacción fue calentada a 60°C por 3 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue filtrada a través de Celite y el etanol fue evaporado. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada para dar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado en una columna flash usando 6% de metanol-DCM como eluyente, para proporcionar

(4-aminofenil)(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona como un sólido de color café (300 mg, 41%). LCMS: m/z 340,0 $[M+H]^+$.

Otros análogos preparados por este método:

(4-aminofenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (72%)

(4-aminofenil)(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (42%)

(4-aminofenil)(4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)metanona (43%)

(4-aminofenil)(4-(3-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (100%)

(4-aminofenil)(4-fenetilpiperazin-1-il)metanona (74%)

*Paso 3: Preparación del **Compuesto 3531**, (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)amino)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona*

(4-Aminofenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (120 mg, 0,355 mmol) y NaOtBu (78 mg, 0,82 mmol) fueron añadidos a una solución con agitación de 5-bromo-2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-indol (100 mg, 0,273 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla de reacción fue desgasificada usando argón durante 10 minutos. Se añadió Pd₂(dba)₃ (17 mg, 0,019 mmol) y Dave-Phos (16 mg, 0,041 mmol) y la mezcla fue nuevamente desgasificada usando argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue calentada a 90°C por 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue diluida usando acetato de etilo y filtrada a través de Celite. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado usando TLC preparatoria eluyendo con 5% de metanol en CH₂Cl₂, para proporcionar (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)amino)fenil)(4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (Compuesto 3531) como un sólido de color amarillo pálido (20 mg, 21%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 8,11 (s amplio, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,4 Hz, 5,7 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,15 (s amplio, 1H), 7,09 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,92–6,83

(m, 3H), 4,10 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,51 (s amplio, 4H), 2,78–2,70 (m, 2H), 2,64–2,15 (m, 22H), 2,14 (s, 3H), 1,85–1,76 (m, 2H). LCMS: m/z 611,53 $[M+H]^+$.

Otros análogos preparados por este método:

Compuesto 3532, (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)-fenil)(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (42%).

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,12 (s amplio, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,17–7,10 (m, 3H), 6,92–6,80 (m, 5H), 4,10 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,50 (s amplio, 4H), 2,77–2,56 (m, 6H), 2,48–2,19 (m, 18H), 2,14 (s, 3H), 1,86–1,75 (m, 2H). LCMS: m/z 623,51 $[M+H]^+$.

Compuesto 3533, (4-(2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)etil)piperazin-1-il)(4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)fenil)metanona (18%).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,12 (s amplio, 1H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,92–6,76 (m, 5H), 6,67 (d amplio, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,09 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,50 (s amplio, 4H), 2,69–2,61 (m, 2H), 2,47–2,17 (m, 22H), 2,14 (s, 3H), 1,85–1,73 (m, 2H). LCMS: m/z 637,47 $[M+H]^+$.

Compuesto 3534, (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)-fenil)(4-(3-fluorofenetil)piperazin-1-il)metanona (11%).

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,11 (s amplio, 1H), 7,37–7,26 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,13–7,05 (m, 2H), 7,00 (td, $J = 8,7$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,93–6,79 (m, 3H), 4,09 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,50 (s amplio, 4H), 2,81–2,72 (m, 2H), 2,61–2,53 (m, 2H), 2,48–2,29 (m, 15H), 2,27–2,10 (m, 8H), 1,84–1,72 (m, 2H). LCMS: m/z 611,53 $[M+H]^+$.

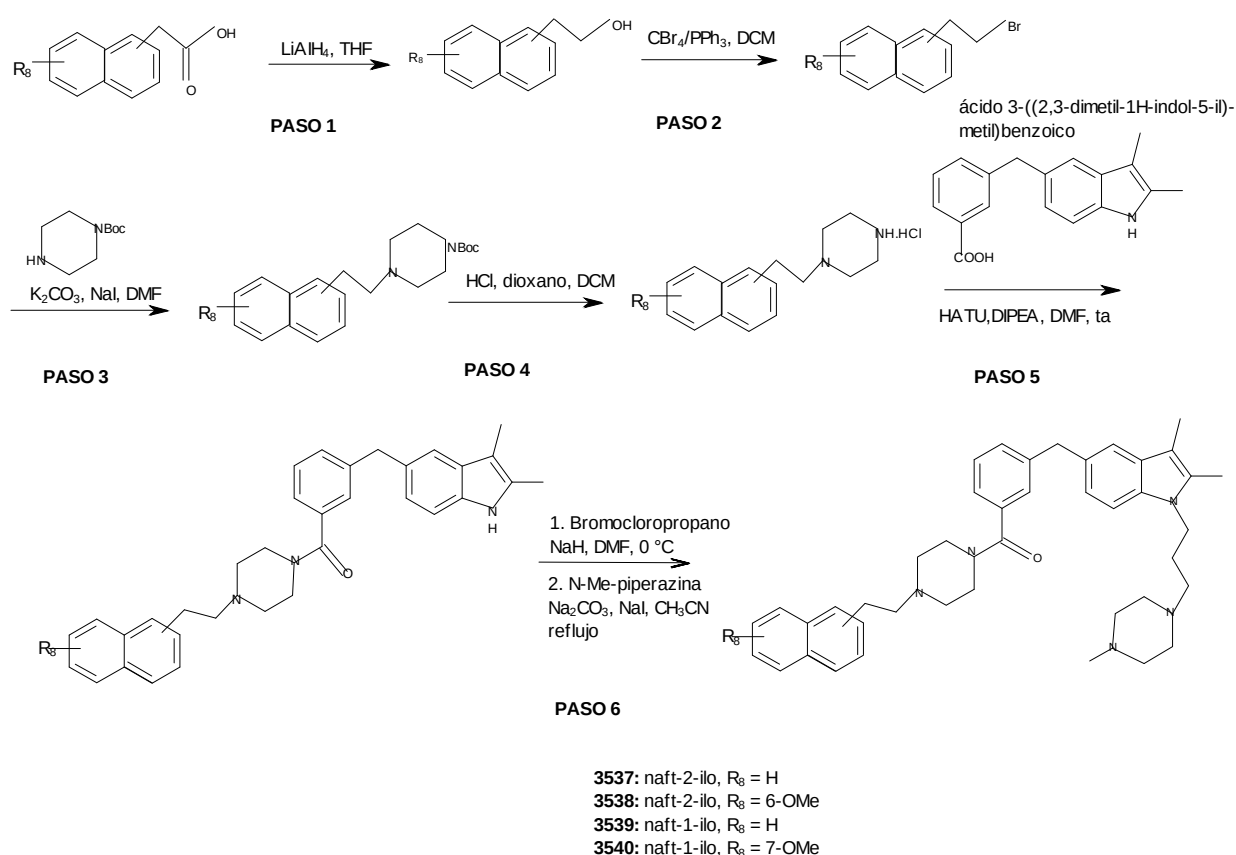
Compuesto 3535, (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)-fenil)(4-(3-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (30%).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7,90 (s amplio, 1H), 7,35–7,12 (m, 5H), 7,00–6,85 (m, 3H), 6,83–6,72 (m, 3H), 4,20 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (s amplio, 3H), 3,15–2,89 (m, 4H), 2,89–2,41 (m, 17H), 2,37 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,03–1,89 (m, 2H). LCMS: m/z 623,51 $[M+H]^+$.

Compuesto 3536, (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)amino)-fenil)(4-(4-metoxifenetil)piperazin-1-il)metanona (10%).

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,11 (s amplio, 1H), 7,41–7,09 (m, 9H), 6,96–6,77 (m, 3H), 4,09 (s amplio, 2H), 3,50 (s amplio, 4H), 2,78–2,70 (m, 2H), 2,63–2,50 (m, 9H), 2,39–2,09 (m, 16H), 1,83–1,74 (m, 2H). LCMS: m/z 593,55 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esquema 13. Síntesis general de los compuestos 3537–3540



Paso 1: Preparación de 2-(6-metoxinaftalen-2-il)etan-1-ol

A una mezcla de LiAlH_4 (789 mg, 13,9 mmoles) en THF (100 ml) a 0°C , se añadió ácido 2-(6-metoxinaftalen-2-il)acético (3,00 g, 13,9 mmoles). La mezcla fue agitada por 10 minutos a esta temperatura, después de lo cual la masa de reacción fue entibiada lentamente hasta temperatura ambiente y agitada por 2 horas. Después del consumo completo del material de partida, según se determinó por TLC, la mezcla de reacción fue extinguida con acetato de etilo (3 ml) y solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) a 0°C , filtrada y concentrada para dar 2-(6-metoxinaftalen-2-il)etan-1-ol como un sólido blanco (2,5 g, 95%).

^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 7,89–7,80 (m, 3H), 7,71 (s amplio, 1H), 7,51–7,38 (m, 3H), 4,67 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,70 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H).

Otros análogos preparados por este método:

2-(naftalen-2-il)etan-1-ol (77%)

2-(naftalen-1-il)etan-1-ol (86%)

2-(7-metoxinaftalen-1-il)etan-1-ol (85%)

Paso 2: Preparación de 2-(2-bromoetil)naftaleno

A una solución de 2-(naftalen-2-il)etan-1-ol (5,20 g, 30,2 mmoles) en DCM (100 ml), CBr_4 (10,99 g, 33,21 mmoles) y PPh_3 (8,70 g, 33,2 mmoles) fueron añadidos en porciones a 0°C . La mezcla de reacción fue agitada por 10 minutos, enseguida la temperatura fue elevada hasta temperatura ambiente y mantenida por 2 horas. Después del consumo completo del material de partida, según se determinó por TLC, se añadió agua helada a la mezcla de reacción que después fue extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y después con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 10-15% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente, para dar 2-(2-bromoetil)naftaleno como un líquido de color amarillo (5,2 g, 71%).

Otros análogos preparados por este método:

2-(2-bromoetil)-6-metoxinaftaleno (79%)

1-(2-bromoetil)naftaleno (73%)

1-(2-bromoetil)-7-metoxinaftaleno (78%)

Paso 3: Preparación de 4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de *N*-Boc piperazina (4,94 g, 26,6 mmoles) en DMF (60 ml), se añadió K_2CO_3 (6,11 g, 44,3 mmoles), 2-(2-bromoetil)naftaleno (5,2 g, 22,1 mmoles) y NaI (3,31

g, 22,1 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 80°C por 12 horas. Después del consumo completo del material de partida, según se determinó por TLC, se añadió agua helada a la mezcla de reacción que después fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 40-50% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente, para dar 4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo como un sólido de color café gomoso (7,0 g, 93%). LCMS: *m/z* 341,35 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

4-(2-(6-metoxinaftalen-2-il)etil)piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (58%)

4-(2-(naftalen-1-il)etil)piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (46%)

4-(2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil)piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (74%)

4-(2-(quinolin-6-il)etil)piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo

Paso 4: Preparación de 1-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazina clorhidrato

A una solución con agitación de 4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (7,00 g, 20,6 mmoles) en DCM (70 ml), se añadió 1,4-dioxano/HCl (10,3 ml, ~4 M) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada por 10 minutos, y luego la temperatura fue elevada hasta temperatura ambiente que fue mantenida por 12 horas. Después del consumo completo del material de partida, según se determinó por TLC, la masa de reacción fue concentrada, se añadió éter dietílico y la mezcla fue filtrada para proporcionar 1-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazina clorhidrato como un sólido de color café (6,0 g, 89%). LCMS: *m/z* 241,29 [(M-HCl)+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

1-(2-(6-metoxinaftalen-2-il)etil)piperazina clorhidrato (91%)

1-(2-(naftalen-1-il)etil)piperazina clorhidrato (68%)

1-(2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil)piperazina clorhidrato (74%)

Paso 5: Preparación de (3-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-2-il)etil)-piperazin-1-il)metanona

HATU (511,0 mg, 1,344 mmol) fue añadido a una solución con agitación de ácido 3-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)benzoico (250 mg, 0,896 mmol) y DIPEA (0,5 ml) en DMF (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada por 30 minutos a temperatura ambiente. Enseguida se añadió 1-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazina clorhidrato (273 mg, 0,986 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El avance de la reacción fue monitoreado por TLC. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue vertida en agua helada. El precipitado resultante fue recolectado por filtración y secado. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando metanol al 5% en CH₂Cl₂ como eluyente, para obtener (3-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona como un sólido de color café (0,40 g, 86%). LCMS: *m/z* 517,55 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

(3-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(6-metoxinaftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)-metanona (63%)

(3-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-1-il)etil)piperazin-1-il)metanona (63%)

(3-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil)piperazin-1-il)-metanona (61%)

Paso 6-1: Preparación de (3-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(6-metoxinaftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona

NaH (102 mg, 2,56 mmoles) fue añadido en porciones a una solución con agitación de (3-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(6-metoxinaftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona (680 mg, 1,22 mmol) en DMF (7 ml) a 0°C. La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió bromocloropropano (1,20 ml, 6,49 mmoles) gota

a gota a 0°C, y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 3 horas. Después del consumo completo del material de partida, se añadió agua helada a la mezcla de reacción que después fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando acetato de etilo como eluyente, para proporcionar (3-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(6-metoxinaftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona como un sólido de color café gomoso (250 mg, 42%). LCMS: *m/z* 608,3 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

(3-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona (98%)

(3-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-1-il)etil)piperazin-1-il)metanona (66%)

(3-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil)piperazin-1-il)metanona (44%)

*Paso 6-2: Preparación del **Compuesto 3537**, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona*

A una solución con agitación de (3-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona (150 mg, 0,284 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se añadió yoduro de sodio (85,09 mg, 0,5680 mmol) y carbonato de sodio (90,31 mg, 0,8520 mmol) seguidos por *N*-metilpiperazina (71,10 mg, 0,7100 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 75°C por 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y diluida con acetato de etilo (40 ml). La mezcla fue lavada con agua y solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 5% de metanol-CH₂Cl₂ como eluyente, para proporcionar

(3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)-(4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona (Compuesto 3537) como un sólido de color amarillo pálido (35 mg, 11%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,05 (d amplio, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 7,5 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d amplio, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,57–7,32 (m, 6H), 7,34–7,18 (m, 3H), 7,09 (s amplio, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,1 Hz, 1,5 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,93 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,73 (s amplio, 2H), 3,28–3,20 (m, 4H), 2,68–2,10 (m, 25H), 1,77 (quinteto, *J* = 6,9 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 642,54 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

Compuesto 3538, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(6-metoxinaftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona (23%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,70 (d amplio, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,38–7,14 (m, 10H), 6,90 (d amplio, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,07–3,98 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,61 (s amplio, 2H), 3,33 (s amplio, 2H), 3,21–3,12 (m, 2H), 2,65–2,11 (m, 25H), 1,76–1,64 (m, 2H). LCMS: *m/z* 672,57 [M+H]⁺.

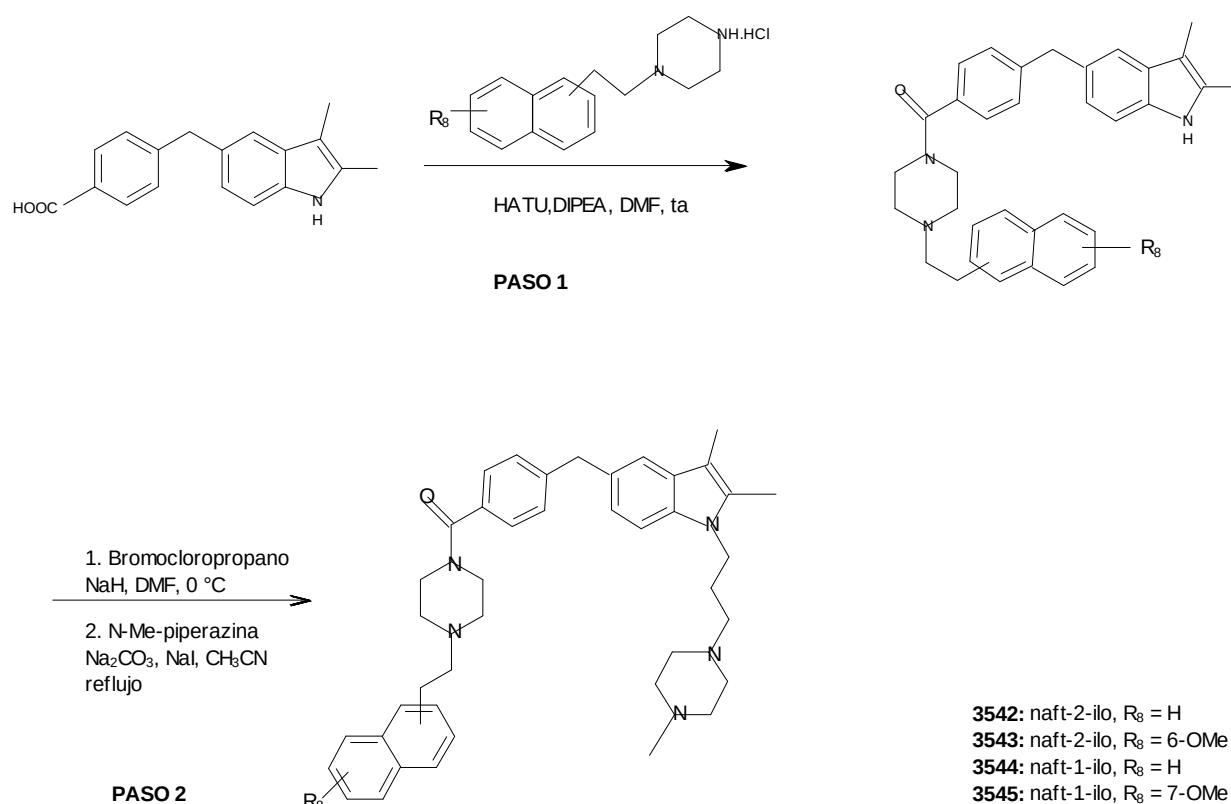
Compuesto 3539, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-1-il)etil)piperazin-1-il)metanona (22%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8,05 (d amplio, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d amplio, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,76 (d amplio, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,58–7,33 (m, 6H), 7,26–7,15 (m, 3H), 7,09 (s amplio, 1H), 6,91 (d amplio, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,93 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,74 (s amplio, 2H), 3,25–3,19 (m, 4H), 2,59–2,15 (m, 19H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,78 (quinteto, *J* = 6,9 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 642,54 [M+H]⁺.

Compuesto 3540, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil)piperazin-1-il)metanona (5%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7,76–7,68 (m, 2H), 7,63 (s amplio, 1H), 7,37–7,31 (m, 3H), 7,29–7,23 (m, 3H), 7,19–7,10 (m, 3H), 6,91 (d amplio, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,10–3,98 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,58 (s amplio, 4H), 2,88–2,79 (m, 2H), 2,63–2,11 (m, 25H), 1,81–1,68 (m, 2H). LCMS: *m/z* 672,53 [M+H]⁺.

Esquema 14. Síntesis general de los compuestos 3542–3545



Paso 1: Preparación de (4-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-2-il)etil)-piperazin-1-il)metanona

HATU (680 mg, 1,79 mmol) fue añadido a una solución con agitación de ácido 4-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)benzoico (250 mg, 0,896 mmol) y DIPEA (0,45 ml, 2,68 mmoles) en DMF (5 ml) a 0°C. Se añadió 1-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazina clorhidrato (276 mg, 0,997 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 horas. El avance de la reacción fue monitoreado por TLC. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue vertida en agua helada y extraída usando acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 5% de metanol en CH₂Cl₂ como eluyente, para dar (4-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona como un sólido de color café (400 mg, 86%). LCMS: *m/z* 502,24 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

(4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(6-metoxinaftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)-metanona (92%)

(4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-1-il)etil)piperazin-1-il)metanona (90%)

(4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil)piperazin-1-il)-metanona (90%)

Paso 2-1: Preparación de (4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona

NaH (15 mg, 0,63 mmol) fue añadido en porciones a una solución con agitación de (4-((2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona (150 mg, 0,290 mmol) en DMF (6 ml) a 0°C. La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente por 30 minutos. A esto se añadió bromocloropropano (0,15 ml, 1,5 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 3 horas. Después del consumo completo del material de partida, se añadió agua helada a la mezcla de reacción que después fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando acetato de etilo como eluyente, para proporcionar (4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)-fenil)(4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona como un líquido de color amarillo (170 mg, 98%). LCMS: *m/z* 578,43 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

(4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(6-metoxinaftalen-2-il)etil)-piperazin-1-il)metanona (42%)

(4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-1-il)etil)piperazin-1-il)metanona (36%)

(4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil)-piperazin-1-il)metanona (44%)

*Paso 6-2: Preparación del **Compuesto 3542**, (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona*

A una solución con agitación de (4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona (170 mg, 0,284 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se añadió yoduro de sodio (88,09 mg, 0,58 mmol) y carbonato de sodio (155 mg, 1,47 mmol) seguidos por *N*-metilpiperazina (117 mg, 1,17 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 75°C por 16 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con acetato de etilo (40 ml) y lavada con agua seguida por solución salina. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 5% de metanol-DCM como eluyente, para proporcionar (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(naftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona (Compuesto 3524) como un líquido de color amarillo pegajoso (25 mg, 14%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,07 (d amplio, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d amplio, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 7,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,53–7,44 (m, 2H), 7,41–7,31 (m, 6H), 7,24 (s amplio, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,82 (s amplio, 2H), 3,59 (s amplio, 2H), 3,32–3,25 (m, 2H), 2,77–2,35 (m, 14H), 2,34 (s, 3H), 2,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,89 (quinteto, *J* = 6,8 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 642,57 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

Compuesto 3543, (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)-(4-(2-(6-metoxinaftalen-2-il)etil)piperazin-1-il)metanona (12%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7,75–7,70 (m, 2H), 7,63 (s amplio, 1H), 7,34 (d amplio, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,31–7,23 (m, 7H), 7,12 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,92 (d amplio, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,02 (s amplio, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,50 (s amplio, 4H), 2,89–2,81 (m, 2H), 2,64–2,58 (m, 2H), 2,51–2,13 (m, 23H), 1,75 (quinteto, *J* = 6,6 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 672,0 [M+H]⁺.

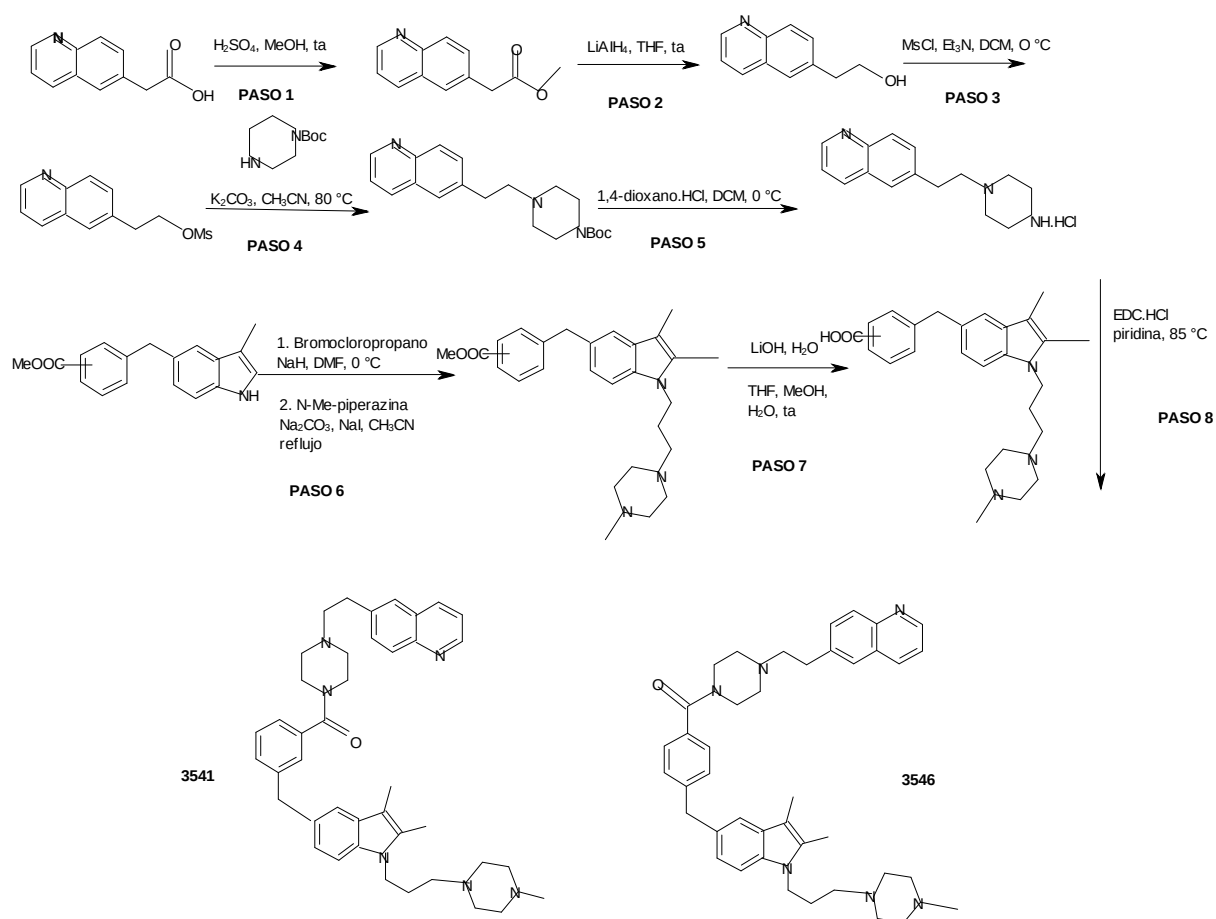
Compuesto 3544, (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)-(4-(2-(naftalen-1-il)etil)piperazin-1-il)metanona (33%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 8,04 (d amplio, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,5 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d amplio, 6,9 Hz, 1H), 7,58–7,45 (m, 2H), 7,44–7,37 (m, 2H), 7,31–7,23 (m, 6H), 6,92 (d amplio, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,02 (s amplio, 2H), 3,55 (s amplio, 4H), 3,24–3,18 (m, 2H), 2,67–2,60 (m, 2H), 2,47–2,12 (m, 23H), 1,75 (quinteto, *J* = 6,9 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 642,1 [M+H]⁺.

Compuesto 3545, (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)-(4-(2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil)piperazin-1-il)metanona (33%).

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,70 (d amplio, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36–7,23 (m, 7H), 7,20–7,15 (m, 3H), 6,90 (dd, *J* = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 4,06–3,99 (m, 4H), 3,61 (s amplio, 4H), 3,18–3,11 (m, 2H), 2,63–2,11 (m, 25H), 1,71 (quinteto, *J* = 7,2 Hz, 2H). LCMS: *m/z* 672,1 [M+H]⁺.

Esquema 15. Síntesis general de los compuestos 3541 y 3546



Paso 1: Preparación de 2-(quinolin-6-il)acetato de metilo

A una solución de ácido 2-(quinolin-6-il)acético (2,0 g, 11 mmoles) en metanol (40 ml), se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,2 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 6 horas. La masa de reacción fue vertida en agua y la solución resultante fue neutralizada con solución saturada de NaHCO_3 y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina, secada sobre Na_2SO_4 y evaporada al vacío, para dar 2-(quinolin-6-il)acetato de metilo (1,8 g, 85%). LCMS: m/z 202,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: Preparación de 2-(quinolin-6-il)etan-1-ol

A una mezcla de LiAlH_4 (680 mg, 17,9 mmoles) en THF (50 ml) a 0°C , se añadió 2-(quinolin-6-il)acetato de metilo (1,8 g, 8,9 mmoles). La mezcla fue agitada por 10 minutos a esta temperatura, después de lo cual la masa de reacción fue entibiada lentamente hasta temperatura ambiente y agitada por 4 horas. Después del consumo completo del material de partida, según se

determinó por TLC, la mezcla de reacción fue extinguida con acetato de etilo (3 ml) y solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) a 0°C, filtrada y concentrada para dar 2-(quinolin-6-il)etan-1-ol (1,3 g, 84%). LCMS: m/z 174,28 $[M+H]^+$.

Paso 3: Preparación de metanosulfonato de 2-(quinolin-6-il)etilo

A una solución de 2-(quinolin-6-il)etan-1-ol (1,3 g, 7,5 mmoles) en diclorometano (25 ml) a 0°C, se añadió trietilamina (5,2 ml, 38 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (1,2 ml, 15 mmoles). La mezcla fue agitada a esta temperatura por 3 horas. Después del consumo completo del material de partida, según se determinó por TLC, la mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron lavados con agua y solución salina, secados sobre Na₂SO₄ y evaporados para dar metanosulfonato de 2-(quinolin-6-il)etilo (1,7 g, crudo), que fue usado sin mayor purificación.

Paso 4: Preparación de 4-(2-(quinolin-6-il)etil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

A una solución de *N*-Boc piperazina (1,3 g, 7,2 mmoles) en DMF (60 ml), se añadió K₂CO₃ (1,49 g, 10,8 mmoles) y metanosulfonato de 2-(quinolin-6-il)etilo (0,9 g, 3,6 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 80°C por 12 horas. Después del consumo completo del material de partida, según se determinó por TLC, se añadió agua helada a la mezcla de reacción que después fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash usando 40-50% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente, para dar 4-(2-(quinolin-6-il)etil)piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (0,8 g, 66%). LCMS: m/z 342,05 $[M+H]^+$.

Paso 5: Preparación de 6-(2-(piperazin-1-il)etil)quinolina clorhidrato

A una solución con agitación de 4-(2-(quinolin-6-il)etil)piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (800 mg, 2,3 mmoles) en DCM (50 ml), se añadió 1,4-dioxano/HCl (25 ml, ~4 M) a

0°C. La mezcla de reacción fue agitada por 10 minutos, y enseguida la temperatura fue elevada hasta temperatura ambiente que fue mantenida por 12 horas. Después del consumo completo del material de partida, según se determinó por TLC, la masa de reacción fue concentrada, se añadió éter dietílico y la mezcla fue filtrada para proporcionar 6-(2-(piperazin-1-il)etil)quinolina clorhidrato (0,6 g, crudo). LCMS: m/z 242,2 [(M-HCl)+H]⁺.

Paso 6-1: Preparación de 4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)benzoato de metilo

NaH (400 mg, 16,7 mmoles) fue añadido en porciones a una solución con agitación de 4-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)benzoato de metilo (830 mg, 2,8 mmoles) en DMF (10 ml) a 0°C. La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente por 30 minutos. A esto se añadió gota a gota bromocloropropano (0,6 g, 3,8 mmoles) a 0°C, y la mezcla de reacción se dejó agitando a esta temperatura por 2 horas. Después del consumo completo del material de partida, se añadió agua helada a la mezcla de reacción que después fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash para proporcionar 4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)benzoato de metilo (380 mg, 36%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30–7,27 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,50 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,22–2,16 (m, 5H). LCMS: m/z 370,1 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

3-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)benzoato de metilo (32%).

Paso 6-2: Preparación de 4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)metil)benzoato de metilo

A una solución con agitación de 4-((1-(3-cloropropil)-2,3-dimetil-1*H*-indol-5-il)metil)benzoato de metilo (380 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (12 ml) a temperatura ambiente, se añadió yoduro de sodio (380 mg, 2,5 mmoles) y carbonato de sodio (270 mg, 2,5 mmoles), seguidos por *N*-metilpiperazina (250 mg, 2,5 mmoles). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C por 12 horas. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, diluida con acetato de etilo, lavada con agua y solución salina, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna flash para proporcionar 4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)benzoato de metilo (310 mg, 67%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,29–7,26 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 8,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 4,12–4,07 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 2,82–2,31 (m, 16H), 2,20 (s, 3H), 1,92–1,85 (m, 2H). LCMS: *m/z* 434,3 [M+H]⁺.

Otros análogos preparados por este método:

3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)benzoato de metilo (67%).

Paso 7: Preparación de ácido 4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-indol-5-il)metil)benzoico

A una solución de 4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)benzoato de metilo (200 mg, 0,46 mmol) en THF:H₂O:MeOH (4:1:1, 5 ml) se añadió LiOH·H₂O (38 mg, 0,91 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada por 12 horas. Después del consumo completo del material de partida, la masa de reacción fue concentrada y después sometida a partición entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa fue recogida y acidificada con solución saturada de ácido cítrico a 0°C. El precipitado así obtenido fue recolectado por filtración y secado al vacío para proporcionar ácido 4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)benzoico (160 mg, 84%).

Otros análogos preparados por este método:

Ácido 3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)benzoico (75%).

LCMS: m/z 420,3 $[M+H]^+$

*Paso 8: Preparación del **Compuesto 3541**, (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(quinolin-6-il)etil)piperazin-1-il)metanona*

A una solución de ácido 3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)benzoico (90 mg, 0,21 mmol) y 6-(2-(piperazin-1-il)etil)quinolina clorhidrato (175 mg, 0,63 mmol) en piridina (3 ml), se añadió EDC.HCl (230 mg, 1,2 mmol). La mezcla fue agitada a 80°C por una hora. Después, la mezcla de reacción fue sometida a partición entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue lavada con agua y solución salina, y después secada, concentrada y purificada por HPLC preparatoria, para proporcionar (3-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(quinolin-6-il)etil)piperazin-1-il)metanona (Compuesto 3541) (8 mg, 6%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,83 (m, 1H), 8,28 (d amplio, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,79 (s amplio, 1H), 7,68–7,63 (m, 1H), 7,55–7,49 (m, 1H), 7,38–7,32 (m, 2H), 7,28–7,22 (m, 2H), 7,19–7,13 (m, 2H), 6,91 (d amplio, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,09–4,00 (m, 4H), 3,41–3,19 (m, 4H), 2,97–2,89 (m, 2H), 2,64–2,59 (m, 2H), 2,39–2,08 (m, 23H), 1,77–1,69 (m, 2H). LCMS: m/z 643,4 $[M+H]^+$.

Otros análogos preparados por este método:

Compuesto 3546, (4-((2,3-dimetil-1-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-indol-5-il)metil)fenil)(4-(2-(quinolin-6-il)etil)piperazin-1-il)metanona (2%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,83 (dd, $J = 4,4$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,27 (d amplio, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (s amplio, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,8$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,4$ Hz, 4,0 Hz, 1H), 7,31–7,24 (m, 6H), 6,91 (d amplio, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,11–4,02 (m, 4H), 3,58 (s amplio, 4H), 2,97–2,91 (m, 2H), 2,68–2,61 (m, 2H), 2,50–2,11 (m, 20H), 1,85 (s, 3H), 1,79–1,72 (m, 2H). LCMS: m/z 643,4 $[M+H]^+$.

Actividad de compuestos antitropomiosina como monoterapia

Actividad antiproliferativa de los compuestos de la invención

La formación de modelos *in silico* ha identificado sitios de unión en tropomiosina Tpm3.1, proporcionando la serie de inhibidores de tropomiosina materia de la presente invención. La inhibición de Tpm3.1 en las células tumorales da como resultado la disrupción del citoesqueleto de actina y finalmente la muerte celular.

Se evaluó la capacidad de los compuestos 3501–3540 y 3542–3545 para inhibir la proliferación de células cancerosas representativas de neuroblastoma, melanoma, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, carcinoma de pulmón de células no pequeñas y cáncer de mama triple negativo. En breve, un número predeterminado de células calculado en ensayos de crecimiento celular para cada una de las líneas celulares empleadas, fueron sembradas en su medio de cultivo respectivo (usando parámetros de cultivo de ATCC - <http://www.atcc.org>) y cultivadas por 24 horas a 37°C y 5% de CO₂ en placas de cultivo de 96 pocillos. Una vez adheridas, cada línea celular fue expuesta a concentraciones crecientes de cada análogo respectivo (0,03, 0,3, 3 y 30 µM para los compuestos de la Tabla 1; 0,1, 0,3, 1, 3, 10 y 30 µM para los compuestos de la Tabla 2), cultivada por 72 horas más y expuesta a un reactivo luminiscente de titulación celular (100 µl/pocillo) por 30 min más, para evaluar la viabilidad celular. La luminiscencia fue capturada usando una lectora multidetectores EnVision, y los datos para cada concentración de análogo fueron normalizados, como porcentaje, al control sin tratamiento. Para los compuestos 3501, 3503, 3505–08, 3512–18, 3520, 3522–24 y 3531–36, se prepararon gráficos semilogarítmicos de Porcentaje de control versus Concentración y se determinó la IC₅₀ usando análisis de regresión lineal. Para los compuestos 3502, 3504, 3509–11, 3519, 3521, 3525–30, 3537–40 y 3542–45, la viabilidad celular fue normalizada al control (vehículo solo) y las curvas de dosis-respuesta y los valores de concentración eficaz semimáxima (EC₅₀) fueron determinados usando Graph Pad Prism 6 (regresión no lineal por curva de dosis-respuesta sigmoídea con pendiente variable).

Tabla 1. Actividad antiproliferativa de compuestos de la invención contra una gama de células somáticas cancerosas.

ID del Compuesto	IC ₅₀ / μM						
	Neuroblastoma	Melanoma	Próstata		Colorrectal	Pulmón (NSLC)	Mama
	SK-N-SH	SK-Mel-28	DU145	PC3	CaCo2	A549	MDA-MB-231
3501	3,1	1,3	2,6	2,4	3,1	3,7	2,1
3503	2,1	1,0	2,1	2,4	3,4	1,4	1,0
3505	2,6	2,5	3,4	2,6	3,6	3,1	2,8
3506	3,7	1,3	3,2	2,1	2,7	3,0	1,9
3507	1,4	1,0	1,3	1,2	2,5	1,2	1,4
3508	1,7	1,6	3,1	2,4	3,1	1,8	1,8
3512	1,8	0,7	1,3	2,1	3,2	1,3	1,2
3513	3,3	3,4	3,8	4,0	3,1	3,3	3,6
3514	1,3	1,3	3,8	3,5	3,1	1,4	1,3
3515	3,4	2,7	4,0	4,9	4,6	4,3	3,3
3516	1,4	2,6	3,0	3,5	2,1	2,2	1,3
3517	4,5	3,7	7,1	21,1	>30	4,4	5,3
3518	2,3	2,4	3,2	4,1	2,5	3,0	2,1
3520	2,3	2,5	2,7	2,3	3,5	2,4	2,8
3522	2,0	1,0	2,4	2,5	3,0	1,6	1,3
3523	2,1	0,8	2,1	2,4	3,1	1,4	1,1
3524	1,4	1,1	1,8	0,9	1,7	0,9	1,1
3531	3,4	2,8	3,9	4,6	4,2	3,9	3,5
3532	2,3	2,7	4,0	4,2	3,1	2,2	1,9
3533	3,3	4,8	3,7	3,3	3,9	3,7	4,2
3534	1,4	1,2	1,4	2,8	3,2	1,5	1,6

3535	2,8	3,3	3,8	3,7	3,0	2,7	2,6
3536	2,9	2,7	3,6	4,3	12,9	3,1	2,5

Tabla 2. Actividad antiproliferativa de compuestos de la invención contra una gama de células somáticas cancerosas.

ID del compuesto	IC ₅₀ / μM						
	Neuroblastoma	Melanoma	Próstata		Colorrectal	Pulmón (NSLC)	Mama
	SK-N-SH	SK-Mel-28	DU145	PC3	CaCo2	A549	MDA-MB-231
3502	4,6	2,6	4,9	5,4	5,8	5,0	4,9
3504	1,5	1,1	1,4	2,0	1,8	1,6	1,5
3509	5,3	5,1	5,9	6,9	5,2	4,7	5,0
3510	4,6	4,9	8,0	8,0	5,8	6,0	20,4
3511	2,1	6,5	3,3	2,6	3,5	2,6	19,3
3519	2,6	2,5	4,3	4,9	5,6	4,4	5,0
3521	4,2	4,1	5,7	6,3	6,0	5,9	6,6
3525	1,9	1,7	4,1	4,5	4,1	3,8	4,3
3526	4,8	4,8	9,0	15,6	5,3	3,0	13,4
3527	3,2	4,1	4,5	7,2	4,1	5,0	4,8
3528	4,3	3,8	5,2	7,3	4,6	6,6	5,9
3529	2,0	2,4	4,2	4,8	4,2	4,4	4,5
3530	1,6	3,9	4,5	4,8	4,3	2,4	2,1
3537	4,2	4,8	5,8	8,0	5,0	3,6	4,8
3538	4,8	3,3	4,2	3,9	5,7	4,3	3,6
3539	1,7	2,2	3,9	3,0	4,6	3,9	2,8
3540	1,7	1,9	4,6	2,3	4,0	5,0	2,3
3542	1,6	1,4	3,9	3,6	3,9	3,1	2,8

3543	1,6	2,0	1,7	1,8	1,5	1,5	1,3
3544	7,0	7,2	9,0	8,1	13,5	5,7	8,2
3545	2,1	3,2	3,6	3,0	3,1	4,2	2,3

La actividad antiproliferativa del compuesto 3507 fue evaluada adicionalmente en líneas celulares representativas de melanoma, cáncer de próstata, leucemia y neuroblastoma. La viabilidad celular después de 72 horas de exposición a concentraciones crecientes del compuesto 3507 fue medida usando un ensayo de viabilidad MTS. La viabilidad celular fue normalizada al control (vehículo solo) y las curvas de dosis-respuesta y los valores de concentración inhibidora relativa (IC₅₀) fueron determinados usando Graph Pad Prism 6.

Tabla 3. Actividad antiproliferativa del compuesto 3507 contra una gama de células somáticas cancerosas.

Tipo de cáncer	Línea celular	IC ₅₀ / μ M
Melanoma	A2058	4,06
	BL	5,83
	D20	5,01
	MM329	3,80
	MM415	4,67
	MM96L	3,27
	SKMEL13	3,72
Próstata	LNCaP	0,59
	BPH-1	0,72
	P4E6	0,87
Leucemia	THP-1	0,80
	HL-60	1,16
	K562	0,95

Neuroblastoma	CHLA-20	6,90
	CHP-134	7,20
	CHLA-90	4,24
	SK-N-Be(2)	5,47

Impacto de los compuestos de la invención en el citoesqueleto de actina

La capacidad de los compuestos 3504, 3507 y 3516 para causar la disrupción del citoesqueleto de actina total (Figura 1) y para apuntar específicamente a filamentos de actina que contienen Tpm3.1 (Figura 2), fue evaluada *in vitro* usando el ensayo de disrupción de microfilamentos.

En breve, células de neuroblastoma SK-N-SH fueron sembradas a razón de 1.800 células/pocillo en una placa 384 Perkin Elmer High Content Imaging "View" y se dejaron reposar por 24 horas antes del tratamiento. Enseguida, las células fueron tratadas con 0–40 μ M de los compuestos de prueba (dilución seriada 1:2 en una curva de dosis respuesta de 10 puntos). 24 horas después del tratamiento, las células fueron fijadas con paraformaldehído al 4% p/v (PBS), permeabilizadas con Triton-X-100 y teñidas con 488-Atto-Phalloidin y DAPI para visualizar los haces de filamentos de actina y el núcleo, o con γ 9d (policlonal de oveja, 1:100) seguido por secundario conjugado con 488 (1:1.000) y DAPI para visualizar los haces de filamentos que contenían Tpm3.1 y el núcleo, respectivamente. Se obtuvieron imágenes en un solo plano en el microscopio confocal Perkin Elmer Opera usando un objetivo 20x. Se tomaron imágenes de doce campos de visión por cada condición. Enseguida, las imágenes fueron exportadas y los cambios en la organización y el números de filamentos de actina dentro de la célula fueron cuantificados usando un algoritmo de detección de características lineales desarrollado por CSIRO (Vindin *et al.*, 2014). Este algoritmo detecta las "líneas cumbreiras" o "picos" en la intensidad local de los pixeles en la imagen de las células. Estas "líneas cumbreiras" corresponden a haces de filamentos de actina y nos permiten cuantificar el número de filamentos por célula.

Los datos demuestran que los compuestos 3504, 3507 y 3516 causan disrupción tanto en el citoesqueleto de actina total como en los filamentos de actina que contienen Tpm3.1, de una manera dependiente de la dosis.

Con el fin demostrar que los compuestos de la invención deterioraron la función de Tpm3.1, se evaluó el impacto del compuesto 3507 en la despolimerización de los filamentos de actina regulada por Tpm3.1, usando un ensayo bien caracterizado de despolimerización de filamentos de actina a base de pireno (Broschat, 1990; Kostyukova and Hitchcock, 2004). Un breve resumen y explicación del ensayo se dan a continuación; para promover la despolimerización, filamentos de actina marcados con pireno fueron diluidos por debajo de la concentración crítica del extremo en punta ($0,5 \mu\text{M}$, definido por Pollard *et al.*, 1986). Una declinación en la fluorescencia fue medida en el tiempo a medida que los monómeros de actina se disociaban. Está bien establecido que en presencia de Tpm3.1, la velocidad de despolimerización de actina se reduce significativamente (Bonello, 2013). Por lo tanto, cualquier compuesto que interactúe con y tenga un impacto en la función de Tpm3.1, anulará el efecto protector de Tpm3.1 en la despolimerización de actina.

Para todos los ensayos, la despolimerización de F-actina sola y F-actina recubierta con el homólogo humano de Tpm3.1 fue usada como un control comparativo. En breve, Tpm3.1 fue pre-incubada con F-actina por 20 minutos antes de diluir los filamentos, para permitir el ensamblaje correcto del polímero de Tpm3.1. Como se esperaba, en presencia de cantidades de saturación de Tpm3.1, la velocidad inicial (V_0) de despolimerización de F-actina fue significativamente más lenta para los filamentos de actina que contenían Tpm3.1 (Figuras 3A y C, $p < 0,0001$).

Enseguida se midió la despolimerización de F-actina sola y F-actina recubierta con Tpm3.1 en presencia del compuesto de prueba, y se compararon las velocidades iniciales de despolimerización. Tpm3.1 fue pre-incubada con $50 \mu\text{M}$ del compuesto 3507 antes de ser añadida a los filamentos de actina, como se describió anteriormente. En presencia del compuesto 3507, la capacidad de Tpm3.1 para polimerizar y proteger a la actina se deterioró, y la velocidad de

despolimerización no fue significativamente diferente de F-actina (Figuras 3B y D). Estos datos demuestran que el compuesto 3507 interactúa con y deteriora la función de Tpm3.1.

Impacto de compuestos de la invención en la liberación de citoquinas

La capacidad de los compuestos 3507, 3520, 3534 y 3538 para inhibir la liberación de las citoquinas TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-21, IL-17A e IL-23 fue evaluada *in vitro* (Tablas 4 y 5). En breve, células mononucleares de sangre periférica humana (PBMCs) fueron aisladas de sangre periférica humana por centrifugación en gradiente de densidades Histopaque. Las PBMCs recién aisladas fueron sembradas a razón de 50.000 células/pocillo en una placa de media área de 96 pocillos. Las PBMCs fueron tratadas con los compuestos de prueba (a 10 μ M, 1 μ M y 0,1 μ M) y después incubadas a 37°C y 5% de CO₂ por 2 horas. Para estimular la liberación de las citoquinas IFN- γ , IL-21, IL-17A e IL-23, las PBMCs fueron tratadas con 50 ng/ml de forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) y 1 μ g/ml de ionomicina, y para estimular la liberación de TNF- α e IL-6, las PBMCs fueron tratadas con 100 ng/ml de lipopolisacárido (LPS) de bacterias gram-negativas. Enseguida, las PBMCs fueron incubadas a 37 °C y 5% de CO₂ por 6 horas más, se recogió el sobrenadante de las células y se efectuó un ensayo de fluorescencia con resolución temporal homogénea (HTRF), siguiendo las instrucciones del fabricante. La liberación de citoquinas desde las PBMCs fue captada usando una lectora de microplacas ENVISION 2104 de Perkin Elmer fijada a 615 nm y 665 nm, respectivamente. El análisis de citotoxicidad bajo condiciones similares usando 100.000 PBMCs en una placa de 96 pocillos en que se dosificaron los mismos compuestos de prueba, con o sin estimulación con PMA y ionomicina en el punto de tiempo de 2 horas, reveló que cualquier pérdida de células menor que hubiera ocurrido era insuficiente para explicar la inhibición de la liberación de citoquinas observada en cada uno de los seis experimentos.

Tabla 4. Actividad inhibidora de compuestos de la invención contra una gama de citoquinas.

% de inhibición

	TNF- α			IFN- γ			IL-6		
Compuesto	10 μ M	1 μ M	0,1 μ M	10 μ M	1 μ M	0,1 μ M	10 μ M	1 μ M	0,1 μ M
3507	90	68	52	77	42	16	68	21	-9
3520	-14	-10	-8	4	0	1	3	-9	-10
3534	-12	5	2	85	39	23	48	21	13
3538	-7	-4	-10	86	58	24	-10	-13	-13

Tabla 5. Actividad inhibidora de compuestos de la invención contra una gama de citoquinas.

	% de inhibición								
	IL-21			IL-17A			IL-23		
Compuesto	10 μ M	1 μ M	0,1 μ M	10 μ M	1 μ M	0,1 μ M	10 μ M	1 μ M	0,1 μ M
3507	19	5	-6	13	4	2	20	0	-7
3520	-12	-13	-8	1	-7	-11	12	-1	-8
3534	11	-8	0	12	1	1	20	-1	-5
3538	11	8	1	86	42	21	30	-20	-19

Tolerancia y eficacia *in vivo* del compuesto 3507

La eficacia *in vivo* del compuesto 3507 fue evaluada en el modelo de xenoinjerto de neuroblastoma CHLA20. Tumores de CHLA20 fueron establecidos en ratones atímicos desnudos, inyectando $1,0 \times 10^7$ células tumorales por vía subcutánea en el flanco derecho. La dosificación a los animales empezó cuando el volumen de los tumores llegó a $\sim 200\text{--}400\text{ mm}^3$. Los animales ($\sim n=5+$) fueron divididos aleatoriamente en grupos de tratamiento y de control. El compuesto 3507 fue dosificado diariamente por inyección intraperitoneal (IP) a 150 mg/kg en Captisol al 30% p/v (una formulación que contiene ciclodextrina). Después de 18 días de tratamiento, se encontró que

el compuesto 3507 fue bien tolerado y retardó significativamente el crecimiento de los tumores, en comparación con el control tratado con vehículo (Figura 4).

La eficacia *in vivo* del compuesto 3507 también fue evaluada en un modelo de xenoinjerto de melanoma humano (A375). Tumores de A375 fueron establecidos en hembras de ratones atímicos Foxn-1 nu/nu, inyectando aproximadamente cinco millones de células por vía subcutánea en la región del flanco derecho del animal. Cuando los tumores llegaron a 130-150 mm³, los animales fueron distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos, (n= 8 ó 12 animales/grupo), de manera que el volumen promedio de los tumores en todos los grupos fuera el mismo. El Grupo 1 recibió vehículo (Dexolve-7 al 30% p/v en agua estéril) dos veces a la semana por vía intravenosa, y el Grupo 2 recibió 3507/Dexolve-7 a 60 mg/kg, dos veces a la semana por vía intravenosa. Los tumores y pesos corporales fueron medidos dos a tres veces en una semana. Además, durante todo el período del estudio, los ratones fueron monitoreados diariamente en cuanto a su condición clínica. Los pesos corporales de los animales tratados con compuesto 3507 fueron comparables al grupo de control durante todo el período de estudio, lo que demuestra que el compuesto 3507 fue bien tolerado (Figura 5A). En línea con el estudio de neuroblastoma, después de 14 días de tratamiento se encontró que el compuesto 3507 había reducido significativamente el crecimiento de los tumores de melanoma en ~60%, en comparación con el control tratado con vehículo (Figura 5B).

Artículos de referencia

Broschat, K.O. (1990). Tropomyosin prevents depolymerisation of actin filaments from the pointed end. *J Biol Chem* 265, 21323-21329.

Kostyukova, A.S., and Hitchcock-DeGregori, S.E. (2004). Effect of the structure of the N terminus of tropomyosin on tropomodulin function. *J Biol Chem* 279, 5066-5071.

Pollard, T.D. (1986). Rate constants for the reactions of ATP- and ADP-actin with the ends of actin filaments. *J Cell Biol* 103, 2747-2754.

Bonello, T.B (2013). Characterising the impact of tropomyosin targeting compounds in the actin cytoskeleton. Ph.D thesis, School of Medical Sciences, University of New South Wales, Australia

Vindin, H., Bischof, L., Gunning, P. & Stehn, J. Validation of an algorithm to quantify changes in actin cytoskeletal organization. *J Biomol Screen* 19, 354-368 (2014).

Se entenderá que la invención divulgada y definida en esta memoria se extiende a todas las combinaciones alternativas de dos o más de las características individuales mencionadas o evidentes en el texto o los dibujos. Todas estas diferentes combinaciones constituyen diversos aspectos alternativos de la invención.