

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 049 841**

(21) Número de solicitud: 202590066

(51) Int. Cl.:

C07D 401/12	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)
A61K 31/454	(2006.01)
A61K 31/404	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A2

(22) Fecha de presentación:

18.04.2024

(30) Prioridad:

20.04.2023 EP 23382368

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

18.12.2025

(71) Solicitantes:

**UNIVERSIDAD CAMILO JOSÉ CELA (50,00%)
C/ Castillo de Alarcón, 49, Urb. Villafranca del
Castillo
28692 Villanueva de la Cañada (Madrid) ES;
ADMINISTRACIÓN GENERAL DE LA
COMUNIDAD AUTÓNOMA DE EUSKADI (30,00%) y
UNIVERSIDAD DE ALCALÁ (20,00%)**

(72) Inventor/es:

**MARCO CONTELLES, José Luis;
TOLEDANO PINEDO, Mireia;
PORRO PÉREZ, Alicia;
ALMENDROS REQUENA, Pedro;
DIEZ IRIEPA, Daniel;
IRIEPA CANALDA, Isabel;
LÓPEZ MUÑOZ, Francisco;
MATHEU FERNANDEZ, Ander;
ARTETXE ZURUTUZA, Aizpea;
ITURRIOZ RODRIGUEZ, Nerea;
MONCHO AMOR, Verónica;
SAMPRON LEBED, Nicolas y
CARRASCO GARCIA, Estefanía**

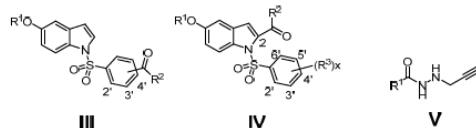
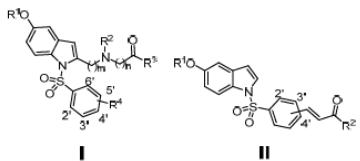
(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

(54) Título: **Derivados de histona desacetilasa para el tratamiento del cáncer**

(57) Resumen:

Derivados de historia desacetilasa de fórmula I-V, en donde el significado de los diversos sustituyentes es como se divulga en la descripción. Estos compuestos son útiles para el tratamiento del cáncer.



DESCRIPCIÓN**Derivados de histona desacetilasa para el tratamiento del cáncer**

- 5 La presente invención se refiere a una nueva serie de derivados de histona desacetilasa, así como a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso terapéutico, en particular a su uso para el tratamiento del cáncer.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

10

Las histona desacetilasas (HDAC) son enzimas que eliminan los grupos acetilo de los residuos de lisina en histonas y otros sustratos no histónicos, y desencadenan la transcripción de la cromatina transcripcionalmente silenciosa. Se han identificado dieciocho HDAC, que se dividen en cuatro grupos según su secuencia filogenética y

15 función: clase I (HDAC 1, 2, 3 y 8), clase IIa (HDAC 4, 5, 7 y 9), clase IIb (HDAC 6 y 10) y clase IV (HDAC11). Dado que la modificación epigenética se considera una nueva frontera prometedora para el estudio y tratamiento de la EA (Hwang, J. Y. *et al. Nat. Rev. Neurosci.* **2017**, 18, 347), el interés en regular la acetilación de histonas mediante HDAC está en aumento. El papel emergente de HDAC como diana en la EA también se 20 ve respaldado por la evidencia del papel de la acetilación de histonas en el rescate del deterioro del aprendizaje y la memoria. Entre todas las HDAC, en particular, cabe destacar que la actividad elevada de HDAC6 aumenta la fosforilación de tau, lo que interfiere con su propensión a agregarse, y que el inhibidor selectivo de HDAC6, tubacina, atenúa la fosforilación de tau. Fan *et al.* demostraron que la inhibición de 25 HDAC6 mejora la fosforilación de tau y los déficits cognitivos en un modelo de EA (Zhang, L. *et al. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2018**, 33, 714).

Las funciones biológicas de las HDAC tienen un impacto extraordinario en enfermedades como el cáncer (Ellis, L.; Pili, R. *Parmaceuticals* **2010**, 3, 2441; Stimson,

30 L. *et al. Ann. Oncology* **2009**, 20, 1293), trastornos del sistema nervioso central (véase Kazantsev, A. G.; Thomson, L. N. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, 7, 854), la inflamación e inmunidad (cf. Shakespear, M. R. *et al. Trends Immunol.* **2011**, 32, 335) y la latencia del VIH-1 (véase Archin, N. M. *et al. Nature* **2012**, 487, 482). En este contexto, los inhibidores de HDAC (HDACi) han emergido como fármacos muy relevantes y 35 prometedores para el tratamiento del cáncer (véase Johnstone, R. W. *Nat. Rev. Drug.*

- Discov.* **2002**, 1, 287; Dokmanovic, M. et al. *Mol. Cancer Res.* **2007**, 5, 981; Ropero, S.; Esteller, M. *Mol. Oncology* **2007**, 1, 19). Aunque muchos de los mecanismos reales de la actividad antineoplásica de los HDACi no se comprenden por completo, existe evidencia de que estos compuestos alteran la maquinaria biológica que afecta las 5 características distintivas del cáncer, como la apoptosis (HDAC 1 y 2), la diferenciación (HDAC 3, 4, 5 y 8), la angiogénesis (HDAC 4, 6, 7 y 10), la migración (HDAC 6), la resistencia a la quimioterapia (HDAC 1) y la proliferación (HDAC 1, 2, 3 y 8) (véase Witt, O. et al. *Cancer Lett.* **2009**, 277, 8).
- 10 El vorinostat (ácido suberoilanilida hidroxámico, SAHA) fue el primer HDACi aprobado en 2006 por la FDA estadounidense para el tratamiento del linfoma cutáneo de linfocitos T (LCCT) véanse Marks, P. A. *Oncogene* **2007**, 26, 1351; Marks, P. A.; Breslow, R. *Nat. Biotechnol.* **2007**, 25, 2084). En 2009, el disulfuro FK228 obtuvo la aprobación de la misma agencia estadounidense (véanse Grant, C. et al. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 15 **2010**, 10, 997; Bertino, E. M. et al. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2011**, 20, 1151). Actualmente, se han preparado numerosos HDACi, algunos de los cuales se encuentran en desarrollo clínico (véanse Miller, T. A. et al. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5097; Paris, M. et al. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1505).
- 20 Belinostat es el primero de cuatro inhibidores de HDAC aprobados por la FDA para el tratamiento del linfoma periférico de linfocitos T recidivante/refractario (Poole, R.M. *Drugs* **2014**, 74, 1543). Además, se ha encontrado que los inhibidores de HDAC (incluido belinostat) aumentan la respuesta a la inmunoterapia con PD-1 en el adenocarcinoma de pulmón (Zheng, H. et al. *Clin. Cancer Res.* **2016**, 22, 4119) y el 25 melanoma (Woods, D.M. et al. *Cancer Immunol. Res.* **2015**, 3, 1375), como agentes independientes o junto con enfoques inmunoterápicos (Banik, D. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, 20, 2241). Sin embargo, el belinostat y otros inhibidores de HDAC tienen resultados terapéuticos muy limitados para el tratamiento de cánceres no hematológicos en ensayos clínicos completados (Mottamal, M. et al. *Molecules* **2015**, 20, 3898).
- 30 La tubastatina A es un inhibidor de HDAC6 muy selectivo capaz de suprimir la degeneración de neuronas cultivadas de la corteza cerebral en condiciones de estrés oxidativo (Butler, K.V. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10842).
- 35 Se han descrito en la bibliografía varios derivados heterocíclicos nuevos como potentes

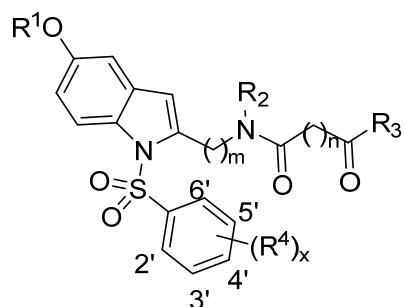
inhibidores de HDAC para el tratamiento del cáncer [(a) J. Li *et al.* Histone deacetylase inhibitor as well as preparation method and application thereof, documento CN109702015; (b) Karella, S.; Raghavan, S. Studies towards the Synthesis of (+)-Lochnerine, *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 4203-4205; (c) Taka, N. *et al.* Aminopyrazole derivative, documento EP2471786; (d) Mahboobi, S. *et al.* Bis(1H-2-indolyl)methanones as a Novel Class of Inhibitors of the Platelet-Derived Growth Factor Receptor Kinase, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1002-1018; (e) Mahboobi, S. *et al.* Novel Bis(1H-indol-2-yl)methanones as Potent Inhibitors of FLT3 and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3101-3115; (f) Lai, M.-J. *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of 1-Arylsulfonyl-5-(Nhydroxyacrylamide) indoles as Potent Histone Deacetylase Inhibitors with Antitumor Activity *in Vivo*, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3777-3791; (g) Jiang, Y. *et al.* Potent Hydrazide-Based HDAC Inhibitors with a Superior Pharmacokinetic Profile for Efficient Treatment of Acute Myeloid Leukemia *In Vivo*, *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 285-302; (h) Faull, A. *et al.* Indole derivatives and their use as MCP-1 antagonists. Documento WO200046196; (i) Neitzel, M. *et al.* N-Cyclic sulfonamido inhibitors of gamma secretase. Documento WO2005113542; (j) Nirogi, R. *et al.* Aryl indolyl sulfonamide compounds and their use as 5-HT6 ligands. Documento WO2010132257; (k) Chou, C.-J. J. *et al.* Histone deacetylase inhibitors and uses thereof. Documento WO2018071740; (l) Liao, D. Compounds and methos for degrading RCOR1, LSD1, HDAC1 and HDAC2 in the corest. Documento WO2023278977].

Considerando lo anterior, sería deseable contar con nuevos compuestos para el tratamiento del cáncer que presenten una mayor eficacia y no presenten efectos secundarios.

25

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéutica del mismo, en donde:

R¹ representa H, -alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo o Cy₁(alquilo C₂₋₄);

Cy₁ representa un anillo saturado de 5 a 8 miembros, que contiene de 1 a 3

5 heteroátomos seleccionados de N, O, Se y S; en donde Cy₁ está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por un grupo R⁵;

R² representa H, Me, CH₂C≡CH, CH₂CH=C=CH₂ o CH₂CH=CH₂;

R³ representa OH, -O-alquilo C₁₋₄, NHOH, NHNR⁶R⁷ u *ortho*-NH₂(C₆H₄)NH;

10 R⁴ representa H, alquilo C_{1-C₅}, -O-alquilo C_{1-C₅}, -OH, -NO₂, halógeno, CN, CO₂Et o SO₂Ph, en donde R⁴ se encuentra en cualquier posición disponible C_{2'}, C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'};

R⁵ representa H o -alquilo C₁₋₆;

R⁶ representa H, -OH o -alquilo C₁₋₆, preferentemente H o -alquinilo C₁₋₄;

15 R⁷ representa H, -OH o -alquilo C₁₋₆;

x representa 1, 2, 3 y/o 4;

n representa 2, 3, 4, 5 o 6; y

m representa 0, 1 o 2.

20 En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente, en donde R¹ es CH₃, -CH₂C₆H₅-CH₂, N-piperidinapropoxi o N-(propargil)piperazinapropoxi.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I como se ha definido

25 anteriormente, en donde R³ es NHOH u *ortho*-NH₂(C₆H₄)NH.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente, en donde cada R⁶ y/o R⁷ es independientemente H.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I como se ha definido

30 anteriormente, en donde:

R¹ es CH₃ o -CH₂C₆H₅-CH₂; y

R³ es NHOH u *ortho*-NH₂(C₆H₄)NH.

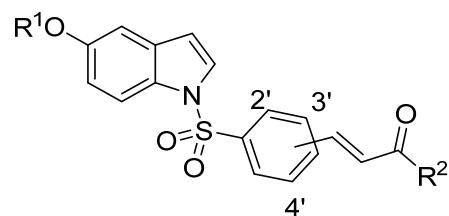
En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I como se ha definido

35 anteriormente, en donde:

R¹ es un *N*-piperidinapropoxi o *N*-(propargil)piperazinapropoxi; y R³ es NHOH u *orto*-NH₂(C₆H₄)NH.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente, que es *N*1-hidroxi-*N*8-((1-(fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-*N*8-(prop-2-in-1-il)octanodiamida (**DDI199**).

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula II:



10

II

o una sal farmacéutica del mismo, en donde:

R¹ representa -alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo o Cy₁(alquilo C₂₋₄);

Cy₁ representa un anillo saturado de 5 a 8 miembros, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, Se y S; en donde Cy₁ está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por un grupo R³;

R² representa un grupo -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NHOH, -NHNR⁴R⁵ u *orto*-NH₂(C₆H₄)NH instalado en el grupo α,β-insaturado situado en cualquier posición disponible C2', C3' o

20 C4' de la molécula;

R³ representa H o -alquinilo C₁₋₄;

R⁴ representa H, -OH o -alquilo C₁₋₆, preferentemente R⁴ representa H o -alquilo C₁₋₆; y

R⁵ representa independientemente H o -alquilo C₁₋₆.

25 En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente, en donde R¹ es CH₃, -CH₂C₆H₅-CH₂, *N*-piperidinapropoxi o *N*-(propargil)piperazinapropoxi.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente, en donde R² es NHOH u *orto*-NH₂(C₆H₄)NH, en donde R² está instalado en el grupo α,β-insaturado situado en la posición C3' de la molécula.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula **II** como se ha definido anteriormente, en donde:

- R¹ es CH₃ o -CH₂C₆H₅-CH₂; y
- 5 R² es NHOH u *orto*-NH₂(C₆H₄)NH, en donde R² está instalado en el grupo α,β-insaturado situado en la posición C3' de la molécula.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula **II** como se ha definido anteriormente, en donde:

- 10 R¹ es *N*-piperidinapropoxi o *N*-(propargil)piperazinapropoxi; y
- R² es NHOH u *orto*-NH₂(C₆H₄)NH, en donde R² está instalado en el grupo α,β-insaturado situado en la posición C3' de la molécula.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula **II** como se ha definido anteriormente, seleccionado de:

- 15 1-((3-Bromofenil)sulfonil)-5-metoxi-1*H*-indol (**MTP21**);
 5-(Benciloxi)-1-((3-bromofenil)sulfonil)-1*H*-indol (**MTP12**);
 1-((3-Bromofenil)sulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol (**MTP30**);
 1-((3-Bromofenil)sulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol
 20 (**MTP43**);
 (E)-3-(3-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilato de etilo (**MTP25**);
 (E)-3-(3-((5-(Benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilato de etilo (**MTP13**);
 (E)-3-(3-((5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilato de etilo
 25 (**MTP41**);
 (E)-3-(4-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilato de etilo (**SMD2**);
 (E)-3-(4-((5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilato de etilo
 30 (**APP13**);
 Ácido (E)-3-(3-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrílico (**MTP37**);
 Ácido (E)-3-(3-((5-(benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrílico (**MTP153**);
 35 Ácido (E)-3-(3-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrílico
 (**MTP146**);
 Ácido (E)-3-(4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrílico (**SMD3**);
 Ácido (E)-3-(4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrílico (**APP15**);
 (E)-N-hidroxi-3-(3-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida (**MTP142**);
 (E)-3-(3-((5-(Benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)-*N*-hidroxiacrilamida (**MTP156**);

(*E*)-N-hidroxi-3-(3-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida (**MTP150**);

(*E*)-N-hidroxi-3-(4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida (**SMD17**);

(*E*)-N-hidroxi-3-(4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida
5 (**APP19**);

(*E*)-N-(2-Aminofenil)-3-(3-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida (**MTP143**);

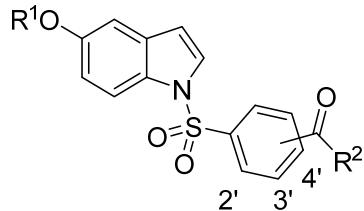
(*E*)-N-(2-Aminofenil)-3-(3-((5-(benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida
(**MTP157**);

(*E*)-N-(2-Aminofenil)-3-(3-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida (**MTP167**);

(*E*)-N-(2-Aminofenil)-3-(4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida (**SMD10**); y

(*E*)-N-(2-Aminofenil)-3-(4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida
10 (**APP17**).

15 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula III:



III

o una sal farmacéutica del mismo, en donde:

20 R¹ representa -alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo o Cy₁(alquilo C₂₋₄);

Cy₁ representa un anillo saturado de 5 a 8 miembros, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, Se y S; en donde Cy₁ está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por un grupo R³;

25 R² representa un grupo -OH, -O-alquilo C₁₋₄, NHOH, NHNR⁴R⁵ u *ortho*-NH₂(C₆H₄)NH instalado en el grupo carboxilato situado en cualquier posición disponible C2', C3' o C4' de la molécula;

R³ representa H o -alquinilo C₁₋₄;

R⁴ representa H, -OH o -alquilo C₁₋₆, preferentemente R⁴ representa H o -alquilo C₁₋₆; y

30 R⁵ representa H o -alquilo C₁₋₆.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula III como se ha definido anteriormente, en donde R¹ es CH₃, -CH₂C₆H₅-CH₂, N-piperidinapropoxi o N-(propargil)piperazinapropoxi.

- 5 En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula III como se ha definido anteriormente, en donde R² es NHOH o NHNH₂, en donde R² está instalado en el grupo carboxilato situado en la posición C4' de la molécula.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula III como se ha
10 definido anteriormente, en donde:

R¹ es CH₃ o -CH₂C₆H₅-CH₂; y

R² es NHOH o NHNH₂, en donde R² está instalado en el grupo carboxilato situado en la posición C4' de la molécula.

15 En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula III como se ha definido anteriormente, en donde:

R¹ es un N-piperidinapropoxi o N-(propargil)piperazinapropoxi; y

R² es NHOH o NHNH₂, en donde R² está instalado en el grupo carboxilato situado en la posición C4' de la molécula.

20

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula III, seleccionado de:

4-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (**MTP84**);

4-((5-(Benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (**MTP87**);

4-((5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (**MTP93**);

25 4-((5-(3-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (**MTP95**);

4-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzohidrazida (**MTP86**);

4-((5-(Benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzohidrazida (**MTP90**);

4-((5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzohidrazida (**MTP96**);

30 4-((5-(3-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzohidrazida (**MTP99**);

4-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-N'-propilbenzohidrazida (**FRB24**);

4-((5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-N'-propilbenzohidrazida (**FRB44**);

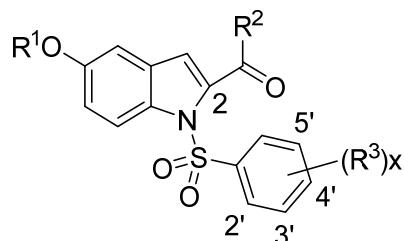
4-((5-(3-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-N'-

35 propilbenzohidrazida (**FRB56**);

- 4-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-*N,N*-dipropilbenzohidrazida (**FRB21**);
N-hidroxi-4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida (**MTP89**);
4-((5-(Benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-*N*-hidroxibenzamida (**MTP98**);
N-Hidroxi-4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida (**MTP100**);
- 5 *N*-Hidroxi-4-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida (**MTP109**);
Ácido 4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (**MTP105**);
Ácido 4-((5-(benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (**MTP148**);
Ácido 4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (**MTP162**);
- 10 Ácido 4-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (**MTP194**);
Ácido 3-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (**APP35**);
Ácido 3-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (**APP37**);
- 15 *N*-(2-Aminofenil)-4-((5-(benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida (**MTP155**);
N-(2-Aminofenil)-4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida (**MTP165**); y
N-(2-Aminofenil)-4-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida (**MTP185**).
- 20 8.- El compuesto de fórmula **IV** de acuerdo con la reivindicación 4, seleccionado de:
5-(Benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (**MTP127**);
1-(Fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (**MTP132**);
5-(Benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carbohidrazida (**MTP128**);
1-(Fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carbohidrazida (**MTP133**);
- 25 1-(Fenilsulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carbohidrazida (**MTP137**);
Ácido 5-(benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxílico (**MTP136**);
Ácido 1-(fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxílico (**MTP186**);
Ácido 1-(fenilsulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-
- 30 carboxílico (**MTP191**);
5-(Benciloxi)-*N*-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxamida (**MTP172**);
N-(2-Aminofenil)-5-(benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxamida (**MTP140**);
N-(2-Aminofenil)-1-(fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxamida (**MTP209**); y
- 35 *N*-(2-Aminofenil)-1-(fenilsulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-

indolo-2-carboxamida (**MTP192**).

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula **IV**:



5

IV

o una sal farmacéutica del mismo, en donde:

R¹ representa -alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo o Cy₁(alquilo C₂₋₄);

Cy₁ representa un anillo saturado de 5 a 8 miembros, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, Se y S; Cy₁, en donde Cy₁ está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por un grupo R⁴;

R² representa un grupo OH, -O-alquilo C₁₋₄, NHOH, NHNR⁵R⁶ u *ortho*-NH₂(C₆H₄)NH instalado en el grupo carboxílico situado en la posición C2' de la molécula;

cada R³ representa independientemente H; halógeno, Me, -C₃H₇, -OMe o -CF₃; o

15 dos grupos R³ forman un anillo benceno condensado dando como resultado un grupo 1-naftilo o 2-naftilo;

x representa 1, 2, 3 y/o 4;

R⁴ representa H o -alquinilo C₁₋₄;

R⁵ representa H o -alquinilo C₁₋₄; y

20 R⁶ representa H, -OH o -alquilo C₁₋₆, preferentemente, R⁶ representa independientemente H o -alquilo C₁₋₆.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula **IV** como se ha definido anteriormente, en donde R¹ es CH₂C₆H₅, N-piperidinapropoxi o N-(propargil)piperazinapropoxi

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula **IV** como se ha definido anteriormente, en donde R² es NHOH, NHNH₂ y *ortho*-NH₂(C₆H₄)NH.

30 En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula **IV** como se ha

definido anteriormente, en donde cada R⁵ y/o R⁶ es independientemente H.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula **IV** como se ha definido anteriormente, en donde:

- 5 R¹ es CH₂C₆H₅;
R² es NHOH, NHNH₂ y *ortho*-NH₂(C₆H₄)NH; y
cada R⁵ y/o R⁶ es independientemente H.

En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula **IV** como se ha 10 definido anteriormente, en donde:

- R¹ es un *N*-piperidinapropoxi o *N*-(propargil)piperazinapropoxi; y
R² es NHOH; y
cada R⁵ y/o R⁶ es independientemente H.

15 En otra realización, la invención se refiere al compuesto de fórmula **IV** como se ha definido anteriormente, seleccionado de:

- 5-(Benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (**MTP127**);
1-(Fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (**MTP132**);
5-(Benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carbohidrazida (**MTP128**);
20 1-(Fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carbohidrazida (**MTP133**);
1-(Fenilsulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-
carbohidrazida (**MTP137**);
Ácido 5-(benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxílico (**MTP136**);
Ácido 1-(fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxílico (**MTP186**);
25 Ácido 1-(fenilsulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-
carboxílico (**MTP191**);
5-(Benciloxi)-*N*-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxamida (**MTP172**);
N-(2-Aminofenil)-5-(benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxamida (**MTP140**);
30 *N*-(2-Aminofenil)-1-(fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxamida
(**MTP209**); y
N-(2-Aminofenil)-1-(fenilsulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-
indolo-2-carboxamida (**MTP192**).

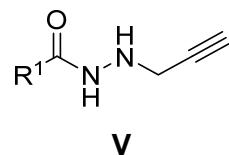
En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula **I**, **II** o **III** como se 35 ha definido anteriormente, seleccionado de:

*N*1-Hidroxi-*N*8-((1-(fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-*N*8-(prop-2-in-1-il)octanodiamida (**DDI199**);

(*E*)-*N*-hidroxi-3-(3-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida (**MTP150**);

- 5 4-((5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-*N*'-propilbenzohidrazida (**FRB44**);
y
4-((5-(3-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-*N*'-propilbenzohidrazida (**FRB56**).

- 10 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula **V**:



o una sal farmacéutica del mismo, en donde:

- R¹ representa 5-hidroxi-1*H*-indol-2-ilo, 5-metoxi-1*H*-indol-2-ilo, 5-benciloxi-1*H*-indol-2-ilo, 5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-2-ilo, 5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-2-ilo; C₆H₅, 2'-BrC₆H₄, 3'-BrC₆H₄, 4'-BrC₆H₄; 2'-ClC₆H₄, 3'-ClC₆H₄, 4'-ClC₆H₄; 2'-FC₆H₄, 3'-FC₆H₄, 4'-FC₆H₄; 2'-IC₆H₄, 3'-IC₆H₄, 4'-IC₆H₄; 2'-MeC₆H₄, 3'-MeC₆H₄, 4'-MeC₆H₄; 2'-C₂H₅C₆H₄, 3'-C₂H₅C₆H₄, 4'-C₂H₅C₆H₄; 2'-C₃H₇C₆H₄, 3'-C₃H₇C₆H₄, 4'-C₃H₇C₆H₄; 2'-OMeC₆H₄, 3'-OMeC₆H₄, 4'-OMeC₆H₄; 2'-OHC₆H₄, 3'-OHC₆H₄, 4'-OHC₆H₄; 2',5'-di-FC₆H₃, 3',5'-di-FC₆H₃; 2'-CF₃C₆H₄, 3'-CF₃C₆H₄, 4'-CF₃C₆H₄; 1-naftilo, 2-naftilo; furano, pirrol, tiofeno; piridina, pirimidina, pirazina, C₆H₅NHCO(CH₂)_n, 2'-BrC₆H₄NHCO(CH₂)_n, 3'-BrC₆H₄NHCO(CH₂)_n, 4'-BrC₆H₄ NHCO(CH₂)_n; 2'-ClC₆H₄NHCO(CH₂)_n, 3'-ClC₆H₄NHCO(CH₂)_n, 4'-ClC₆H₄NHCO(CH₂)_n; 2'-FC₆H₄NHCO(CH₂)_n, 3'-FC₆H₄NHCO(CH₂)_n, 4'-FC₆H₄NHCO(CH₂)_n; 2'-IC₆H₄NHCO(CH₂)_n, 3'-IC₆H₄NHCO(CH₂)_n, 4'-IC₆H₄NHCO(CH₂)_n; 2'-MeC₆H₄NHCO(CH₂)_n, 3'-MeC₆H₄NHCO(CH₂)_n, 4'-MeC₆H₄NHCO(CH₂)_n; 2'-C₂H₅C₆H₄NHCO(CH₂)_n, 3'-C₂H₅C₆H₄NHCO(CH₂)_n, 4'-C₂H₅C₆H₄NHCO(CH₂)_n; 2'-C₃H₇C₆H₄NHCO(CH₂)_n, 3'-C₃H₇C₆H₄NHCO(CH₂)_n, 4'-C₃H₇C₆H₄NHCO(CH₂)_n; 2'-OMeC₆H₄NHCO(CH₂)_n, 3'-OMeC₆H₄NHCO(CH₂)_n, 4'-OMeC₆H₄NHCO(CH₂)_n; 2'-OHC₆H₄NHCO(CH₂)_n, 3'-OHC₆H₄NHCO(CH₂)_n, 4'-OHC₆H₄NHCO(CH₂)_n; 2',5'-di-FC₆H₃NHCO(CH₂)_n, 3',5'-di-FC₆H₃NHCO(CH₂)_n; 2'-CF₃C₆H₄NHCO(CH₂)_n, 3'-CF₃C₆H₄ NHCO(CH₂)_n; 1-naftil-HCO(CH₂)_n, 2-naftil-NHCO(CH₂)_n; furan-NHCO(CH₂)_n, pirrol-NHCO(CH₂)_n, tiofen-NHCO(CH₂)_n; piridin-

NHCO(CH₂)_n, pirimidin-NHCO(CH₂)_n o pirazin-NHCO(CH₂)_n; y n representa 2, 3, 4, 5, 6.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula **V** seleccionado de:

- 5 5-(Benciloxi)-N'-(prop-2-in-1-il)-1*H*-indolo-2-carbohidrazida (**MTP229**); y
8-Oxo-*N*-fenil-8-(2-(prop-2-in-1-il)hidrazin-il)octanamida (**MTP234**).

Algunos compuestos de la invención pueden estar en forma de sales. No hay limitación

sobre el tipo de sal que se puede usar, siempre que sean farmacéuticamente aceptables

- 10 cuando se usen con fines terapéuticos. La expresión sal farmacéuticamente aceptable se refiere a aquellas sales que son, de acuerdo con el criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica.

15

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **I**, **II**, **III**, **IV**, **V** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 20 Las sales de un compuesto de fórmula **I**, **II**, **III**, **IV** o **V** se pueden obtener durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención o se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula **I**, **II**, **III**, **IV** o **V** con una cantidad suficiente del ácido o base deseado para dar la sal de manera convencional. Las sales de los compuestos de fórmula **I**, **II**, **III**, **IV** o **V** se pueden convertir en otras sales de los 25 compuestos de fórmula **I**, **II**, **III**, **IV** o **V** mediante intercambio iónico usando resinas de intercambio iónico.

Los compuestos de fórmula **I**, **II**, **III**, **IV** o **V** y sus sales pueden diferir en algunas propiedades físicas, pero son equivalentes para los fines de la presente invención.

- 30 Todas las sales de los compuestos de fórmula **I**, **II**, **III**, **IV** o **V** se incluyen dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden formar complejos con disolventes en los que reaccionan o en los que se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen

- 35 como solvatos. Como se usa en el presente documento, el término solvato se refiere a

un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o una sal del mismo) y un disolvente. Los ejemplos de disolventes incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Un complejo con agua se conoce como hidrato. Los solvatos de los compuestos de la

- 5 invención (o sales de los mismos), incluyendo hidratos, se incluyen dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula I, II, III, IV o V pueden existir en diferentes formas físicas, es decir, formas amorfas y cristalinas. Además, los compuestos de la invención pueden

- 10 tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo. Los polimorfos se pueden distinguir por diversas propiedades físicas bien conocidas en la técnica, tal como el patrón de difracción de rayos X, el punto de fusión o la solubilidad. Todas las formas físicas de los compuestos de fórmula I, II, III, IV o V, incluyendo todas las formas polimórficas ("polimorfos") de los mismos, se incluyen
- 15 dentro del alcance de la invención.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma de un profármaco farmacéuticamente aceptable, polimorfo, sal o hidrato de cualquiera de los compuestos

- 20 anteriores de fórmula I que se incluyen dentro de la presente invención.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V como se ha definido anteriormente o a una sal farmacéutica del mismo, para su uso en terapia.

- 25 Otro aspecto de la invención se refiere al compuesto de fórmula I, II, III, IV o V como se ha definido anteriormente o a una sal farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer, preferentemente para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado de glioblastoma, de páncreas, colorrectal, de pulmón, piel, gástrico, de mama, hígado, próstata, cabeza y cuello, y más preferentemente para el tratamiento del
- 30 glioblastoma.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer, preferentemente para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado de glioblastoma, de páncreas, colorrectal, de pulmón, piel, gástrico, de mama, hígado, próstata, cabeza y cuello, y más preferentemente para el tratamiento del glioblastoma.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad en un sujeto que lo necesite, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar el cáncer, preferentemente para tratar el glioblastoma, en un sujeto que lo necesite, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por otro lado, cabe destacar que cualquiera de los compuestos mencionados como ejemplos a lo largo de la presente invención se puede usar por separado o en combinación, en particular como terapia adyuvante administrada de forma simultánea, alternativa o sucesiva con respecto a una terapia de primera línea adecuada para el tratamiento del cáncer, preferentemente para el tratamiento de un cáncer seleccionado de glioblastoma, de páncreas, colorrectal, de pulmón, piel, gástrico, de mama, hígado, próstata, cabeza y cuello, y más preferentemente para el tratamiento del glioblastoma.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o una composición farmacéutica del mismo como se ha definido anteriormente, para identificar y evaluar de manera robótica otros compuestos que puedan ser útiles como medicamento, preferentemente para el tratamiento del cáncer, más preferentemente para el tratamiento de un cáncer seleccionado de glioblastoma, de páncreas, colorrectal, de pulmón, piel, gástrico, de mama, hígado, próstata, cabeza y cuello, e incluso más preferentemente para el tratamiento del glioblastoma.

35 La composición de la presente invención se puede administrar en forma de cualquier

formulación farmacéutica, cuya naturaleza, como es bien sabido, dependerá de la naturaleza del compuesto activo y su vía de administración. Puede usarse cualquier vía de administración, por ejemplo, administración oral, parenteral, nasal, ocular, rectal y tópica.

5

La dosificación y la frecuencia de las dosis dependerán de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad, el estado general y el peso corporal del paciente, así como de la composición administrada y la vía de administración, entre otros factores.

10 Los compuestos de fórmula I como se han definido anteriormente, se pueden administrar por separado o en combinación, en particular como terapia adyuvante administrada de forma simultánea, alternativa o sucesiva con respecto a una terapia de primera línea adecuada para el tratamiento del cáncer, preferentemente para el tratamiento del glioblastoma.

15

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V como se ha definido anteriormente, para su uso como terapia adyuvante administrada de forma simultánea, alternativa o sucesiva con respecto a una terapia de primera línea adecuada para el tratamiento del
20 cáncer, preferentemente para el tratamiento del glioblastoma.

En las definiciones anteriores, el término -alquilo C₁₋₄, alquilo C₂₋₄ o -alquilo C₁₋₆, como un grupo o parte de un grupo, significa una cadena alquilo lineal o ramificada que contiene de 1 a 4, de 2 a 4 o de 1 a 6 átomos de carbono respectivamente, e incluye,
25 entre otros, los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo.

Un grupo alquinilo C₂₋₄ se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que contiene de 2 a 4 átomos de C y que también contiene uno o dos triples enlaces. Los ejemplos
30 incluyen los grupos etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y 1,3-butadiinilo.

Un grupo halógeno, o su abreviatura, halo, significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de la presente invención pueden formar complejos con disolventes en
35 los que reaccionan o en los que se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen

como solvatos. Como se usa en el presente documento, el término solvato se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula I, II, III, IV, V o una sal farmacéuticamente aceptable) y un disolvente. Los ejemplos de disolventes incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol 5 y similares. Un complejo con agua se conoce como hidrato. Los solvatos de los compuestos de la invención (o sales de los mismos), incluyendo hidratos, se incluyen dentro del alcance de la invención.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en 10 el presente documento tienen el mismo significado que el que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. En la práctica de la presente invención se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento. A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, 15 el término "comprende" y sus variaciones no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Otros objetos, ventajas y características de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de la descripción o podrán aprenderse mediante la puesta en práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden limitar la presente invención.

20

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1. Muestra los valores de CI50 (μM) de compuestos representativos de fórmula I, II, III y IV para la estirpe celular de glioblastoma U87.

25

Figura 2. Muestra (A) El análisis de transferencia de Western de la expresión de HDAC6 y HDAC1, y sus principales dianas, α -tubulina acetilada e histona H3 acetilada de compuestos seleccionados en la estirpe celular U87, después de 48 h de tratamiento.

30 **Figura 3.** Muestra el análisis de transferencia de Western de la expresión de HDAC6 y HDAC1, y sus principales dianas, α -tubulina acetilada e histona H3 acetilada, en la estirpe celular U87 de compuestos seleccionados de fórmula I (A), II (B) y III (C), en comparación con los compuestos de referencia SAHA y Tubastatina A, después de 48 h de tratamiento.

35

Figura 4. Muestra los gráficos de lineweaver-Burk y el tipo de inhibición de los compuestos que presentaron más del 50 % de inhibición de ChE en el cribado.

5 **Figura 5.** Muestra el gráfico secundario y la constante de inhibición (Ki) de los compuestos que presentaron más del 50 % de inhibición de ChE en el cribado.

10 **Figura 6.** Muestra que los compuestos inhibidores reducen la capacidad proliferativa en la estirpe celular U87 de manera dependiente de la dosis. La capacidad proliferativa de las células U87 se representa como células PH3 positivas después de 48 h de tratamiento con concentraciones crecientes de los compuestos de estudio ($n \geq 3$).

15 **Figura 7.** Muestra que los compuestos inhibidores inducen la apoptosis en la estirpe celular U87 de manera dependiente de la dosis. La capacidad de inducción apoptótica de los compuestos se representa como células caspasa-3 positivas después de 48 h de tratamiento de las células U87 con concentraciones crecientes de los compuestos de estudio ($n \geq 3$).

20 **Figura 8.** Muestra que los compuestos inhibidores reducen la capacidad proliferativa en la estirpe celular GNS166 de manera dependiente de la dosis. La capacidad proliferativa de las células GNS166 se representa como células PH3 positivas después de 48 h de tratamiento con concentraciones crecientes de los compuestos de estudio ($n \geq 3$).

25 **Figura 9.** Muestra que los compuestos inhibidores inducen la apoptosis en la estirpe celular GNS166 de manera dependiente de la dosis. La capacidad de inducción apoptótica de los compuestos se representa como células caspasa-3 positivas después de 48 h de tratamiento de las células GNS166 con concentraciones crecientes de los compuestos de estudio ($n \geq 3$).

30 **Figura 10.** Muestra que DDI199, MTP150, FRB44 y FRB56 reducen la proliferación de manera dependiente de la dosis tanto en estirpes celulares de glioblastoma convencionales como procedentes de pacientes. Capacidad de proliferación de estirpes celulares de glioblastoma convencionales (U251) y procedentes de pacientes (GNS179), representada como porcentaje de células PH3 positivas ($n \geq 3$).

35 **Figura 11.** Muestra que DDI199, MTP150, FRB44 y FRB56 inducen la apoptosis de

manera dependiente de la dosis, tanto en estirpes celulares de glioblastoma convencionales (U251) como procedentes de pacientes (GNS179), representada como porcentaje de células caspasa-3 positivas ($n \geq 3$).

5 **Figura 12.** Muestra la ontología génica del análisis de ARNsec para DDI199.

Figura 13. Muestra la ontología génica del análisis proteómico para DDI199.

Figura 14. Muestra la ontología génica del análisis de ARNsec para MTP150.

10

Figura 15. Muestra la ontología génica del análisis proteómico para MTP150.

Figura 16. Muestra (A) el crecimiento tumoral de tumores tratados por vía intratumoral con 20 μM de DDI199 o SAHA. El crecimiento tumoral se reduce significativamente con 15 SAHA, mientras que se observa una tendencia en el caso de DDI199. (B) Tumores representativos del control, DDI199 y SAHA.

Ejemplos

20 **Síntesis. Métodos generales.** Las reacciones se controlaron por TLC usando placas de aluminio con gel de sílice prerrevestidas que contenían un indicador fluorescente (Merck, 5539). La detección se realizó por UV (254 nm) seguida de carbonización con pulverización de ácido sulfúrico-acético, solución acuosa al 1 % de permanganato de potasio o ácido fosfomolíbdico al 0,5 % en EtOH al 95 %. Se usó Na_2SO_4 anhidro para 25 las secar soluciones orgánicas durante los procesos de elaboración y la eliminación de disolventes se realizó al vacío con un evaporador rotatorio. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice 60 (malla de 230-400). Los puntos de fusión se determinaron en un bloque Kofler y no están corregidos. Los espectros IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum One. Los espectros de ^1H 30 RMN se registraron con un espectrómetro Varian VXR-200S, usando tetrametilsilano como patrón interno y los espectros de ^{13}C RMN se registraron con un Bruker WP-200-SY. Todas las asignaciones de protones y carbonos concordaron con los espectros COSY 2D, HSQC, HMBC y NOESY 1D. Los valores con (*) se pueden intercambiar. La pureza de los compuestos se comprobó mediante análisis elementales, realizados en 35 un aparato Carlo Erba EA 1108, y se confirmó que era >95 %.

Método general para la síntesis de las N-sulfonamidas (A). A una solución del indol correspondiente (1,0 mmol) en DMF anhidra (6 ml), enfriada a 0 °C, se le añadió hidruro de sodio (2,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió 5 cloruro de bencenosulfonilo (1,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 24 h. Después de la finalización (análisis por TLC), se añadió agua destilada (20 ml) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en 10 columna.

Método general para la reacción de Heck (B). Una mezcla del indol apropiado (1,0 mmol), actilato de *terc*-butilo (1,2 mmol), trietilamina (1,7 mmol), trifenilfosfina (0,5 mmol), acetato de paladio (0,5 mmol) y bicarbonato de sodio (1,0 mmol) se calentó 15 a 80 °C en DMF (2 ml) durante 24 h. A continuación, la reacción se interrumpió con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (DCM) (3 x 30 ml). La capa orgánica se recogió y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de la eliminación de MgSO₄ por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

20

Método general para la síntesis de ácido (C). Una mezcla del éster (1,0 equiv.), KOH 2 N (4,0 equiv.), THF (10 ml) y etanol (10 ml) se agitó a ta durante 4 h, a continuación se inactivó sobre hielo picado y se acidificó con HCl al 37 %. Se añadió acetato de etilo (20 ml), y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 x 20 ml) y se secó sobre 25 MgSO₄ anhidro. Después de la eliminación de MgSO₄ por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Método general para la síntesis de amida (D). Se añadieron secuencialmente N,N-30 diisopropiletilamina (DIPEA) (2,5-3,5 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)métilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU) (1,0 mmol) a temperatura ambiente a una solución del ácido correspondiente (1,0 mmol) en DMF seca (4 ml). La reacción se agitó durante 15 min y a continuación se añadió clorhidrato de hidroxilamina o 1,2-fenilendiamina (1,0 mmol). Después de la finalización (análisis 35 por TLC), el producto en bruto se precipitó en una solución de agua/salmuera (4:1) y el

sólido se purificó usando cromatografía en columna.

Procedimiento general para la reacción de alquilación (E). Una mezcla de indol sustituido (1,0 equiv.), el clorhidrato de amina apropiado (1,5 equiv.) y carbonato de potasio (3 equiv.) se disolvió en CHCl₃ (2,5 ml) y agua (1,0 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 d. Una vez completada la reacción (análisis por TLC), la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico y se evaporaron. El producto se purificó usando cromatografía en columna.

10

Procedimiento general para la síntesis de ácido hidroxámico (F). Se mezcló NH₂OH·HCl (25,0 equiv.) suspendido en MeOH (3 ml) con KOH (25,0 equiv.) en MeOH (10 ml), y la mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. A continuación, la mezcla se filtró en una solución del indol sustituido (1,0 equiv.) en MeOH (34 ml) a 0 °C. A continuación, se añadió gota a gota KOH (4,0 equiv.) disuelto en MeOH (3 ml) durante 5 min con agitación y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 24 h más a temperatura ambiente (ta). Una vez completada la reacción (análisis por TLC), el residuo se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

20

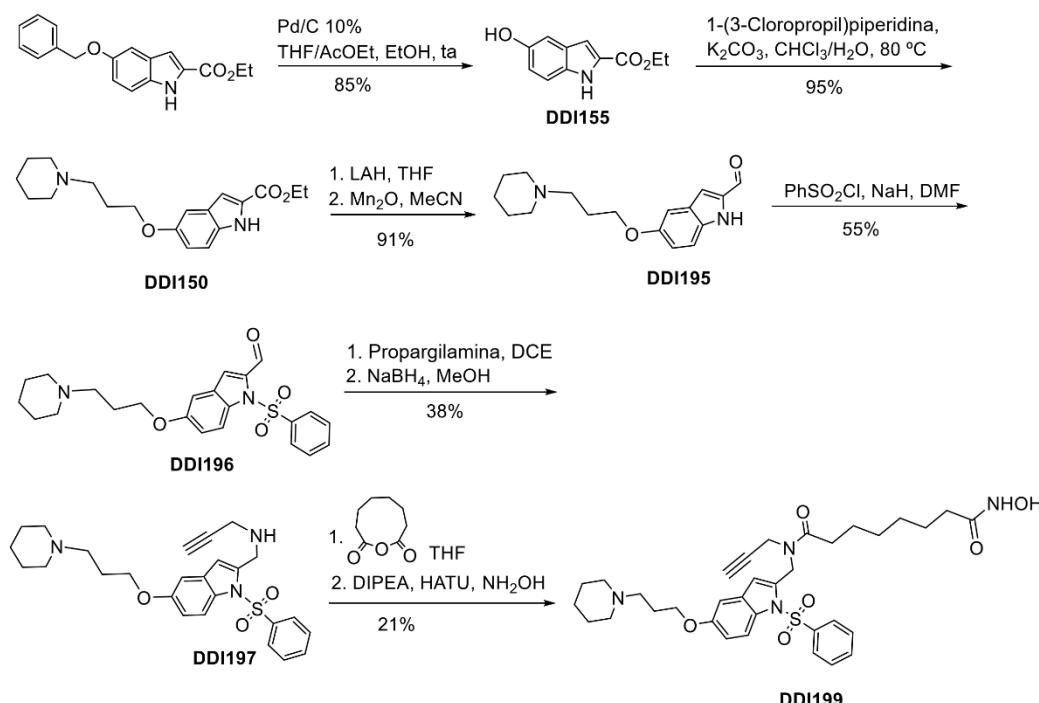
Procedimiento general para la síntesis de N-propil-hidrazida (G). La hidrazida sustituida (1,0 equiv.) se disolvió en 50 ml de metanol. A continuación se añadió propionaldehído (1,05-1,6 equiv.) seguido de MgSO₄ (6,9 equiv.). Cuatro horas más tarde, el MgSO₄ se eliminó por filtración y el residuo se concentró al vacío. Posteriormente, a la solución del producto en bruto en metanol se le añadieron NaBH₃CN (2 equiv.) y HCl/metanol (1:1) para ajustar la mezcla a pH 3-4. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, el producto volátil se eliminó al vacío y el producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna.

30 **Procedimiento general para la síntesis de hidrazida (H).** A una solución de hidrazina monohidrato (5,0 equiv.) en dioxano (5 ml) se le añadió indol sustituido (1,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante una noche. Una vez completada la reacción (análisis por TLC), al residuo se le añadió una solución de salmuera y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentró al vacío. El producto se purificó usando cromatografía en

columna.

Método general para la síntesis de *N*-propargilhidrazida (I). Se añadieron secuencialmente *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (3,5 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)methileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU) (1,0 mmol) a temperatura ambiente a una solución del ácido correspondiente (1,0 mmol) en DMF seca (4 ml). La reacción se agitó durante 15 min y a continuación se añadió clorhidrato de *N*-propargilhidrazina (1,0 mmol). Después de la finalización (análisis por TLC), el producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna.

10



Esquema 1. Síntesis del compuesto **DDI199**.

5-(Bencilioxi)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (DDI155). A una solución de 5-(bencilioxi)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo comercial (1 g, 3,4 mmol) en una mezcla de THF, AcOEt y EtOH (8/8/6) (22 ml) se le añadió Pd/C 10 % (150 mg) y la mezcla se hidrogenó a ta durante 4 h a 45 psi. A continuación, el producto en bruto se filtró sobre celite y se lavó con MeOH. A continuación, el disolvente se eliminó, y el producto en bruto se lavó con DCM para dar el producto **DDI155** (Buchi, G. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5555) (593 mg, 85 %): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,54 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 12,4; 1,8 Hz, 2H), 6,78 (dd, J = 8,8; 2,3 Hz,

1H), 4,29 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 206 [M+1]⁺, 228 [M+Na]⁺.

5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (DDI150). Una mezcla

5 de 5-(benciloxi)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (**DDI55**) (102,61 mg, 0,5 mmol), clorhidrato de 1-(3-cloropropil)piperidina comercial (148,6 mg, 0,75 mmol) y carbonato de potasio (414,6 mg, 3 mmol) se disolvieron en CHCl₃ (2,5 ml) y agua (0,5 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 d. Una vez completada la reacción, se añadió agua destilada (20 ml), y la mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 10 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico y se evaporaron para obtener el producto **DDI150** (150,4 mg, 95 %): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,89 (s, 1H), 7,30 (dt, $J = 8,9$, 0,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 2,1$, 1,0 Hz, 1H), 7,08 (dt, $J = 2,4$, 0,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,9$, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,96 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,51-2,38 (m, 4H), 2,12-1,95 (m, 2H), 1,64 (p, $J = 5,5$ Hz, 4H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 160,9, 153,0, 131,2, 126,8, 116,3, 111,6, 107,1, 102,6, 66,0, 59,9, 55,1, 53,6, 25,7, 24,8, 23,3, 13,4; MS (ESI) m/z : 331 [M+1]⁺, 353 [M+Na]⁺.

20 **5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carbaldehído (DDI195).** A una suspensión de LAH (614,1 mg, 16,18 mmol) en THF seco (22 ml), en una atmósfera de argón a 0 °C, se le añadió lentamente 5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (**DDI150**) (1,52 g, 4,6 mmol). A continuación, la mezcla reaccionó a t. El sólido se eliminó, lavando la torta con AcOEt, y se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml); a continuación, el disolvente se evaporó, y el ((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-2-il)metanol) en bruto se disolvió en MeCN (20 ml), se añadió MnO₂ (4,0 g, 46 mmol), y la mezcla se hizo reaccionar a t durante 1 d. A continuación, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó, dando el producto **DDI195** (1,2 g, 91 %): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ, 9,79 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,9$, 2,4 Hz, 1H), 4,04 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,51-2,38 (m, 4H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 4H), 1,46 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H).

1-(Fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carbaldehído (DDI196).

Se disolvió 5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carbaldehído (**DDI195**) (1,2 g, 35 4,19 mmol) en DMF anhidra (22 ml) en una atmósfera de argón, y la solución se enfrió

a 0 °C. A continuación, se añadió hidruro de sodio (335,2 mg, 8,38 mmol, 2 equiv., 60 % en aceite), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (888,05 mg, 5,03 mmol, 1,1 equiv.), disuelto en DMF (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna usando DCM, metanol al 5 % para dar el producto **DDI196** (989,5 mg, 55 %): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,48 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,99-7,81 (m, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60-7,48 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,09 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 7,02-6,78 (m, 1H), 4,02 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,23-2,74 (m, 6H), 2,38-2,19 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 4H), 1,73-1,48 (m, 2H).

15 N-((1-(Fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1H-indol-2-il)metil)prop-2-in-1-amina (DDI197). Se disolvió 1-(fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1H-indolo-2-carbaldehído (**DDI196**) (165,1 mg, 0,39 mmol) en dicloroetano (2 ml) y se añadió propargilamina (0,029 ml, 0,46 mmol). La mezcla se agitó durante 1 d a ta. El disolvente se evaporó y, a continuación, se disolvió de nuevo en MeOH (1,5 ml) y se añadió NaBH_4 (14,8 mg, 0,39 mmol). La reacción se agitó durante 1 d, el disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando DCM: metanol al 6 % para dar el producto **DDI197** (174 mg, 38 %): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,58-7,46 (m, H), 7,46-7,29 (m, 2H), 6,95-6,82 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,00 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,64-2,38 (m, 6H), 2,23 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,13-1,95 (m, 2H), 1,75-1,56 (m, 4H), 1,55-1,38 (m, 2H).

30 N1-Hidroxi-N8-((1-(fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1H-indol-2-il)metil)-N8-(prop-2-in-1-il)octanodiamida (DDI199). Se disolvió el indol **DDI197** (174 mg, 0,37 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se añadió oxonano-2,9-diona (99,22 mg, 0,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 d. A continuación, el disolvente se eliminó y el producto se purificó usando cromatografía en columna usando como eluyente DCM: metanol al 10 % para dar ácido 8-oxo-8-(((1-(fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1H-indol-2-il)metil)(prop-2-in-1-il)amino)octanoico (**DDI198**)

(117,8 mg, 0,19 mmol), que se disolvió en DMF anhidra (3 ml), y se trató con HATU (74,25 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (0,083 ml, 0,46 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (13,2 mg, 0,19 mmol) y DIPEA (24,5 mg 0,19 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 d

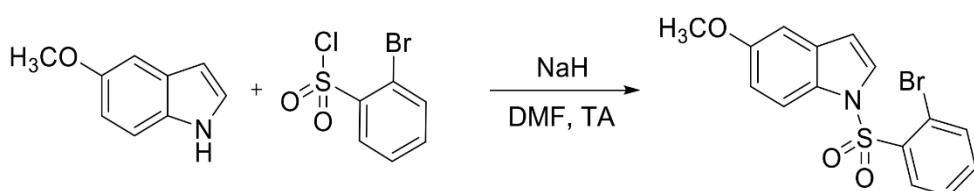
5 y se vertió en una mezcla de salmuera fría (100 ml), manteniéndose en el refrigerador durante 1 d. La mezcla se filtró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con DCM: metanol al 9 % para dar el producto que se purificó por HPLC para dar **DDI199** puro (51 mg, 21 %): p.f. 83-5 °C; IR (KBr) ν 285 (O-H), 3227 (N-H), 1651 (C=O), 1462 (O=S=O), 1161 (C-O-C) cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O, 100 °C)

10 δ (las señales para CONHOH se eliminaron mediante D₂O, y la señal para NCH₂C≡CH se superpone a la señal para DMSO o a las señales en el intervalo 2,39-2,30 ppm) 7,86 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, H7), 7,74 (dm, *J* = 7,3 Hz, 2H, H2', H6'), 7,65 (tm, *J* = 8,5 Hz, 1H, H4'), 7,54 (ddm, *J* = 8,5, 7,3 Hz, 1H, H3', H5'), 7,00 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, H4), 6,89 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H, H6), 6,45 (s, 1H, H3), 4,91 [d, *J* = 1,5 Hz, 2H, CH₂N(CH₂C≡CH)CO], 4,20 [d, *J* = 2,1 Hz, 2H, CH₂N(CH₂C≡CH)CO], 3,98 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 Hz, OCH₂CH₂CH₂N), 2,37 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂N), 2,32 {t, *J* = 5,4 Hz, 4H, [CH₂(CH₂)₂(CH₂)₂]N}], 2,02-1,94 (m, 2H, NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CONHOH), 1,82 (p, *J* = 6,7 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂N), 1,56-1,43 {m, 10 H: 4H para [CH₂(CH₂)₂(CH₂)₂]N], 4 H para NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CONHOH, 2 H para

15 NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CONHOH}, 1,36 {pm, *J* = 5,7 Hz, 2H, [CH₂(CH₂)₂(CH₂)₂]N}, 1,30-1,17 (m, 4 H, NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CONHOH, 4H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆+D₂O, 100 °C) [las señales para el grupo NCH₂C≡CH no se muestran en el espectro de RMN, pero se han localizado en 75,0 (C), 78,2 (CH), gracias al espectro HBMC, debido al pico cruzado con la señal en 4,19 ppm asignada a NCH₂; las señales

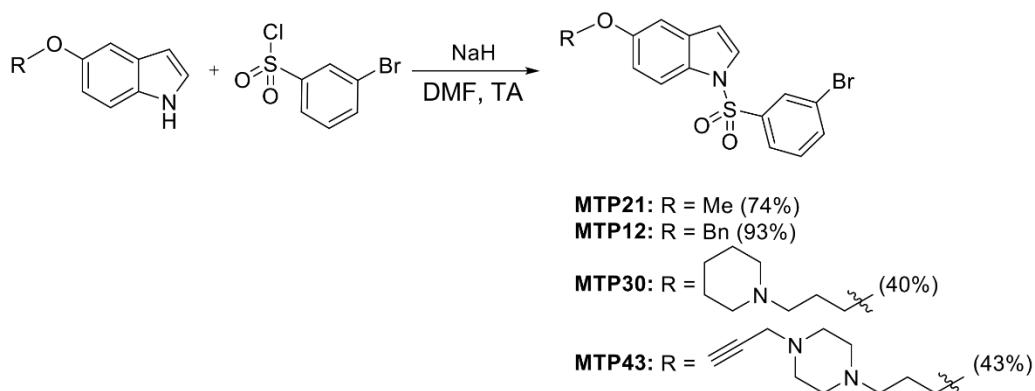
20 para CH₂N(CH₂C≡CH)CO y CH₂N(CH₂C≡CH)CO no se muestran y no se han localizado en el espectro de RMN] δ 172,6 (2 C, NCOCH₂, CH₂CONHOH), 155,8 (C5), 137,6 (2 C, C2, C1"), 134,3 (C4"), 131,3 (C7a), 130,4 (C3a), 129,6 (2C, C3', C5'), 125,8 (2C, C2', C6'), 114,8 (C7), 113,7 (C6), 109,8 (C3), 104,9 (C4), 66,6 (OCH₂CH₂CH₂N), 54,9 [CH₂(CH₂)₂(CH₂)₂]NCH₂], 53,9 [2 C, CH₂(CH₂)₂(CH₂)₂]NCH₂], 31,9 [NCOCH₂

25 CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CONHOH], 28,1 [2 C: NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CONHOH], 26,3 (OCH₂CH₂CH₂N), 25,3 [3C: 2 C, CH₂(CH₂)₂(CH₂)₂]NCH₂, 1C: NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CONHOH], 24,5 NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CONHOH, 24,2 [CH₂(CH₂)₂(CH₂)₂]NCH₂], 23,9 [NCOCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CONHOH]. HRMS. Calc. para ([C₃₄H₄₄N₄O₆S] + H)⁺: 637,3054. Observado: 637,3045.



Esquema 2. Síntesis de 1-((2-bromofenil)sulfonil)-5-metoxi-1*H*-indol (**APP1**).

- 1-((2-Bromofenil)sulfonil)-5-metoxi-1*H*-indol (**APP1**).** Siguiendo el **Método general A**, partiendo de 5-metoxi-1*H*-indol comercial (300 mg, 2,04 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando hexano/AcOEt (10:1) como eluyente, se obtuvo el compuesto **APP1** (538 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 75-7 °C; IR (cm⁻¹): ν 1377 (O=S=O), 1145 (C-O-C), 1030 (C-Br); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,68 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H, H7), 7,46 (td, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,39 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,86 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,61 (dd, J = 3,7, 0,7 Hz, 1H, H3), 3,82 (s, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 156,4, 138,2, 136,0 (CH_{Ar}), 134,6 (CH_{Ar}), 131,5, 131,2 (CH_{Ar}), 129,2, 128,8 (C2), 127,8 (CH_{Ar}), 120,6, 113,8 (C7), 113,5 (C6), 107,5 (C3), 103,8 (C4), 55,6 (OCH₃). HRMS (ESI): Calc. para C₁₅H₁₃BrNO₃S⁺ [M + H]⁺: 365,9794. Observado: 365,9804.



Esquema 3. Síntesis de los compuestos **MTP21**, **MTP12**, **MTP30** y **MYP43**.

- 20 1-((3-Bromofenil)sulfonil)-5-metoxi-1*H*-indol (**MTP21**).** Siguiendo el **Método general A**, partiendo de 5-metoxi-1*H*-indol comercial (500 mg, 3,40 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando hexano/AcOEt (10 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP21** (1,1 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f.

75-7 °C; IR (cm^{-1}) ν 1373 (O=S=O), 1226 (C-O-C), 1143 (C-Br); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dt, J = 9,0, 0,7 Hz, 1H, H7), 7,77 (ddd, J = 7,9, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,65 (ddd, J = 8,0, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H2), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,96 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,63 (dd, J = 3,6, 0,8 Hz, 1H, H3), 3,83 (s, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 156,7, 139,8, 136,8 (CH_{Ar}), 131,8, 130,7 (CH_{Ar}), 129,5 (CH_{Ar}), 129,4, 126,9 (C2), 125,2 (CH_{Ar}), 123,1, 114,3 (C7), 114,0 (C6), 110,0 (C3), 103,8 (C4), 55,6 (CH_2). HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrNO}_3\text{S}^+ [M + \text{H}]^+$: 365,9794. Observado: 365,9798.

10 **5-(Benciloxi)-1-((3-bromofenil)sulfonil)-1*H*-indol (MTP12).** Siguiendo el **Método general A**, partiendo de 5-(benciloxi)-1*H*-indol comercial (200 mg, 0,90 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando hexano/AcOEt (10 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP12** (360 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 105-7 °C; IR (cm^{-1}) ν 1354 (O=S=O), 1200 (C-O-C), 1180 (C-Br); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H, H7), 7,68 (ddd, J = 7,9, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,41 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,38-7,17 (m, 6H), 7,01-6,92 (m, 2H, H4 y H6), 6,53 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H, H3), 4,99 (s, 2H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 155,8, 139,8, 136,9, 136,8 (CH_{Ar}), 131,8, 130,7 (CH_{Ar}), 129,6, 129,5 (CH_{Ar}), 128,6 (2 CH_{Ar}), 128,0 (CH_{Ar}), 127,5 (2 CH_{Ar}), 126,9 (C2), 125,2 (CH_{Ar}), 123,1, 114,7 (C6), 114,4 (C7), 110,0 (C3), 105,2 (C4), 70,5 (CH_2). HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrNNaO}_3\text{S}^+ [M + \text{Na}]^+$: 463,9926. Observado: 463,9923.

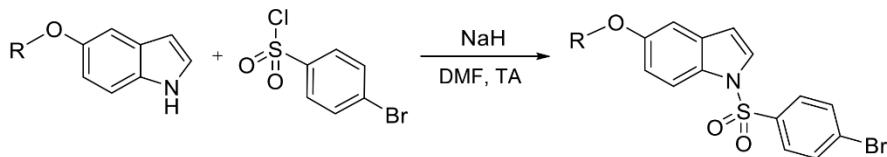
1-((3-Bromofenil)sulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol (MTP30). Siguiendo el **Método general A**, partiendo de 5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol (Nyantakyi, S. A. et al. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5733) (400 mg, 1,55 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (5 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP30** (300 mg, 40 %) en forma de un aceite de color pardo: IR (cm^{-1}) ν 1376 (O=S=O), 1265 (C-O-C), 1181 (C-Br); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,66 (dt, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96-6,80 (m, 2H), 6,52 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,59-2,38 (m, 6H), 2,06-1,89 (m, 2H), 1,57 (c, J = 5,7 Hz, 4H), 1,39 (d, J = 6,1 Hz, 2H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 155,9, 139,7, 136,7 (CH_{Ar}), 131,8, 130,6 (CH_{Ar}), 129,4 (CH_{Ar}), 129,3, 126,8 (C2), 125,1 (CH_{Ar}), 123,0, 114,4 (C7), 114,2 (C6), 110,0 (C3), 104,7 (C4), 66,6 (CH_2), 55,8 (CH_2), 54,4 (2 CH_2), 26,3 (CH_2), 25,3 (2 CH_2), 23,9 (CH_2). HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}^+$

[M + H]⁺: 477,0842. Observado: 477,0835.

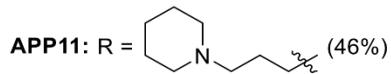
1-((3-Bromofenil)sulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol (MTP43).

Siguiendo el **Método general A**, partiendo de 5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol (**MTP39**) (400 mg, 1,34 mmol), después de la cromatografía

ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (5 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP43** (270 mg, 43 %) en forma de un aceite de color blanco: IR (cm⁻¹) ν 1372 (O=S=O), 1224 (C-O-C), 1180 (C-Br); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,75 (ddd, J = 8,0, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,64 (ddd, J = 8,0, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H2), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,94 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,61 (dd, J = 3,6, 0,8 Hz, 1H, H3), 4,03 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,33 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 2,64-2,57 (m, 10H), 2,27 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 2,02-1,99 (m, 2H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 155,9, 139,8, 136,8 (CH_{Ar}), 131,8, 130,7 (CH_{Ar}), 129,5 (CH_{Ar}), 129,4, 126,9 (C2), 125,2 (CH_{Ar}), 123,1, 114,4 (C7), 114,3 (C6), 110,0 (C3), 104,7 (C4), 78,6, 73,4 (CH), 66,5 (CH₂), 55,1 (2CH₂), 52,9 (2CH₂), 51,4 (CH₂), 46,7 (CH₂), 26,4 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para C₂₄H₂₇BrN₃O₃S⁺ [M + H]⁺: 516,0951. Observado: 516,0954. Anál. Calc. para C₂₄H₂₆BrN₃O₃S·H₂O: C, 53,93; H, 5,28; N, 7,86; S, 6,00. Observado: C, 53,83; H, 5,13; N, 7,82; S, 5,96.



SMD1: R = Me (78%)



20

Esquema 4. Síntesis de los compuestos **SMD1** y **APP11**.

1-((4-Bromofenil)sulfonil)-5-metoxi-1*H*-indol (SMD1). Siguiendo el **Método general**

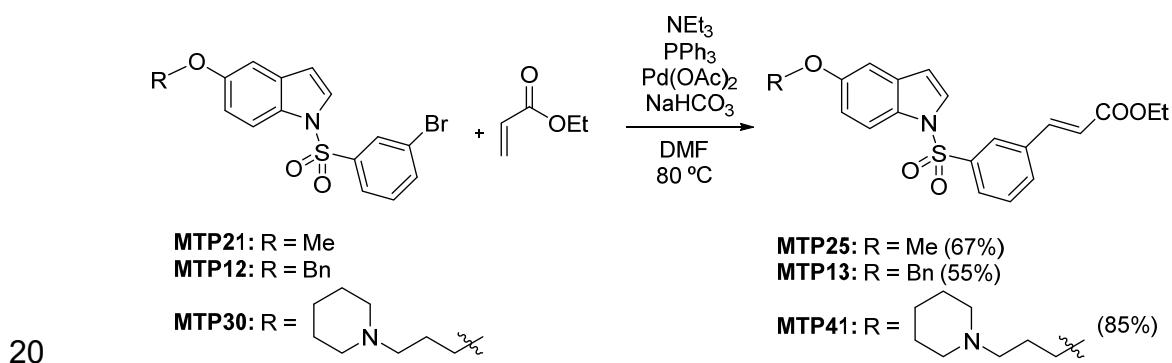
A, partiendo de 5-metoxi-1*H*-indol comercial (300 mg, 2,04 mmol), después de la

cromatografía ultrarrápida del residuo usando hexano/AcOEt (10:1) como eluyente, se obtuvo el compuesto **SMD1** (585 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 135-7 °C; IR (cm⁻¹): ν 1371 (O=S=O), 1150 (C-O-C), 1090 (C-Br); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (dt, J = 8,8, 0,7 Hz, 1H, H7), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,49 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 6,98 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,94 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H, H6),

6,62 (dd, $J = 3,7, 0,8$ Hz, 1H, H3), 3,82 (s, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 156,6, 137,0, 132,5 (2 CH_{Ar}), 131,9, 129,4, 129,0, 128,1 (2 CH_{Ar}), 126,9 (C2), 114,3 (C7), 113,9 (C6), 110,0 (C3), 103,8 (C4), 55,6 (OMe). HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrNNaO}_3\text{S}^+$ [$M + \text{Na}^+$]: 387,9613. Observado: 387,9619.

5

1-((4-Bromofenil)sulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol (APP11). Siguiendo el **Método general A**, partiendo de 5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol (Nyantakyi, S. A. et al. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5733) (830 mg, 3,22 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (2 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **APP11** (706 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 194-6 °C; IR (cm^{-1}): ν 1396 (O=S=O), 1185 (C-O-C), 1133 (C-Br); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (dd, $J = 8,9, 0,7$ Hz, 1H, H7), 7,69 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, H2), 6,98 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H4), 6,93 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H, H6), 6,60 (dt, $J = 3,7, 0,7$ Hz, 1H, H3), 4,01 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,51-2,35 (m, 6H), 2,12-1,79 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 4H), 1,47-1,44 (m, 2H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 156,1, 137,0, 132,5 (2 CH_{Ar}), 131,9, 129,4, 129,0, 128,1 (2 CH_{Ar}), 126,9 (C2), 114,4 (C6), 114,3 (C7), 110,0 (C3), 104,7 (C4), 67,0 (CH_2), 56,0 (CH_2), 54,7 (2 CH_2), 26,9 (CH_2), 26,0 (2 CH_2), 24,4 (CH_2). HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}^+$ [$M + \text{H}^+$]: 477,0842. Observado: 477,0847.



20

Esquema 5. Síntesis de los compuestos **MTP25**, **MTP13** y **MTP41**.

(E)-3-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilato de etilo (MTP25). Siguiendo el **Método general B**, partiendo de **MTP21** (550 mg, 1,50 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando hexano/AcOEt (10 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP25** (578 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 95-7 °C; IR (cm^{-1}): ν 1712 (C=O), 1371 (O=S=O), 1169 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz,

CDCl_3) δ 7,96 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H7), 7,82 (ddd, J = 7,9, 1,9, 1,1 Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,60 (d, J = 16,0 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7,52 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H2), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01-6,93 (m, 2H, H4 y H6), 6,62 (dd, J = 3,6, 0,8 Hz, 1H, H3), 6,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 166,1, 156,6, 141,9 ($\text{CH}=\text{CH}$), 139,1, 135,8, 132,6 (CH_{Ar}), 131,8, 129,8 (CH_{Ar}), 129,5, 127,7 (CH_{Ar}), 127,0 (C2), 125,8 (CH_{Ar}), 121,1 ($\text{CH}=\text{CH}$), 114,3 (C7), 113,9 (C6), 109,8 (C3), 103,8 (C4), 60,9 (CH_2), 55,6 (OCH_3), 14,2 (CH_3). HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NNaO}_5\text{S}^+$ $[M + \text{Na}]^+$: 408,0876. Observado: 408,0851.

10

(E)-3-(3-((5-(Benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilato de etilo (MTP13).

Siguiendo el **Método general B**, partiendo de **MTP12** (180 mg, 0,41 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando hexano/AcOEt (3 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP13** (103 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f.

15 102-4 °C; IR (cm^{-1}) ν 1643 (C=O), 1451 (O=S=O), 1114 (C-O-C); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H7), 7,83 (ddd, J = 7,9, 1,7, 1,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 16,0 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7,52 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,48-7,30 (m, 6H), 7,80-7,00 (m, 2H, H4 y H6), 6,61 (dd, J = 3,7, 0,6 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5,07 (s, 2H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 166,1, 155,8, 141,9 ($\text{CH}=\text{CH}$), 139,1, 136,9, 135,8, 132,6 (CH_{Ar}), 131,8, 129,9 (CH_{Ar}), 129,6, 128,6 (2 CH_{Ar}), 128,0 (CH_{Ar}), 127,7 (CH_{Ar}), 127,4 (2 CH_{Ar}), 127,0 (C2), 125,8 (CH_{Ar}), 121,1 ($\text{CH}=\text{CH}$), 114,6 (C7), 114,3 (C6), 109,8 (C3), 105,1 (C4), 70,5 (CH_2), 60,9 (CH_2), 14,3 (CH_3). HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NNaO}_5\text{S}^+$ $[M + \text{Na}]^+$: 484,1189. Observado: 484,1188.

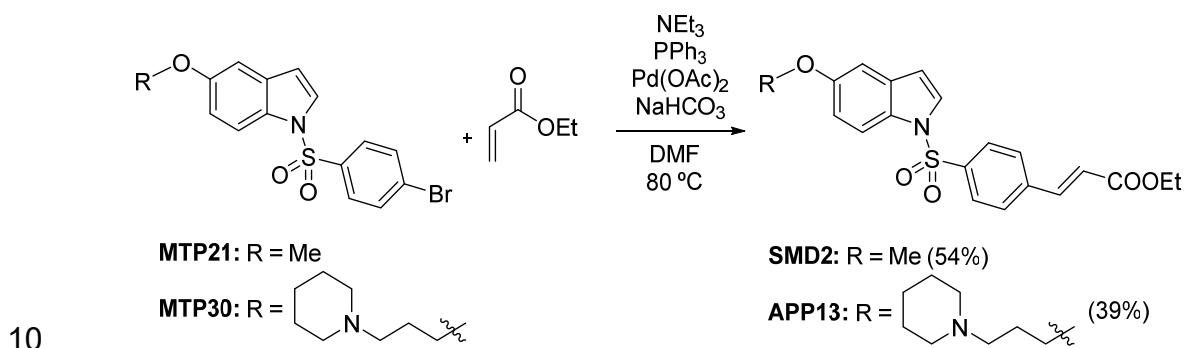
25

(E)-3-(3-((5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilato de etilo (MTP41).

Siguiendo el **Método general B**, partiendo de 1-((3-bromofenil)sulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol (**MTP30**) (667 mg, 1,40 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (2 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP41** (694 mg, 85 %) en forma de un sólido de color pardo: p.f.

95-7 °C; IR (cm^{-1}) ν 1714 (C=O), 1372 (O=S=O), 1155 (C-O-C); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (dt, J = 9,0, 0,9 Hz, 1H, H7), 7,81 (ddd, J = 7,9, 1,9, 1,1 Hz, 1H), 7,65 (ddt, J = 7,4, 1,5, 0,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 16,0 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7,52 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H, H4), 6,90 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H, H6), 6,61 (dd, J = 3,7, 0,9 Hz, 1H, H3), 6,43 (d, J = 16,0 Hz, 1H,

CH=CH), 4,28 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,09-3,00 (m, 6H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 4H), 1,78-1,60 (m, 2H), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 166,1, 155,6, 141,8 (CH=CH), 139,0, 135,8, 132,6 (CH_{Ar}), 131,8, 129,9 (CH_{Ar}), 129,6, 127,6 (CH_{Ar}), 127,0 (C2), 125,8 (CH_{Ar}), 121,1 (CH=CH), 114,3 (C7), 5 114,3 (C6), 109,8 (C3), 104,6 (C4), 66,2 (CH₂), 60,9 (CH₂), 55,7 (2CH₂), 54,1 (2CH₂), 25,5 (CH₂), 24,4 (CH₂), 23,3 (CH₂), 14,2 (CH₃); HRMS (ESI): Calc. para C₂₇H₃₃N₂O₅S⁺ [M + H]⁺: 497,2105. Observado: 497,2087. Anál. Calc. para C₂₇H₃₂N₂O₅S·3H₂O: C, 58,89; H, 6,96; N, 5,09; S, 5,82. Observado: C, 58,98; H, 7,17; N, 5,13; S, 5,87.



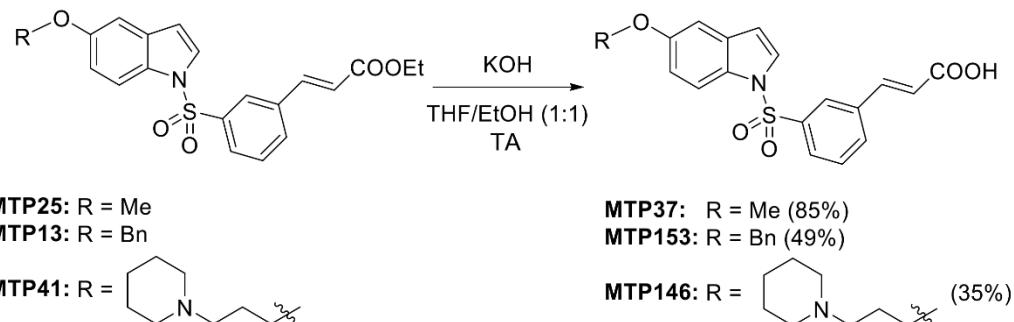
Esquema 6. Síntesis de los compuestos **SMD2** y **APP13**.

(E)-3-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenilacrilato de etilo (SMD2). Siguiendo el **Método general B**, partiendo de **MTP21** (580 mg, 1,58 mmol), después de la 15 cromatografía ultrarrápida del residuo usando hexano/AcOEt (10:1) como eluyente, se obtuvo el compuesto **SMD2** (330 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 115-7 °C; IR (cm⁻¹): ν 1717 (C=O), 1312 (O=S=O), 1107 (C-O-C); ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (dt, $J = 8,9, 0,8$ Hz, 1H, H7), 7,89-7,80 (m, 2H), 7,64-7,40 (m, 4H), 6,99-6,98 (m, 1H, H4), 6,94 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H, H6), 6,61 (dd, $J = 3,6, 0,8$ Hz, 1H, H3), 20 6,44 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, CH=CH), 4,26 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 166,0, 156,6, 141,8 (CH=CH), 139,6, 138,8, 131,8, 129,5, 128,5 (2CH_{Ar}), 127,2 (2CH_{Ar}), 127,0 (C2), 122,1 (CH=CH), 114,4 (C6), 113,9 (C4), 109,8 (C3), 103,7 (C7), 60,9 (CH₂), 55,6 (OCH₃), 14,2 (CH₃). HRMS (ESI): Calc. para C₂₀H₁₉NNaO₅S⁺ [M + Na]⁺: 408,0876. Observado: 408,0884.

25

(E)-3-((5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenilacrilato de etilo (APP13). Siguiendo el **Método general B**, partiendo de **MTP21** (1 g, 2,25 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/MeOH (2 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **APP13** (439 mg, 39 %) en forma de un aceite de color

pardo: IR (cm^{-1}): ν 1713 (C=O), 1371 (O=S=O), 1154 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 16,0 Hz, 1H, CH=CH), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 6,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,92 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,60 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H, H3), 6,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H, CH=CH), 4,26 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,67-2,46 (m, 6H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,69 (c, J = 5,8 Hz, 4H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 166,0, 155,8, 141,8 (CH=CH), 139,6, 138,8, 131,8, 129,5, 128,4 (2 CH_{Ar}), 127,2 (2 CH_{Ar}), 127,0 (C2), 122,1 (CH=CH), 114,3 (C6), 114,3 (C4), 109,8 (C3), 104,6 (C7), 66,6 (CH_2), 60,9 (CH_2), 55,9 (CH_2), 54,3 (2 CH_2), 26,2 (CH_2), 25,5 (2 CH_2), 23,9 (CH_2), 14,2 (CH_3). HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^+$ [$M + \text{H}]^+$: 497,2105. Observado: 497,2111.



Esquema 7. Síntesis de los compuestos **MTP37**, **MTP153** y **MTP146**.

15

Ácido (E)-3-(3-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrílico (MTP37). Siguiendo el **Método general C**, partiendo de **MTP25** (100 mg, 0,26 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (5 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP37** (75 mg, 85 %) en forma de un sólido de color pardo: p.f. 167-9 °C; IR (cm^{-1}) ν 3054 (COO-H), 1692 (C=O), 1422 (O=S=O), 1265 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,81 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,64-7,57 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H3), 6,66 (d, J = 16,1 Hz, 1H, CH=CH), 3,74 (s, 3H) (la señal para COOH no pudo asignarse); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 167,2, 156,2, 141,5 (CH=CH), 137,8, 136,0, 133,5 (CH_{Ar}), 131,7, 130,4 (CH_{Ar}), 128,7, 127,9 (C2), 127,7 (CH_{Ar}), 126,2 (CH_{Ar}), 122,3 (CH=CH), 114,1 (C7), 113,7 (C6), 110,1 (C3), 104,1 (C4), 55,4 (OCH_3). HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NNaO}_5\text{S}^+$ [$M + \text{Na}]^+$: 380,0563. Observado: 380,0561.

Ácido (E)-3-((5-(benciloxi)-1H-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrílico (MTP153).

Siguiendo el **Método general C**, partiendo de **MTP13** (1,1 g, 2,38 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (5 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP153** (503 mg, 49 %) en forma de un sólido de color pardo: p.f.

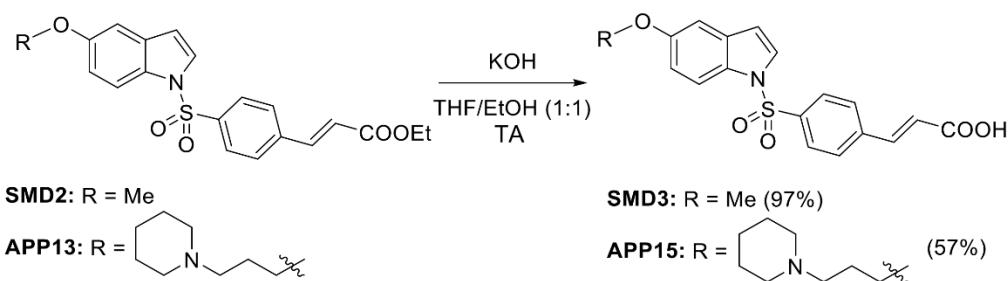
5 166-8 °C; IR (cm^{-1}) ν 2976 (COO-H), 1694 (C=O), 1369 (O=S=O), 1155 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (dt, J = 8,8, 1,0 Hz, 1H, H7), 7,87 (ddd, J = 8,0, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,53 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,07-7,02 (m, 2H, H4 y H6), 6,62 (dd, J = 3,7, 1,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 16,0 Hz, 1H, CH=CH), 5,07 (s, 2H) (la señal para COOH no pudo asignarse); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 170,6, 155,8, 144,3 (CH=CH), 139,2, 136,9, 135,4 (CH_{Ar}), 132,8 (CH_{Ar}), 131,8 (CH_{Ar}), 130,0 (CH_{Ar}), 129,6, 128,6 (2 CH_{Ar}), 128,2, 128,0 (CH_{Ar}), 127,5 (2 CH_{Ar}), 127,0, 126,1 (C2), 120,0 (CH=CH), 114,7 (C6), 114,4 (C7), 109,9 (C3), 105,2 (C4), 70,5 (CH_2). HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NNaO}_5\text{S}^+ [M + \text{Na}]^+$: 456,0876. Observado: 456,0881.

15

Ácido (E)-3-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1H-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrílico (MTP146).

Siguiendo el **Método general C**, partiendo de **MTP41** (450 mg, 0,91 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/ NH_4OH (80:18:2) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP146** (150 mg, 35 %) en forma de

20 un sólido de color blanco: p.f. 168-70 °C; IR (cm^{-1}) ν 2929 (COO-H), 1641 (C=O), 1366 (O=S=O), 1141 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,80 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,65-7,50 (m, 2H), 7,10 (t, J = 2,1 Hz, 1H, H4), 6,93 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H, H6), 6,76 (dd, J = 3,7, 1,5 Hz, 1H, H3), 6,65 (d, J = 16,1 Hz, 1H, CH=CH), 3,98 (td, J = 6,2, 1,7 Hz, 2H), 2,62-2,57 (m, 6H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,62-1,45 (m, 4H), 1,48-1,32 (m, 2H) (la señal para COOH no pudo asignarse); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 171,7, 155,3, 138,6, 137,8 (CH=CH), 137,3, 132,3 (CH_{Ar}), 131,8, 129,8, 129,6 (CH_{Ar}), 127,2 (C2), 126,5 (CH=CH), 125,3 (CH_{Ar}), 114,4 (C7), 113,8 (C6), 109,6 (C3), 105,2 (C4), 65,8 (CH_2), 54,8 (CH_2), 53,0 (2 CH_2), 24,1 (CH_2), 23,0 (2 CH_2), 22,5 (CH_2). HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^+ [M + \text{H}]^+$: 469,1792. Observado: 469,1792.

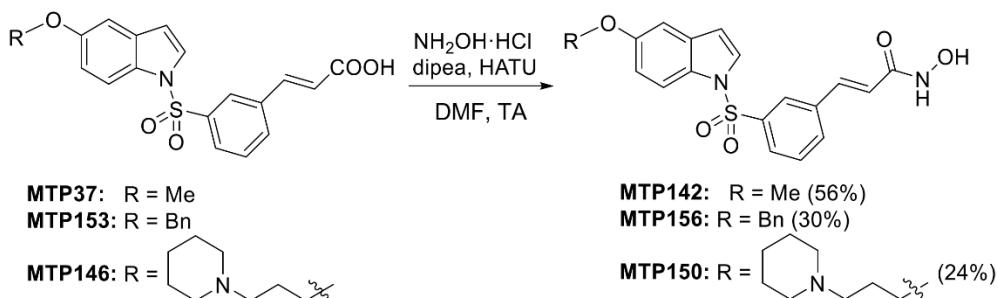


Esquema 8. Síntesis de los compuestos **SMD3** y **APP15**.

Ácido (*E*)-3-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrílico (SMD3). Siguiendo el 5 **Método general C**, partiendo de **SMD2** (255 mg, 0,66 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (5 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **SMD3** (230 mg, 97 %) en forma de un sólido de color pardo: p.f. 226-8 °C; IR (cm⁻¹): ν 2971 (COO-H), 1694 (C=O), 1372 (O=S=O), 1150 (C-O-C); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,62 (s, 1H, COOH), 7,97-7,79 (m, 5H), 7,77 (d, J = 10 3,7 Hz, 1H, H2), 7,63-7,50 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H, H4), 6,94 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H, H6), 6,78 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H3), 6,63 (d, J = 16,1 Hz, 1H, CH=CH), 3,74 (s, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 167,0 (COOH), 156,2, 141,4 (CH=CH), 140,0, 137,4, 131,7, 129,2 (2CH_{Ar}), 128,7, 127,8 (C2), 127,1 (2CH_{Ar}), 123,3 (CH=CH), 114,0 (C7), 113,7 (C6), 110,1 (C3), 104,0 (C4), 55,4 (OCH₃). HRMS (ESI): Calc. para 15 C₁₈H₁₅NNaO₅S⁺ [M + Na]⁺: 380,0563. Observado: 380,0574.

Ácido (*E*)-3-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrílico (APP15). Siguiendo el **Método general C**, partiendo de **APP13** (1 g, 2,01 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH 20 (98:1,8:0,2) como eluyente, se obtuvo el compuesto **APP15** (533 mg, 57 %) en forma de un sólido de color pardo: p.f. 73-5 °C; IR (cm⁻¹): ν 3381 (COO-H), 1638 (C=O), 1364 (O=S=O), 1141 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,76 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,54 (d, J = 16,1 Hz, 1H, CH=CH), 7,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,94 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 25 6,76 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H3), 6,63 (d, J = 16,1 Hz, 1H, CH=CH), 3,99 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,66-2,53 (m, 6H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,57-1,53 (m, 4H), 1,43-1,40 (m, 2H) (la señal para COOH no pudo asignarse); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 167,6 (COOH), 155,9, 141,5 (CH=CH), 140,6, 137,8, 132,2, 129,6 (2CH_{Ar}), 129,2, 128,2 (C2), 127,5 (2CH_{Ar}), 124,3 (CH=CH), 114,6 (C6), 114,5 (C7), 110,6 (C3), 105,3 (C4), 66,5 (CH₂), 55,0 (CH₂),

53,9 (2CH₂), 25,8 (CH₂), 25,0 (2CH₂), 23,7 (CH₂). HRMS (ESI): Calc. para C₂₅H₂₉N₂O₅S⁺ [M + H]⁺: 469,1792. Observado: 469,1797.



5 **Esquema 9.** Síntesis de los compuestos **MTP142**, **MTP156** y **MTP150**.

(E)-N-Hidroxi-3-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida (MTP142).

Siguiendo el **Método general D**, partiendo de **MTP37** (170 mg, 0,48 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (95:4,5:0,5)

10 como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP142** (100 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 95-7 °C; IR (cm⁻¹) ν 3403 (O-H), 2953 (N-H), 1611 (C=O), 1245 (O=S=O), 1171 (C-O-C); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,82 (s, 1H, NH u OH), 9,14 (s, 1H, NH u OH), 8,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,92-7,81 (m, 3H), 7,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,59 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 15,9 Hz, 1H, CH=CH), 7,11 (d, J = 2,6 Hz, 1H, H4), 6,95 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H, H6), 6,78 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H3), 6,55 (d, J = 15,9 Hz, 1H, CH=CH), 3,74 (s, 3H); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 162,0, 156,2, 137,7, 136,5, 136,1 (CH=CH), 132,8 (CH_{Ar}), 131,7, 130,5 (CH_{Ar}), 128,7, 127,7 (C2), 126,9 (CH_{Ar}), 125,3 (CH_{Ar}), 122,0 (CH=CH), 114,0 (C7), 113,7 (C6), 110,0 (C3), 104,0 (C4), 55,4 (OCH₃). HRMS (ESI): Calc. para C₁₈H₁₆N₂NaO₅S⁺ [M + Na]⁺: 395,0672. Observado: 395,0676.

(E)-3-((5-(Benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)-N-hidroxiacrilamida (MTP156).

Siguiendo el **Método general D**, partiendo de **MTP153** (180 mg, 0,42 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (96:3,6:0,4)

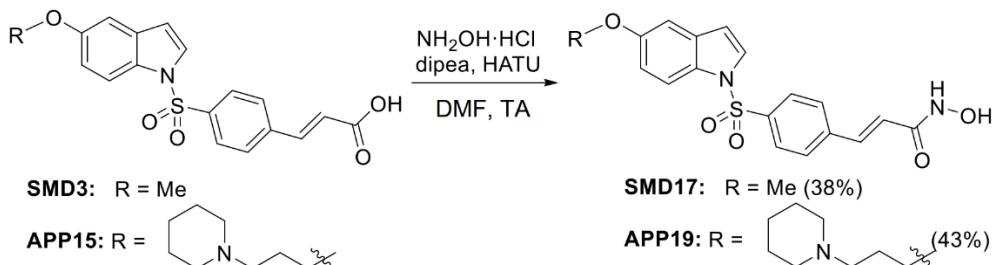
25 como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP156** (54 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 75-7 °C; IR (cm⁻¹) ν 3142 (O-H), 2919 (N-H), 1614 (C=O), 1369 (O=S=O), 1139 (C-O-C); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,14 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 7,8, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,78 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 15,9 Hz, 1H, CH=CH), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H),

7,35-7,28 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H4), 7,03 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H, H6), 6,77 (dd, $J = 3,7, 0,9$ Hz, 1H, H3), 6,56 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, CH=CH), 5,08 (s, 2H) (la señal para CONHOH no pudo asignarse); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 161,9, 155,2, 137,7, 137,1, 136,5, 136,0 (CH=CH), 132,8 (CH_{Ar}), 131,6, 130,5 (CH_{Ar}), 128,8, 128,4 (2CH_{Ar}), 127,8 (C2), 127,8, 127,7 (2CH_{Ar}), 126,9 (CH_{Ar}), 125,3 (CH_{Ar}), 122,1 (CH=CH), 114,3 (C6), 114,0 (C7), 110,0 (C3), 105,2 (C4), 69,6 (CH₂). HRMS (ESI): Calc. para C₂₄H₂₁N₂O₅S⁺ [M + H]⁺: 449,1166. Observado: 449,1167.

(E)-N-Hidroxi-3-(3-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1H-indol-1-

10 **il)sulfonil)fenil)acrilamida (MTP150).** Siguiendo el **Método general D**, partiendo de **MTP146** (287 mg, 0,61 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (90:9:1) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP150** (70 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 108-10 °C; IR (cm⁻¹): v 3145 (O-H), 2931 (N-H), 1611 (C=O), 1369 (O=S=O), 1141 (C-O-C); ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H), 7,89-7,81 (m, 3H), 7,76 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, H2), 7,59 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, CH=CH), 7,10 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H4), 6,94 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H, H6), 6,76 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, H3), 6,55 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, CH=CH), 3,97 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,47-2,29 (m, 6H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,51-1,47 (m, 4H), 1,38-1,36 (m, 2H) (la señal para CONHOH no pudo asignarse); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 161,9, 155,5, 137,7, 136,5, 136,0 (CH=CH), 132,8 (CH_{Ar}), 131,7, 130,5 (CH_{Ar}), 128,6, 127,7 (C2), 126,9 (CH_{Ar}), 125,3 (CH_{Ar}), 122,1 (CH=CH), 114,2 (C6), 114,0 (C7), 110,1 (C3), 104,8 (C4), 66,2 (CH₂), 55,0 (CH₂), 53,9 (2CH₂), 26,1 (CH₂), 25,4 (2CH₂), 23,9 (CH₂). HRMS (ESI): Calc. para C₂₅H₃₀N₃O₅S⁺ [M + H]⁺: 484,1901. Observado: 484,1902.

25



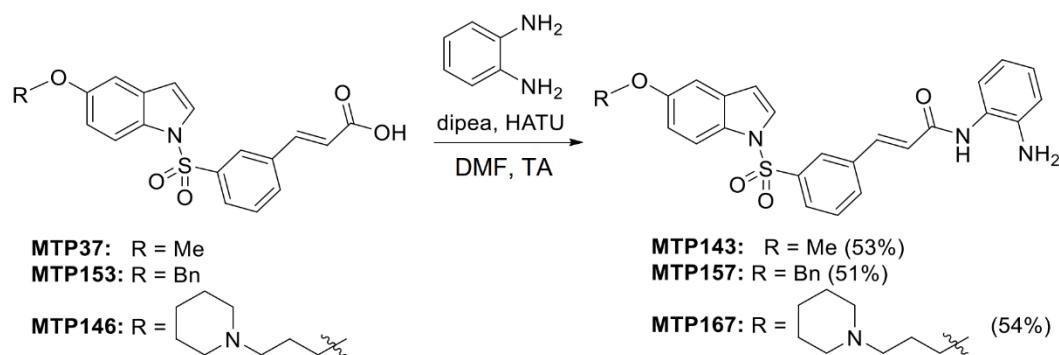
Esquema 10. Síntesis de los compuestos **SMD17** y **APP19**.

(E)-N-Hidroxi-3-(4-((5-metoxi-1H-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida (SMD17).

30 Siguiendo el **Método general D**, partiendo de **SMD3** (250 mg, 0,70 mmol), después de

la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (98:1,8:0,2) como eluyente, se obtuvo el compuesto **SMD17** (100 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 135-7 °C; IR (cm⁻¹): ν 3123 (O-H), 2989 (N-H), 1614 (C=O), 1376 (O=S=O), 1141 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,75 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H2), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 15,9 Hz, 1H, CH=CH), 7,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,94 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H, H6), 6,78 (dd, J = 3,6, 0,8 Hz, 1H, H3), 6,53 (d, J = 15,9 Hz, 1H, CH=CH), 3,74 (s, 3H) (la señal para CONHOH no pudo asignarse); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161,8, 156,2, 140,7 (CH=CH), 136,8, 136,0, 131,7, 128,7, 128,5 (2CH_{Ar}), 127,7 (C2), 127,3 (2CH_{Ar}), 123,2 (CH=CH), 114,0 (C7), 113,7 (C6), 110,1 (C3), 104,0 (C4), 55,0 (OCH₃). HRMS (ESI): Calc. para C₁₈H₁₆N₂NaO₅S⁺ [M + Na]⁺: 395,0672. Observado: 395,0678.

(E)-N-Hidroxi-3-(4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida (APP19). Siguiendo el **Método general D**, partiendo de APP13 (200 mg, 0,43 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (98:1,8:0,2) como eluyente, se obtuvo el compuesto APP19 (89 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 95-7 °C; IR (cm⁻¹): ν 3175 (O-H), 2925 (N-H), 1613 (C=O), 1369 (O=S=O), 1143 (C-O-C); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,75-7,71 (m, 3H), 7,43 (d, J = 15,8 Hz, 1H, CH=CH), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H, H4), 6,93 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,76 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H3), 6,53 (d, J = 15,8 Hz, 1H, CH=CH), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,37-2,34 (m, 6H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 4H), 1,38-1,36 (m, 2H) (la señal para CONHOH no pudo asignarse); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 162,2, 156,1, 141,2, 137,3 (CH=CH), 136,5, 132,2, 129,2, 129,0 (2CH_{Ar}), 128,2 (C2), 127,8 (2CH_{Ar}), 123,7 (CH=CH), 114,7 (C6), 114,5 (C7), 110,6 (C3), 105,3 (C4), 66,8 (CH₂), 55,6 (CH₂), 54,5 (2CH₂), 26,7 (CH₂), 26,0 (2CH₂), 24,5 (CH₂). HRMS (ESI): Calc. para C₂₅H₃₀N₃O₅S⁺ [M + H]⁺: 484,1901. Observado: 484,1900.



Esquema 11. Síntesis de los compuestos **MTP143**, **MTP157** y **MTP167**.

(E)-N-(2-Aminofenil)-3-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenilacrilamida

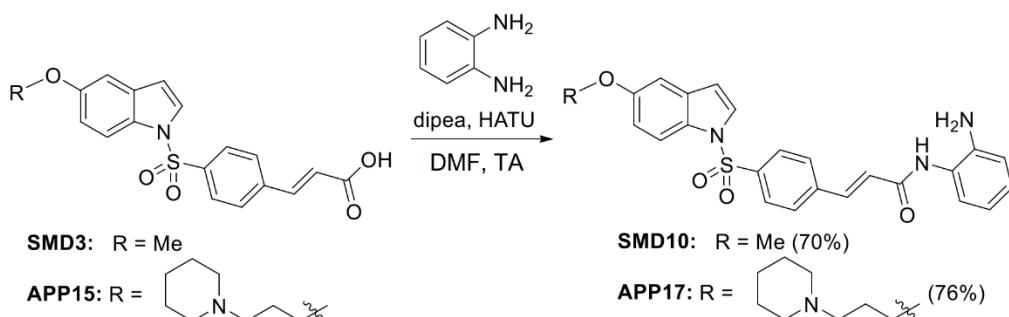
5 **(MTP143).** Siguiendo el **Método general D**, partiendo de **MTP37** (150 mg, 0,42 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (97:2,7:0,3) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP143** (100 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 164-6 °C; IR (cm⁻¹): ν 3227 (N-H), 1660 (C=O), 1361 (O=S=O), 1140 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,44 (s, 1H, CONH), 8,21 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,78 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 15,8 Hz, 1H, CH=CH), 7,34 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 7,00 (d, J = 15,8 Hz, 1H, CH=CH), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 3,7, 0,7 Hz, 1H, H3), 6,75 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,58 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H, CONHC₆H₄NH₂), 3,74 (s, 3H, OCH₃); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 162,9, 156,2, 141,6, 137,8, 137,2 (CH=CH), 136,6, 133,1 (CH_{Ar}), 131,7, 130,6 (CH_{Ar}), 128,7, 127,7 (C2), 127,0 (CH_{Ar}), 126,0 (CH_{Ar}), 125,2 (CH=CH), 124,7 (CH_{Ar}), 123,2, 116,3 (CH_{Ar}), 116,0 (CH_{Ar}), 114,0 (C7), 113,8 (C6), 110,1 (C3), 104,1 (C4), 55,4 (OCH₃). HRMS (ESI): Calc. para C₂₄H₂₂N₃O₄S⁺ [M + H]⁺: 448,1326. Observado: 448,1323.

20 **(E)-N-(2-Aminofenil)-3-((5-(benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenilacrilamida**

20 **(MTP157).** Siguiendo el **Método general D**, partiendo de **MTP153** (100 mg, 0,28 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (98:1,8:0,2) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP157** (74 mg, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 148-50 °C; IR (cm⁻¹): ν 3216 (N-H), 1613 (C=O), 1356 (O=S=O), 1153 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H, CONH), 8,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,78 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,64 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 15,9 Hz, 1H, CH=CH), 7,47-7,28 (m, 6H), 7,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 7,05 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 7,00 (d, J = 15,9 Hz, 1H,

CH=CH), 6,93 (td, $J = 7,7, 7,3, 1,5$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 3,7, 0,7$ Hz, 1H, H3), 6,75 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 6,58 (td, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,96 (s, 2H, CONHC₆H₄NH₂); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 162,9, 155,3, 141,6, 137,8, 137,2 (CH=CH), 137,1, 136,6, 133,1 (CH_{Ar}), 131,6, 130,6 (CH_{Ar}), 128,8, 128,4 (2CH_{Ar}), 127,8 5 (C2), 127,7 (CH_{Ar}), 127,7 (2CH_{Ar}), 127,0 (CH_{Ar}), 126,0 (CH_{Ar}), 125,3 (CH=CH), 125,2 (CH_{Ar}), 124,7 (CH_{Ar}), 123,2, 116,3 (CH_{Ar}), 116,0 (CH_{Ar}), 114,4 (C6), 114,0 (C7), 110,0 (C3), 105,3 (C4), 69,6 (CH₂). HRMS (ESI): Calc. para C₃₀H₂₆N₃O₄S⁺ [M + H]⁺: 524,1639. Observado: 524,1638.

10 (*E*)-*N*-(2-Aminofenil)-3-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-
il)sulfonil)fenil)acrilamida (**MTP167**). Siguiendo el **Método general D**, partiendo de
MTP146 (166 mg, 0,35 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo
usando DCM/metanol/NH₄OH (97:2,7:0,3) como eluyente, se obtuvo el compuesto
MTP167 (107 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 89-91 °C; IR (cm⁻¹): ν 2936 (N-H), 1620 (C=O), 1371 (O=S=O), 1153 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-
d₆) δ 9,44 (s, 1H, CONH), 8,20 (s, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H7),
7,77 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, H2), 7,68-7,52 (m, 3H), 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz 1H), 7,11-7,10 (m,
1H, H4), 7,00 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, CH=CH), 6,96-6,89 (m, 2H), 6,80-6,74 (m, 2H), 6,58
(t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H, CONHC₆H₄NH₂), 3,98 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,30-3,20 (m,
6H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 4H), 1,43-1,34 (m, 2H); ¹³C RMN (101 MHz,
DMSO-d₆) δ 162,9, 155,5, 141,6, 137,8, 137,2 (CH=CH), 136,6, 133,1 (CH_{Ar}), 131,7,
130,6 (CH_{Ar}), 128,7, 127,7 (C2), 127,0 (CH_{Ar}), 126,0 (CH_{Ar}), 125,3 (CH_{Ar}), 125,2
(CH=CH), 124,7 (CH_{Ar}), 123,2, 116,3 (CH_{Ar}), 116,0 (CH_{Ar}), 114,2 (C6), 114,0 (C7), 110,1
(C3), 104,8 (C4), 66,1 (CH₂), 54,8 (CH₂), 53,7 (2CH₂), 25,7 (CH₂), 25,0 (2CH₂), 23,6
20 (CH₂). HRMS (ESI): Calc. para C₃₁H₃₅N₄O₄S⁺ [M + H]⁺: 559,2374. Observado: 559,2372.
25



Esquema 12. Síntesis de los compuestos **SMD10** y **APP17**.

(*E*)-*N*-(2-Aminofenil)-3-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida

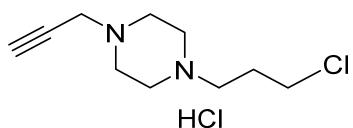
(SMD10). Siguiendo el **Método general D**, partiendo de **SMD3** (190 mg, 0,53 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (2 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **SMD10** (167 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 94-6 °C; IR (cm⁻¹): ν 3257 (N-H), 1619 (C=O), 1371 (O=S=O), 1173 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 1H, CONH), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,84

5 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,53 (d, J = 15,8 Hz, 1H, CH=CH), 7,32 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 7,01-6,88 (m, 3H), 6,79 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H3), 6,74 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 6,56 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H, CONHC₆H₄NH₂), 3,75 (s, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 162,8, 156,2, 141,6, 140,7, 137,2 10 (CH=CH), 136,9, 131,7, 128,7, 128,6 (2CH_{Ar}), 127,7 (C2), 127,4 (2CH_{Ar}), 126,4 (CH_{Ar}), 126,0 (CH=CH), 124,8 (CH_{Ar}), 123,2, 116,3 (CH_{Ar}), 116,0 (CH_{Ar}), 114,0 (C7), 113,7 (C6), 110,0 (C3), 104,0 (C4), 55,4 (OCH₃). HRMS (ESI): Calc. para C₂₄H₂₂N₃O₄S⁺ [M + H]⁺: 448,1326. Observado: 448,1334.

15 **(E)-N-(2-Aminofenil)-3-(4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-**

il)sulfonil)fenil)acrilamida (APP17). Siguiendo el **Método general D**, partiendo de **APP15** (200 mg, 0,43 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (2 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **APP17** (181 mg, 76 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 100-2 °C; IR (cm⁻¹): ν 2931 (N-H),

20 1619 (C=O), 1455 (O=S=O), 1152 (C-O-C); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,50 (s, 1H, CONH), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,78-7,76 (m, 3H), 7,53 (d, J = 15,8 Hz, 1H, CH=CH), 7,32 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,99 (d, J = 15,8 Hz, 1H, CH=CH), 6,95-6,87 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H, H3), 6,74 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,56 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H, CONHC₆H₄NH₂), 25 3,99 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,36-2,35 (m, 6H), 1,90-1,89 (m, 2H), 1,54-1,50 (m, 4H), 1,38-1,34 (m, 2H); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 163,2, 155,9, 142,1, 141,2, 137,6 (CH=CH), 137,4, 132,1, 129,2 (C2), 129,0 (2CH_{Ar}), 128,2, 127,8 (2CH_{Ar}), 126,8 (CH=CH), 126,5 (CH_{Ar}), 125,2 (CH_{Ar}), 123,6, 116,7 (CH_{Ar}), 116,5 (CH_{Ar}), 114,6 (C7), 114,5 (C6), 110,5 (C3), 105,3 (C4), 66,5 (CH₂), 55,2 (CH₂), 54,1 (2CH₂), 26,1 (CH₂), 25,3 30 (2CH₂), 23,9 (CH₂). HRMS (ESI): Calc. para C₃₁H₃₅N₄O₄S⁺ [M + H]⁺: 559,2374. Observado: 559,2381.



Clorhidrato de 1-(3-cloropropil)-4-(prop-2-in-1-il)piperazina (MTP36). A una solución de piperazina (3 g, 34,88 mmol, 2,0 equiv.) en DCM anhídrico (26 ml), enfriado a 0 °C, se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4 g, 17,44 mmol, 1,0 equiv.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (ta) durante una noche. Una vez completada la reacción

5 (análisis por TLC), el disolvente se evaporó al vacío y al residuo se le añadió agua (10 ml). La solución se filtró y se lavó con agua destilada (20 ml) que se añadió, y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico y se evaporaron (Roy, D.; Panda, G. Base-Mediated 1,6-Aza-Michael addition of heterocyclic
10 amines and amides to para-quinone methides leading to meclizine-, hydroxyzine- and cetirizine-like architectures. *Synthesis* **2019**, *51*, 4434-4442).

A una solución de piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 10,75 mmol, 1,0 equiv.) en DCM anhídrico (38 ml), enfriado a 0 °C, se le añadieron trietilamina (3 ml, 20,97 mmol,

15 2,6 equiv.) y 1-bromo-3-cloropropano (2 ml, 20,97 mmol, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche. Una vez completada la reacción (análisis por TLC), al residuo se le añadió una solución de salmuera y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhídrico y se concentró al vacío (Shi-Jun, Z.; Hua-Zhou, Y.; Yan, W.; Ni, Q.; Tao, L.; Bo, Y.; Xiao-Wu,
20 D.; Yong-Zhou, Hu. Design, synthesis and biological evaluation of novel podophyllotoxin derivatives bearing 4β-disulfide/trisulfide bond as cytotoxic agents, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 103172-103183).

Una mezcla de 4-(3-cloropropil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 7,63 mmol,

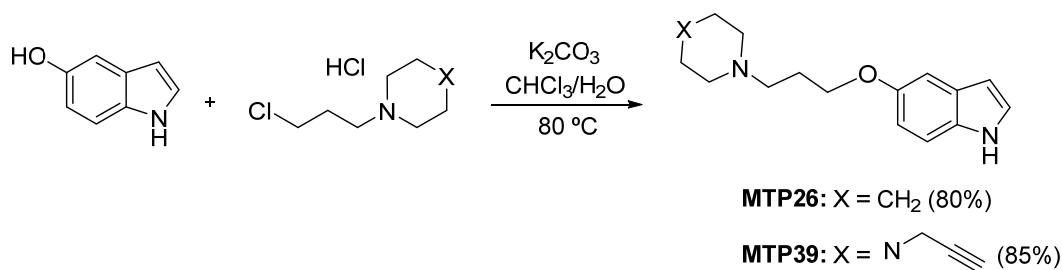
25 1,0 equiv.) y ácido clorhídrico en etanol (36 ml, 28,70 mmol, 4 equiv.) se disolvió en etanol (4 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 16 h. Una vez completada la reacción (análisis por TLC), la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhídrico y se evaporaron.

30

Una mezcla de clorhidrato de 1-(3-cloropropil)piperazina (2 g, 8,49 mmol, 1,0 equiv.), trietilamina (3 ml, 20,40 mmol, 3,0 equiv.) y bromuro de propargilo (1 ml, 7,47 mmol, 1,1 equiv) se disolvió en DCM (1 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez completada la reacción (análisis por TLC),
35 se añadió agua destilada (20 ml) y se extrajo con cloroformo (3 x 20 ml). Los extractos

orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando DCM/metanol (98:2) como eluyente, para dar el compuesto **MTP36** (1 g, 74 %) en forma de un sólido de color blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ

- 5 3,60 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 2,69-4,43 (m, 10H), 2,25 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,00-1,91 (m, 2H).



Esquema 13. Síntesis de los compuestos **MTP26** y **MTP39**.

10

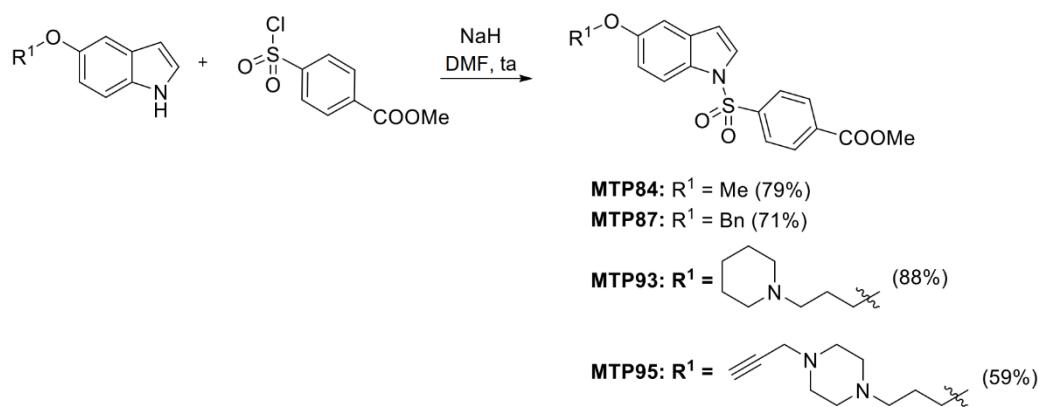
5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol (MTP26**).** (Nyantakyi, S. A.; Li, M.; Gopal, P.; Zimmerman, M.; Dartois, V.; Gengenbacher, M.; Dick, T.; Go, M.-L. Indolyl azaspiroketal mannich bases are potent antimycobacterial agents with selective membrane permeabilizing effects and *in vivo* activity. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5733-5750).

- 15 Siguiendo el **Procedimiento general E**, partiendo de 1*H*-indol-5-ol comercial (1 g, 7,51 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (5 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP26** (1550 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H, NH), 7,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H7), 7,18 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H, H2), 7,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, H4), 6,86 (dd, $J = 8,8$, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,47 (s, 1H, H3), 4,05 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,58-2,44 (m, 6H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 4H), 2,50-1,42 (m, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 153,5, 131,0, 128,3, 124,8 (C2), 112,9 (C6), 111,6 (C7), 103,6 (C3), 102,3 (C4), 67,4 (CH₂), 56,2 (CH₂), 54,6 (2CH₂), 27,0 (CH₂), 26,0 (2CH₂), 24,4 (CH₂).
- 20

- 25 **5-(3-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol (**MTP39**).** Siguiendo el **Procedimiento general E**, partiendo de 5-hidroxi-1*H*-indol comercial (310 mg, 2,33 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (5 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP39** (590 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 144-6 °C; IR (cm⁻¹) v 1265 (C-O-C); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (s, 1H, NH), 7,27 (s, 1H), 7,17 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H),

- 30

6,82 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,48-6,42 (m, 1H), 4,04 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,29 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 2,64-2,57 (m, 10H), 2,23 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,16-1,81 (m, 2H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 153,5, 131,0, 128,3, 124,8 (C2), 112,9 (C7), 111,6 (C6), 103,6 (C3), 102,4 (C4), 78,8, 73,2 (CH), 67,0 (CH₂), 55,3 (2CH₂), 53,0 (2CH₂), 51,7 (CH₂), 46,8 5 (CH₂), 26,8 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}^+$ [M + H]⁺: 298,1914. Observado: 298,1924. Anál. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$: C, 70,56; H, 7,90; N, 13,71. Observado: C, 70,72; H, 7,65; N, 13,58.



10 **Esquema 14.** Síntesis de los compuestos **MTP84**, **MTP87**, **MTP93** y **MTP95**.

- 4-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (**MTP84**).** Siguiendo el **Procedimiento general A**, partiendo de 5-metoxi-1*H*-indol comercial (400 mg, 2,72 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando hexano/AcOEt (12:1) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP84** (740 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 106-8 °C; IR (cm⁻¹) ν 1613 (C=O), 1375 (O=S=O), 1180 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,91-7,87 (m, 3H), 7,51 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, H2), 6,97 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H4), 6,94 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H, H6), 6,62 (dd, $J = 3,7, 0,8$ Hz, 1H, H3), 3,91 (s, 3H), 3,81 (s, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 165,2, 156,7, 141,7, 134,7, 131,9, 130,3 (2CH_{Ar}), 129,5, 127,0 (C2), 126,7 (2CH_{Ar}), 114,4 (C7), 114,0 (C6), 110,1 (C3), 103,9 (C4), 55,6 (CH₃), 52,7 (CH₃); Anál. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$: C, 59,12; H, 4,38; N, 4,06; S, 9,28. Observado: C, 59,44; H, 4,58; N, 4,13; S, 9,00.
- 25 **4-((5-(Benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (**MTP87**).** Siguiendo el **Procedimiento general A**, partiendo de 5-(benciloxi)-1*H*-indol comercial (400 mg, 1,79 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando hexano/AcOEt

(12:1) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP87** (535 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 113-5 °C; IR (cm^{-1}) ν 1731 (C=O), 1359 (O=S=O), 1162 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,92-7,88 (m, 3H), 7,51 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,45-7,33 (m, 5H), 7,05-7,01 (m, 2H, H4 y H6), 6,61 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H, H3), 5,07 (s, 2H), 3,91 (s, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 165,2, 155,9, 141,7, 136,9, 134,7, 131,8, 130,4 (2 CH_{Ar}), 129,6, 128,6 (2 CH_{Ar}), 128,0 (CH_{Ar}), 127,4 (2 CH_{Ar}), 127,0 (C2), 126,7 (2 CH_{Ar}), 114,7 (C7), 114,4 (C6), 110,1 (C3), 105,2 (C4), 70,5 (CH_2), 52,7 (CH_3); Anál. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$: C, 65,55; H, 4,54; N, 3,32; S, 7,61. Observado: C, 65,67; H, 4,83; N, 3,33; S, 7,49.

10

4-((5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (MTP93).

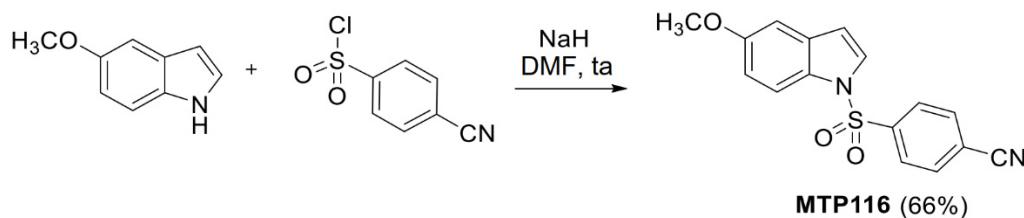
Siguiendo el **Procedimiento general A**, partiendo de 5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol (Nyantakyi, S. A. et al. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5733) (450 mg, 1,74 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (2 %) como

eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP93** (700 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 100-2 °C; IR (cm^{-1}) ν 1613 (C=O), 1376 (O=S=O), 1156 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H2), 6,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,91 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,60 (dd, J = 3,6, 0,7 Hz, 1H, H3), 4,01 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,66-2,50 (m, 6H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 4H), 1,51-1,47 (m, 2H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 165,2, 155,9, 141,6, 134,7, 131,8, 130,3 (2 CH_{Ar}), 129,4, 126,9 (C2), 126,7 (2 CH_{Ar}), 114,4 (C7), 114,3 (C6), 110,1 (C3), 104,7 (C4), 66,6 (CH_2), 55,9 (CH_2), 54,4 (2 CH_2), 52,7 (CH_3), 26,2 (CH_2), 25,3 (2 CH_2), 23,9 (CH_2); Anál. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}\cdot 7/2\text{H}_2\text{O}$: C, 55,48; H, 5,99; N, 5,39; S, 6,17. Observado: C, 55,81; H, 5,63; N, 5,45; S, 6,54.

4-((5-(3-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (MTP95). Siguiendo el **Procedimiento general A**, partiendo de 5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol (400 mg, 1,34 mmol), después de la

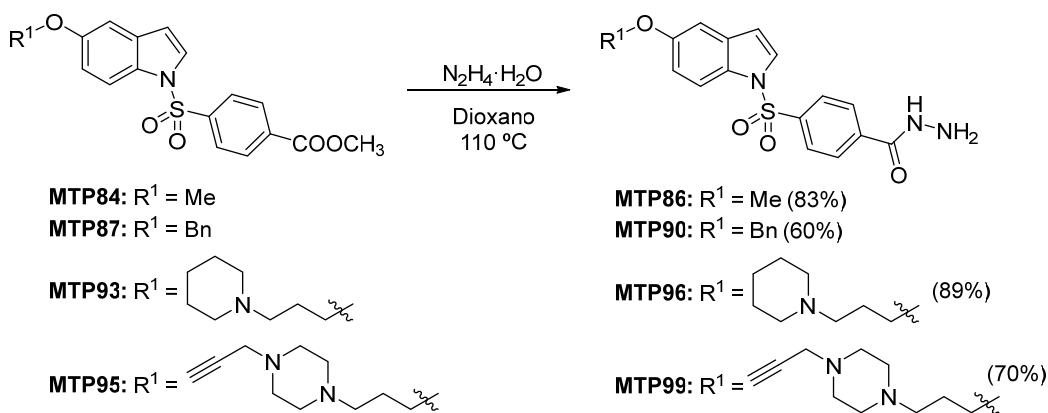
cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (4 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP95** (390 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 93-5 °C; IR (cm^{-1}) ν 1612 (C=O), 1375 (O=S=O), 1155 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,50 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 6,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,93 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,60 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H, H3), 4,01 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,31 (d, J =

2,5 Hz, 2H), 2,69-2,46 (m, 10H), 2,26 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 2,01-1,97 (m, 2H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 165,2, 156,0, 141,6, 134,7, 131,8, 130,3 (2 CH_{Ar}), 129,4, 126,9 (C2), 126,7 (2 CH_{Ar}), 114,4 (C7), 114,3 (C6), 110,1 (C3), 104,7 (C4), 78,7, 73,2 (CH), 66,6 (CH₂), 55,1 (2CH₂), 53,0 (CH₃), 52,7 (2CH₂), 51,7 (CH₂), 46,8 (CH₂), 26,7 (CH₂); Anál.
 5 Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 63,01; H, 5,90; N, 8,48; S, 6,47. Observado: C, 63,05; H, 5,99; N, 8,57; S, 6,00.



Esquema 15. Síntesis de 4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzonitrilo (**MTP116**)

10 **4-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzonitrilo (MTP116).** Siguiendo el Procedimiento general A, partiendo de 5-metoxiindol comercial (200 mg, 1,36 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando hexano/AcOEt (6:1) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP116** (280 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 139-41 °C; IR (cm⁻¹) ν 1615 (C=O), 1376 (O=S=O), 1151 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,02-6,96 (m, 1H, H4), 6,95 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H, H6), 6,65 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H, H3), 3,82 (s, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 156,9, 141,8, 133,0 (2 CH_{Ar}), 132,0, 129,3, 127,2 (2 CH_{Ar}), 126,8 (C2), 117,4, 116,9, 114,3 (C7), 114,2 (C6), 110,7 (C3), 104,0 (C4), 55,6 (CH₃); HRMS (ESI): Calc.
 15 para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}^+$ [M + H]⁺: 313,0641. Observado: 313,0629.



Esquema 16. Síntesis de los compuestos **MTP86**, **MTP90**, **MTP96** y **MTP99**.

4-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzohidrazida (MTP86). Siguiendo el **Procedimiento general F**, partiendo de 4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (100 mg, 0,29 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (3 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP86** (83 mg,

5 83 %) en forma de un sólido de color pardo: p.f. 74-6 °C; IR (cm^{-1}) v 3435 (N-H), 1643 (C=O), 1376 (O=S=O), 1152 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 6,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,85 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,60 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H3), 3,69 (s, 3H) (no se detectaron señales para "NH" y "NH₂"); ^{13}C RMN (101 MHz, 10 CD_3OD) δ 167,6, 158,2, 141,4, 139,4, 133,5, 130,7, 129,1 (2CH_{Ar}), 128,4 (C2), 128,0 (2CH_{Ar}), 115,4 (C7), 114,8 (C6), 111,2 (C3), 104,9 (C4), 56,0 (CH₃); HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+ [\text{M} + \text{H}]^+$: 346,0856. Observado: 346,0843. Anál. Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 54,23; H, 5,00; N, 11,86; S, 8,99. Observado: C, 54,85; H, 5,62; N, 11,52; S, 8,95.

15

4-((5-(Benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzohidrazida (MTP90). Siguiendo el **Procedimiento general F**, partiendo de 4-((5-(benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (100 mg, 0,24 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (3 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP90** (60 mg,

20 60 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 220-2 °C; IR (cm^{-1}) v 3419 (N-H), 1645 (C=O), 1365 (O=S=O), 1156 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H, NH), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,78 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 7,03 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,78 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H, H3), 25 5,08 (s, 2H), 4,56 (s, 2H, NH₂); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 164,1, 155,3, 138,8, 138,7, 137,1, 131,7, 128,8 (CH_{Ar}), 128,5 (3CH_{Ar}), 128,3 (CH_{Ar}), 127,8 (CH_{Ar}), 127,8, 127,7 (3CH_{Ar}), 126,9 (CH_{Ar}), 114,4 (C6), 114,0 (C7), 110,2 (C3), 105,3 (C4), 69,6 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$: 444,0988. Observado: 444,0996. Anál. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 60,13; H, 4,82; N, 9,56; S, 7,29. Observado: C, 30 60,15; H, 4,54; N, 9,33; S, 7,12.

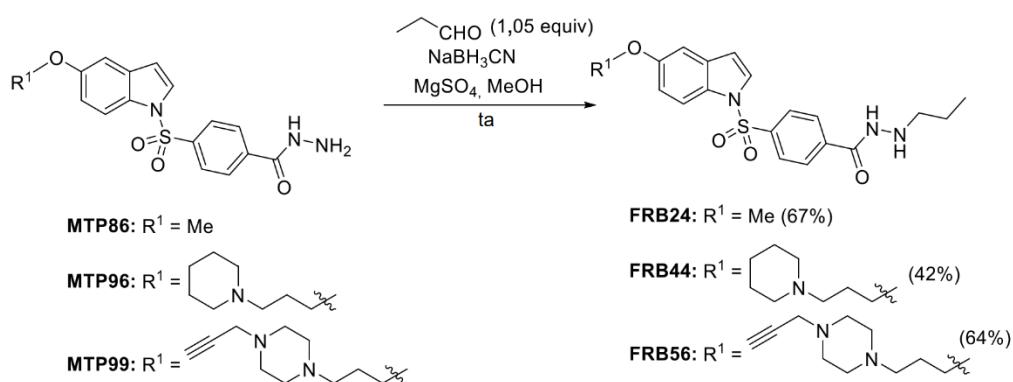
4-((5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzohidrazida (MTP96).

Siguiendo el **Procedimiento general F**, partiendo de 4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (90 mg, 0,20 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (6 %) como eluyente, se

obtuvo el compuesto **MTP96** (80 mg, 89 %) en forma de un sólido de color pardo: p.f. 133-5 °C; IR (cm^{-1}) ν 3429 (N-H), 1641 (C=O), 1418 (O=S=O), 1265 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H2), 6,96 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,92 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H, H6), 6,59 (dd, J = 3,6, 0,8 Hz, 1H, H3), 4,00 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,54-2,33 (m, 6H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 4H), 1,50-1,41 (m, 2H) (no se detectaron señales para "NH" y "NH₂"); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 166,7, 156,1, 140,8, 137,5, 131,9, 129,4, 127,8 (2CH_{Ar}), 127,1 (2CH_{Ar}), 126,9 (C2), 114,5 (C7), 114,3 (C6), 110,2 (C3), 104,7 (C4), 66,9 (CH₂), 55,9 (CH₂), 54,5 (2CH₂), 26,7 (CH₂), 25,8 (2CH₂), 24,3 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ [M + H]⁺: 457,1904. Observado: 457,1904. Anál. Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 58,21; H, 6,37; N, 10,99; S, 6,76. Observado: C, 58,17; H, 6,33; N, 10,62; S, 6,42.

4-((5-(3-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-

15 **il)sulfonil)benzohidrazida (MTP99).** Siguiendo el **Procedimiento general F**, partiendo de 4-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (100 mg, 0,20 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (5 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP99** (69 mg, 70 %) en forma de un sólido de color naranja: p.f. 150-2 °C; IR (cm^{-1}) ν 3303 (N-H), 1672 (C=O), 1376 (O=S=O), 1155 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H, NH), 7,85-7,82 (m, 3H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 6,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,90 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,58 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H3), 3,98 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 2,66-2,44 (m, 10H), 2,25 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 2,08-1,79 (m, 2H); (la señal para "NH₂" no se detectó) ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 166,6, 155,9, 140,5, 137,4, 131,8, 129,3, 127,8 (2CH_{Ar}), 126,9 (2CH_{Ar}), 126,9 (CH_{Ar}), 114,4 (C7), 114,3 (C6), 110,1 (C3), 104,7 (C4), 78,6, 73,3 (CH), 66,6 (CH₂), 55,0 (2CH₂), 52,9 (2CH₂), 51,6 (CH₂), 46,7 (CH₂), 26,5 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ [M + H]⁺: 496,2013. Observado: 496,2012. Anál. Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 56,48; H, 5,99; N, 12,99; S, 5,90. Observado: C, 56,41; H, 5,95; N, 12,72; S, 5,80.



Esquema 17. Síntesis de los compuestos **FRB24**, **FRB44** y **FRB56**.

4-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-N'-propilbenzohidrazida (FRB24). Siguiendo el

5 **Procedimiento general G**, partiendo de 4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzohidrazida (100 mg, 0,29 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/MeOH (0,5 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **FRB24** (76 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 103-5 °C; IR (cm⁻¹) ν 3318 (N-H), 1651 (C=O), 1373 (O=S=O), 1139 C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (t, J = 8,6 Hz, 3H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 3,7, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,86 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,57-1,48 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 166,3, 156,7, 140,5, 137,5, 131,9, 129,4, 127,8 (2CH_{Ar}), 127,0 (2CH_{Ar}), 126,9 (CH_{Ar}), 114,3 (C7), 114,0 (C6), 110,2 (C3), 103,8 (C4), 55,6 (CH₃), 53,9 (CH₂), 21,0 (CH₂), 11,4 (CH₃). HRMS (ESI): Calc. para C₁₉H₂₂N₃O₄S⁺ [M + H]⁺: 388,1326. Observado: 388,1322.

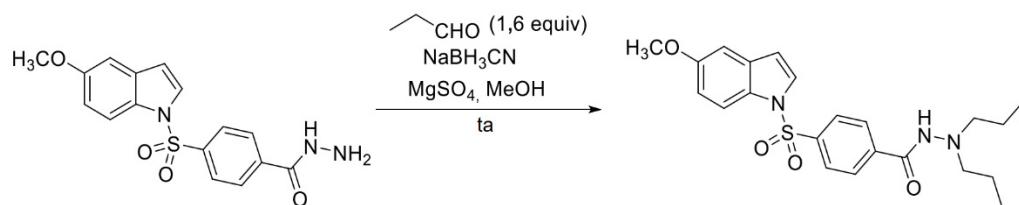
4-((5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-N'-propilbenzohidrazida

(FRB44). Siguiendo el **Procedimiento general G**, partiendo de 4-((5-(3-(piperidin-1-

20 il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzohidrazida (132 mg, 0,29 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/MeOH/NH₄OH (97:1,7:0,3) como eluyente, se obtuvo el compuesto **FRB44** (61 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 105-7 °C; IR (cm⁻¹) ν 3277 (N-H), 1655 (C=O), 1376 (O=S=O), 1181 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91-7,80 (m, 3H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,0 Hz, 1H, H2), 6,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,92 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H, H6), 6,58 (d, J = 4,0 Hz, 1H, H3), 3,98 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,49-2,36 (m, 6H), 2,01-1,90 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 4H), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,45-1,40 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 165,5, 156,2, 140,8, 137,9, 132,0, 129,5, 127,9 (2CH_{Ar}), 127,2 (2CH_{Ar}), 127,1 (C2), 114,6 (C7), 114,5 (C6), 110,3 (C3), 104,9 (C4),

67,1 (CH₂), 56,1 (CH₂), 54,8 (2CH₂), 54,1 (CH₂), 26,9 (CH₂), 26,1 (2CH₂), 24,5 (CH₂), 21,3 (CH₂), 11,6 (CH₃). HRMS (ESI): Calc. para C₂₆H₃₅N₄O₄S⁺ [M + H]⁺: 499,2374. Observado: 499,2369.

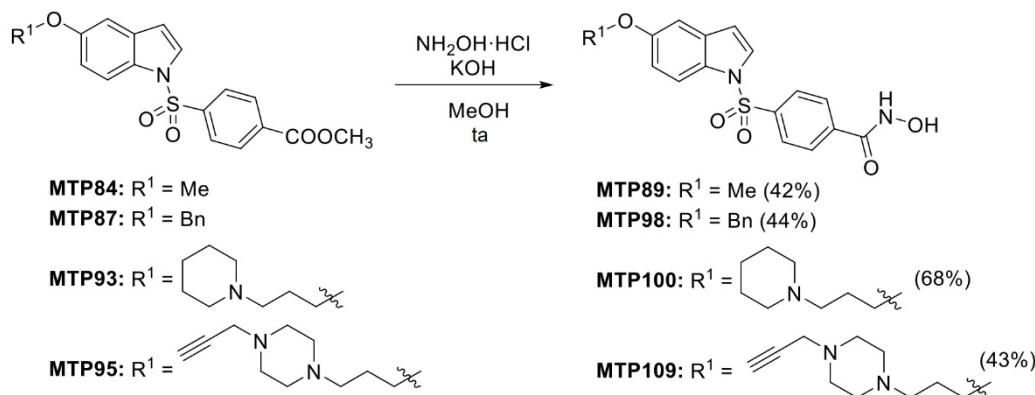
- 5 **4-((5-(3-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-N'-propilbenzohidrazida (FRB56).** Siguiendo el **Procedimiento general G**, partiendo de 4-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)hidrazida (126 mg, 0,25 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (4 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **FRB56** (70 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 107-9 °C; IR (cm⁻¹) ν 3288 (N-H), 1651 (C=O), 1373 (O=S=O), 1153 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H, H7), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 6,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,93 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,60 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H3), 4,01 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,30 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,66-2,50 (m, 10H), 2,25 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 166,3, 156,0, 140,7, 137,7, 131,9, 129,4, 127,7 (2CH_{Ar}), 127,0 (2CH_{Ar}), 126,9 (CH_{Ar}), 114,4 (C7), 114,3 (C6), 110,2 (C3), 104,7 (C4), 78,8, 73,2 (CH), 66,7 (CH₂), 55,0 (2CH₂), 53,98 (CH₂), 53,0 (2CH₂), 51,2 (CH₂), 46,8 (CH₂), 26,7 (CH₂), 21,2 (CH₂), 11,5 (CH₃). HRMS (ESI): Calc. para C₂₈H₃₆N₅O₄S⁺ [M + H]⁺: 538,2483. Observado: 538,2479.



Esquema 18. Síntesis de 4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-N',N'-dipropilbenzohidrazida (**FRB21**).

- 25 **4-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-N',N'-dipropilbenzohidrazida (FRB21).** Siguiendo el **Procedimiento general G**, partiendo de 4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzohidrazida (150 mg, 0,43 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (3 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **FRB21** (126 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 142-4 °C; IR (cm⁻¹) ν 3228 (N-H), 1650 (C=O), 1367 (O=S=O), 1137 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (t, J = 8,6 Hz, 3H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,5 Hz,

1H), 6,92 (dd, $J = 9,0, 2,5$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 3,7$, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,73 (t, $J = 7,3$ Hz, 4H), 1,54-1,49 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 165,0, 156,8, 140,5, 139,1, 132,1, 129,9, 129,7, 128,0 (2 CH_{Ar}), 127,2 (2 CH_{Ar}), 114,6 (C7), 114,2 (C6), 110,4 (C3), 104,0 (C4), 60,3 (CH_3), 56,8 (2 CH_2), 20,4 (2 CH_2), 11,8 (2 CH_3). HRMS 5 (ESI): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}^+ [\text{M} + \text{H}]^+$: 430,1795. Observado: 430,1791.



Esquema 19. Síntesis de los compuestos **MTP89**, **MTP98**, **MTP100** y **MTP109**.

N-Hidroxi-4-((5-metoxi-1H-indol-1-il)sulfonil)benzamida (MTP89). Siguiendo el 10 **Procedimiento general F**, partiendo de 4-((5-metoxi-1H-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (80 mg, 0,23 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/ NH_4OH (88:10,8:1,2) como eluyente, se obtuvo el compuesto MTP89 (34 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 195-7 °C; IR (cm^{-1}) ν 3585 (N-H), 3055 (O-H), 1651 (C=O), 1423 (O=S=O), 1155 (C-O-C); ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,83 (dd, $J = 9,0, 0,7$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 3,7, 0,7$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H) (no se detectaron señales para "NH" y "OH"); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 162,4, 156,2, 138,8, 138,2, 131,7, 128,7, 128,2 (C2), 127,7 (2 CH_{Ar}), 126,9 (2 CH_{Ar}), 114,0 (C7), 113,8 (C6), 110,2 (C3), 104,1 (C4), 55,4 (CH_3); 15 HRMS (ESI): Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^+ [\text{M} + \text{H}]^+$: 347,0696. Observado: 347,0688.

4-((5-(Benciloxi)-1H-indol-1-il)sulfonil)-N-hidroxibenzamida (MTP98). Siguiendo el 20 **Procedimiento general F**, partiendo de 4-((5-(benciloxi)-1H-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (150 mg, 0,36 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/ NH_4OH (88:10,8:1,2) como eluyente, se obtuvo el compuesto MTP98 (66 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 174-6 °C; IR (cm^{-1}) ν 3419 (N-H), 3055 (O-H), 1635 (C=O), 1372 (O=S=O), 1155 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz,

DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H, NH u OH), 9,24 (s, 1H, NH u OH), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,87-7,83 (m, 3H), 7,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,20 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 7,03 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,78 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H3), 5,08 (s, 2H); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 162,5, 155,3, 138,8, 138,2, 137,1, 131,6, 128,8, 128,4 (3CH_{Ar}), 128,3 (CH_{Ar}), 127,8 (CH_{Ar}), 127,7 (3CH_{Ar}), 126,9 (2CH_{Ar}), 114,4 (C6), 114,0 (C7), 110,2 (C3), 105,3 (C4), 69,6 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para C₂₂H₁₉N₂O₅S⁺ [M + H]⁺: 423,1009. Observado: 423,1011.

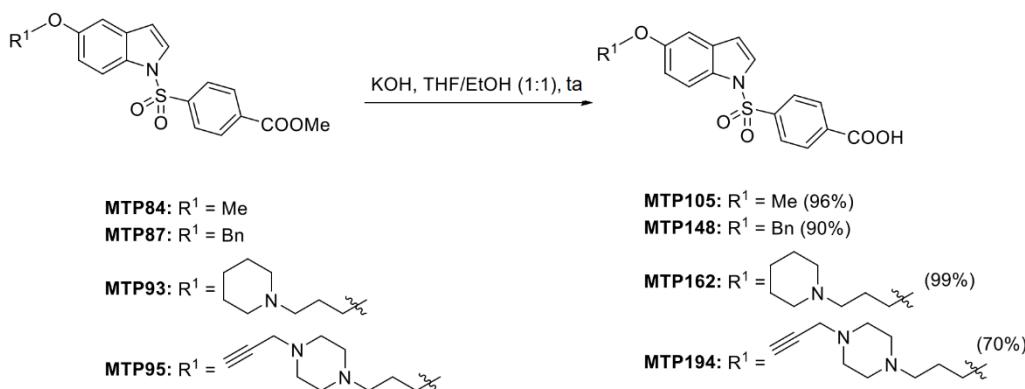
N-Hidroxi-4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida

10 **(MTP100).** Siguiendo el **Procedimiento general F**, partiendo de 4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (150 mg, 0,33 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (90:10:1) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP100** (103 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 135-7 °C; IR (cm⁻¹) ν 3505 (N-H), 3059 (O-H), 1713 (C=O), 1363 (O=S=O), 1223 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,75 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H2), 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H, H4), 6,93 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H, H6), 6,77 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H3), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,61-2,47 (m, 6H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,56-1,52 (m, 4H), 1,41-1,39 (m, 2H) (no se detectaron señales para "NH" y "OH"); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 162,2, 155,5, 138,7, 138,3, 131,7, 129,9, 128,7 (CH_{Ar}), 128,3 (CH_{Ar}), 127,7 (C2), 126,8 (2CH_{Ar}), 114,2 (C6), 114,0 (C7), 110,3 (C3), 104,9 (C4), 66,1 (CH₂), 54,7 (CH₂), 53,5 (2CH₂), 25,5 (CH₂), 24,7 (2CH₂), 23,4 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para C₂₃H₂₈N₃O₅S⁺ [M + H]⁺: 458,1750. Observado: 458,1744.

25 **N-Hidroxi-4-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida (MTP109).** Siguiendo el **Procedimiento general F**, partiendo de 4-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (100 mg, 0,20 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (90:10:1) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP109** (43 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 138-40 °C; IR (cm⁻¹) ν 3303 (N-H), 3055 (O-H), 1615 (C=O), 1373 (O=S=O), 1155 (C-O-C); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,75 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H2), 7,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,94 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,77 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H3), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,23 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,47-2,36 (m, 10H), 1,86-1,81 (m, 2H) (no se detectaron señales

para "NH" y "OH"); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 132,3, 155,6, 138,8, 138,2, 131,7, 128,6, 128,2 (2CH_{Ar}), 127,6 (C2), 126,8 (2CH_{Ar}), 114,2 (C6), 114,0 (C7), 110,2 (C3), 104,8 (C4), 79,5, 75,6 (CH), 66,2 (CH₂), 54,4 (2CH₂), 52,6 (2CH₂), 51,2 (CH₂), 46,0 (CH₂), 26,3 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para C₂₅H₂₉N₄O₅S⁺ [M + H]⁺: 497,1853.

5 Observado: 497,1850.



Esquema 20. Síntesis de los compuestos **MTP105**, **MTP148**, **MTP162** y **MTP194**.

10 **Ácido 4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (MTP105).** Siguiendo el Procedimiento general C, partiendo de 4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (500 mg, 1,45 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (5 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP105** (460 mg, 96 %) en forma de un sólido de color pardo: p.f. >200 °C; IR (cm⁻¹) ν 3393 (COO-H), 1698 (C=O), 1374 (O=S=O), 1140 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05-8,04 (m, 4H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,76 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,12 (d, J = 2,6, 1H, H4), 6,95 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H, H6), 6,80 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H3), 3,74 (s, 3H) (no se detectó señal para "CO₂H"); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 165,7, 156,3, 140,3, 136,0, 131,7, 130,5 (2CH_{Ar}), 128,7, 127,7 (C2), 127,0 (2CH_{Ar}), 114,0 (C7), 113,8 (C6), 110,4 (C3), 104,1 (C4), 55,4 (CH₃); HRMS (ESI): Calc. para C₁₆H₁₄NO₅S [M + H]⁺: 332,0587. Observado: 332,0588.

25 **4-((5-(Benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (MTP148).** Siguiendo el Procedimiento general C, partiendo de 4-((5-(benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (770 mg, 1,83 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (95:4,5:0,5) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP148** (670 mg, 90 %) en forma de un sólido de color pardo: p.f. >200 °C; IR (cm⁻¹) ν

3393 (COO-H), 1688 (C=O), 1373 (O=S=O), 1143 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07-7,97 (m, 4H), 7,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,76 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,46-7,28 (m, 5H), 7,20 (d, J = 2,5, 1H, H4), 7,03 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,79 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H, H3), 5,08 (s, 2H) (no se detectó señal para "CO₂H"); ^{13}C RMN (101 MHz,

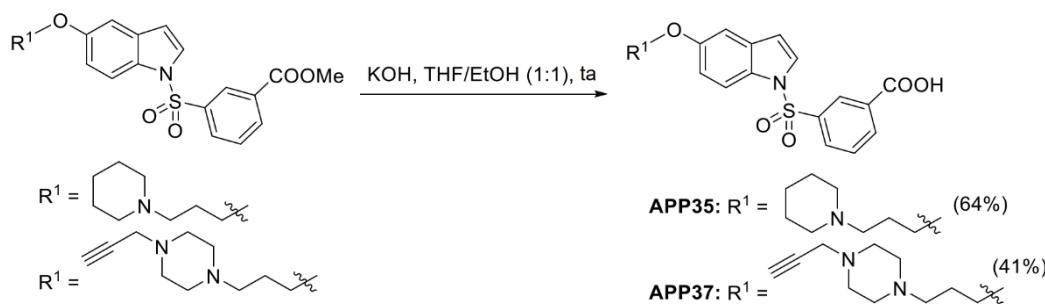
5 DMSO-d₆) δ 166,0, 155,3, 139,7, 137,1, 131,6, 130,4 (2CH_{Ar}), 128,8, 128,4 (2CH_{Ar}), 127,8 (C2), 127,7 (CH_{Ar}), 127,7 (2CH_{Ar}), 126,8 (2CH_{Ar}), 114,4 (C6), 114,0 (C7), 110,2 (C3), 105,3 (C4), 69,6 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para C₂₂H₁₇NNaO₅S⁺ [M + H]⁺: 430,0720. Observado: 430,0719.

10 **Ácido 4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (MTP162).** Siguiendo el **Procedimiento general C**, partiendo de 4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (250 mg, 0,50 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (80:18:2) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP162** (220 mg, 99 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 185-90 °C; IR (cm⁻¹) ν 3080 (COO-H), 1608 (C=O), 1365 (O=S=O), 1179 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,08 (d, J = 2,5, 1H, H4), 6,92 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H3), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,77-2,62 (m, 6H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,62-1,43 (m, 4H), 1,43 (s, 2H) (no se detectó señal para "CO₂H"); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 166,4, 155,4, 131,6, 130,0 (2CH_{Ar}), 129,0, 128,7, 127,7 (C2), 126,4 (2CH_{Ar}), 125,7, 114,1 (C6), 114,0 (C7), 110,0 (C3), 104,8 (C4), 66,0 (CH₂), 54,5 (CH₂), 53,4 (2CH₂), 25,3 (CH₂), 24,5 (2CH₂), 23,2 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para C₂₃H₂₇N₂O₅S⁺ [M + H]⁺: 443,1635. Observado: 443,1634.

25 **Ácido 4-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (MTP194).** Siguiendo el **Procedimiento general C**, partiendo de 4-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (480 mg, 0,97 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (80:18:2) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP194** (328 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 181-3 °C; IR (cm⁻¹) ν 3294 (COO-H), 1611 (C=O), 1367 (O=S=O), 1155 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H7), 7,75 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H2), 7,10 (d, J = 2,5, 1H, H4), 6,93 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,77 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H3), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,24 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,14 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 2,52-2,41 (m, 10H), 1,90-1,84 (m, 2H) (no se detectó señal para

"CO₂H"); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 166,0, 155,6, 139,6, 137,8, 131,7, 130,3 (2CH_{Ar}), 128,7, 127,7 (C2), 126,8 (2CH_{Ar}), 114,2 (C6), 114,0 (C7), 110,3 (C3), 104,8 (C4), 79,3, 75,8 (CH), 66,1 (CH₂), 54,2 (CH₂), 52,4 (2CH₂), 50,7 (2CH₂), 45,9 (CH₂), 25,9 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para C₂₅H₂₈N₃O₅S⁺ [M + H]⁺: 482,1744. Observado: 482,1742.

5



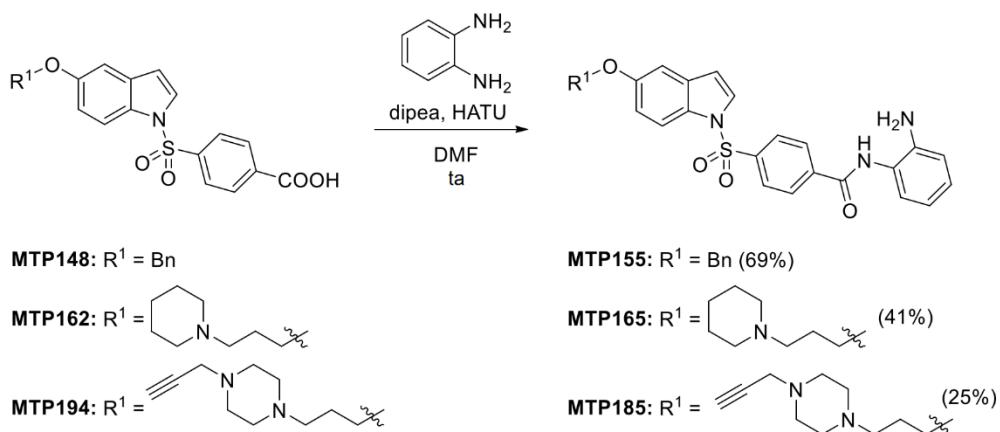
Esquema 21. Síntesis de los compuestos **APP35** y **APP37**.

Ácido 3-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1H-indol-1-il)sulfonil)benzoico (APP35).

10 Siguiendo el **Procedimiento general C**, partiendo de 3-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1H-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (717 mg, 1,57 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (80:18:2) como eluyente, se obtuvo el compuesto **APP35** (441 mg, 64 %) en forma de un sólido de color pardo: p.f. 105-7 °C; IR (cm⁻¹) ν 2952 (COO-H), 1610 (C=O), 1371 (O=S=O), 1139 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 1H, H7), 7,70 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,5, 1H, H4), 6,94 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,68 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H3), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,81-2,69 (m, 6H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 4H), 1,46-1,42 (m, 2H) (no se detectó señal para "CO₂H"); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 166,5, 155,2, 139,1, 136,7, 134,7 (CH_{Ar}), 131,7, 129,4 (CH_{Ar}), 129,0, 127,9 (C2), 127,8 (CH_{Ar}), 126,6 (CH_{Ar}), 114,4 (C6), 114,0 (C7), 110,2 (C3), 105,2 (C4), 65,9 (CH₂), 54,1 (CH₂), 52,9 (2CH₂), 24,6 (CH₂), 23,9 (2CH₂), 22,7 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para C₂₃H₂₇N₂O₅S⁺ [M + H]⁺: 443,1635. Observado: 443,1612.

25 **Ácido 3-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1H-indol-1-il)sulfonil)benzoico (APP37).** Siguiendo el **Procedimiento general C**, partiendo de 3-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1H-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (667 mg, 1,35 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (80:18:2) como eluyente, se obtuvo el compuesto **APP37**

(268 mg, 41 %) en forma de un sólido de color pardo: p.f. 95-7 °C; IR (cm^{-1}) ν 3286 (COO-H), 1608 (C=O), 1366 (O=S=O), 1135 (C-O-C); ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H7), 7,66 (t, J = 8,1 Hz, 1H, H2), 7,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,95 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,77 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H3), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,24 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,51-2,41 (m, 10H), 1,89-1,84 (m, 2H). (no se detectó señal para "CO₂H"); ^{13}C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 165,7, 155,6, 137,3, 134,9 (CH_{Ar}), 131,8 (CH_{Ar}), 130,3, 129,7, 129,7, 128,8 (CH_{Ar}), 127,8 (C2), 126,7 (CH_{Ar}), 114,4 (C6), 114,0 (C7), 110,4 (C3), 105,0 (C4), 79,4, 75,8 (CH), 66,1 (CH₂), 54,2 (CH₂), 52,4 (2CH₂), 50,8 (2CH₂), 45,9 (CH₂), 25,9 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para C₂₅H₂₈N₃O₅S⁺ [M + H]⁺: 482,1744. Observado: 482,1742.



Esquema 22. Síntesis de los compuestos **MTP155**, **MTP165** y **MTP185**.

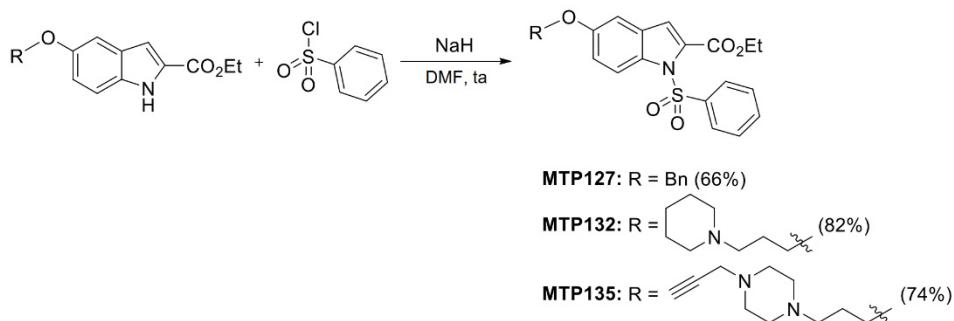
15 **N-(2-Aminofenil)-4-((5-(benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida** (MTP155). Siguiendo el **Procedimiento general D**, partiendo de 4-((5-(benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (100 mg, 0,25 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (0,5 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP155** (84 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 85-7 °C; IR (cm^{-1}) ν 3364 (N-H), 1607 (C=O), 1371 (O=S=O), 1142 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H, NH), 8,08-8,06 (m, 3H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H, H7), 7,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 6,1, 2,5 Hz, 1H, H4), 7,09 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,95 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H3), 6,73 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,55 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 5,08 (s, 2H, NH₂); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 163,9, 155,3, 143,3, 140,1, 138,8, 137,1, 131,7, 129,9 (CH_{Ar}), 129,1 (CH_{Ar}), 128,8, 128,4 (3CH_{Ar}), 127,8 (C2), 127,7 (3CH_{Ar}), 126,8 (CH_{Ar}), 126,6 (CH_{Ar}), 126,2 (CH_{Ar}),

122,4, 115,9 (CH_{Ar}), 115,8 (CH_{Ar}), 114,4 (C6), 114,1 (C7), 110,2 (C3), 105,3 (C4), 69,6 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para C₂₈H₂₄N₃O₄S⁺ [M + H]⁺: 498,1482. Observado: 498,1485.

N-(2-Aminofenil)-4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida

5 **(MTP165).** Siguiendo el **Procedimiento general D**, partiendo de ácido 4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (200 mg, 0,45 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (4 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP165** (98 mg, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 80-2 °C; IR (cm⁻¹) ν 3233 (N-H), 1622 (C=O), 1370 (O=S=O), 1141 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (s, 1H, NH), 7,94-7,75 (m, 5H), 7,50 (d, J = 3,6 Hz, 1H, H2), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,07 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H4), 6,93 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H, H6), 6,80-6,79 (m, 2H), 6,61 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H, H3), 4,01 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,76 (s, 2H, NH₂), 2,66-2,45 (m, 6H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 4H), 1,51-1,44 (m, 2H); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 163,9, 155,9, 140,6, 140,4, 139,0, 151,9, 129,5, 128,2 (2CH_{Ar}), 127,5 (CH_{Ar}), 127,0 (2CH_{Ar}), 127,0 (C2), 125,1, 124,1, 119,9 (CH_{Ar}), 118,5 (CH_{Ar}), 114,4 (C6), 114,4 (C7), 110,2 (C3), 104,8 (C4), 66,6 (CH₂), 55,8 (CH₂), 54,4 (2CH₂), 26,1 (CH₂), 25,2 (2CH₂), 23,9 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para C₂₉H₃₃N₄O₄S⁺ [M + H]⁺: 533,2217. Observado: 533,2210.

20 **N-(2-Aminofenil)-4-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida (MTP185).** Siguiendo el **Procedimiento general D**, partiendo de ácido 4-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (280 mg, 0,58 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (2 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP185** (65 mg, 25 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 77-9 °C; IR (cm⁻¹) ν 3287 (N-H), 1621 (C=O), 1371 (O=S=O), 1140 (C-O-C); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,97-7,84 (m, 5H), 7,51 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H2), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H4), 6,94 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,87-6,76 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 3,7, 0,8 Hz, 1H, H3), 4,02 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,30 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,70-2,40 (m, 10H), 2,25 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 2,03-1,92 (m, 2H); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 163,8, 156,1, 140,7, 140,2, 139,0, 131,9, 129,4 (CH_{Ar}), 128,1 (2CH_{Ar}), 127,5, 127,1 (2CH_{Ar}), 127,0 (C2), 124,9 (CH_{Ar}), 124,2, 120,1 (CH_{Ar}), 118,7 (CH_{Ar}), 114,5 (C6), 114,4 (C7), 110,2 (C3), 104,8 (C4), 78,8, 73,2 (CH), 66,7 (CH₂), 55,1 (CH₂), 53,0 (2CH₂), 51,8 (2CH₂), 46,8 (CH₂), 26,7 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para C₃₁H₃₄N₅O₄S⁺ [M + H]⁺: 572,2326. Observado: 572,2320.



Esquema 23. Síntesis de los compuestos **MTP127**, **MTP132** y **MTP135**

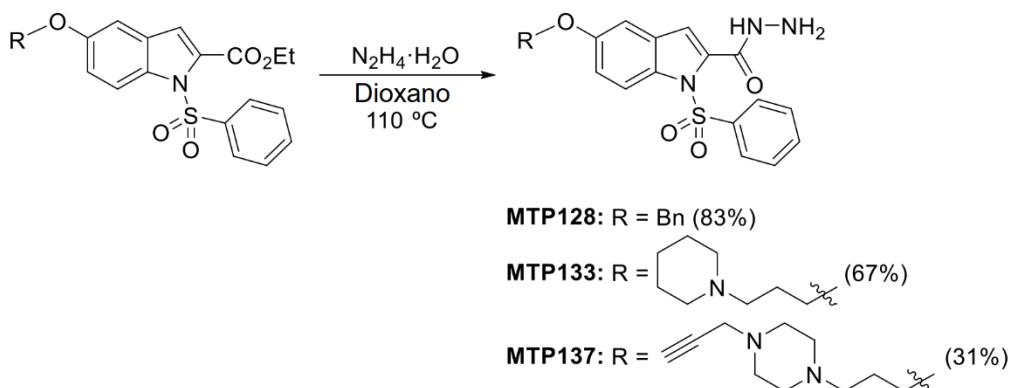
5 **5-(Benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (MTP127).** Siguiendo el **Método general A**, partiendo de 5-(benciloxi)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (700 mg, 2,37 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando hexano/AcOEt (10 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP127** (680 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 101-3 °C; IR (cm⁻¹) ν 1726 (C=O), 1368 (O=S=O), 1205 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H, H7), 8,00-7,96 (m, 1H), 7,61-7,29 (m, 9H), 7,13 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H, H6), 7,09 (d, J = 0,8 Hz, 1H, H3), 7,04 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 5,08 (s, 2H), 4,40 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 161,2, 155,9, 138,5, 136,7, 133,7 (CH_{Ar}), 133,1, 132,5, 129,2, 128,9 (2CH_{Ar}), 128,6 (2CH_{Ar}), 128,1 (CH_{Ar}), 127,5 (2CH_{Ar}), 127,2 (2CH_{Ar}), 117,2 (C6), 117,0 (C3), 116,4 (C7), 105,4 (C4), 70,5 (CH₂), 61,9 (CH₂), 14,1 (CH₃). HRMS (ESI): Calc. para C₂₄H₂₂NO₅S⁺ [M + H]⁺: 436,1213. Observado: 436,1208.

20 **1-(Fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (MTP132).** Siguiendo el **Método general A**, partiendo de 5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (380 mg, 1,15 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (2 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP132** (450 mg, 82 %) en forma de un aceite de color amarillo: IR (cm⁻¹) ν 1726 (C=O), 1368 (O=S=O), 1209 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H, H7), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,09 (d, J = 0,8 Hz, 1H, H3), 7,02 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 4,40 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,79-2,70 (m, 6H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 4H), 1,56-1,54 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 161,2, 155,9, 138,3, 133,7 (CH_{Ar}), 133,0, 132,5, 129,2, 128,9 (2CH_{Ar}), 127,2 (2CH_{Ar}), 117,0 (C3), 116,9 (C6), 116,4 (C7), 104,8 (C4), 66,3 (CH₂), 61,9 (CH₂), 55,7 (CH₂), 54,2 (2CH₂),

25,6 (CH₂), 24,6 (2CH₂), 23,5 (CH₂), 14,1 (CH₃). HRMS (ESI): Calc. para C₂₅H₃₁N₂O₅S⁺ [M + H]⁺: 471,1948. Observado: 471,1949.

1-(Fenilsulfonil)-5-(3-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-

5 **carboxilato de etilo (MTP135).** Siguiendo el **Método general A**, partiendo de 5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (580 mg, 1,57 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (2 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP135** (590 mg, 74 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 71-3 °C; IR (cm⁻¹) ν 1726 (C=O), 1368 (O=S=O), 1209 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 1H, H7), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,08 (s, 1H, H3), 7,04 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 4,40 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,31 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 2,65-2,56 (m, 10H), 2,26 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 2,01 (p, J = 6,7 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 161,2, 156,2, 138,4, 133,7 (CH_{Ar}), 132,9, 132,5, 129,2, 128,9 (2CH_{Ar}), 127,2 (2CH_{Ar}), 117,0 (C6), 117,0 (C3), 116,4 (C7), 104,9 (C4), 78,7, 73,3 (CH), 66,6 (CH₂), 61,9 (CH₂), 55,0 (2CH₂), 53,0 (2CH₂), 51,7 (CH₂), 46,8 (CH₂), 26,6 (CH₂), 14,1 (CH₃). HRMS (ESI): Calc. para C₂₇H₃₂N₃O₅S⁺ [M + H]⁺: 510,2057. Observado: 510,2057.



20

Esquema 24. Síntesis de los compuestos **MTP128**, **MTP133** y **MTP137**

5-(Benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carbohidrazida (MTP128). Siguiendo el **Método general H**, partiendo de 5-(benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,23 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (1 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP128** (80 mg, 83 %) en forma de un sólido de color pardo: p.f. 101-3 °C; IR (cm⁻¹) ν 3352 (N-H), 1679 (C=O), 1379 (O=S=O), 1169 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99-7,95 (m, 2H),

7,60-7,30 (m, 9H), 7,10 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H, H6), 6,99 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H4), 6,89 (s, 1H, H3), 5,04 (s, 2H) (no se detectaron señales para "NH" y "NH₂"); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 162,9, 156,2, 137,0, 136,6, 134,1 (CH_{Ar}), 133,9, 132,1, 129,7, 129,0 (2CH_{Ar}), 128,6 (2CH_{Ar}), 128,1 (CH_{Ar}), 127,5 (2CH_{Ar}), 127,4 (2CH_{Ar}), 116,8 (C6), 116,4 5 (C7), 115,3 (C3), 105,3 (C4), 70,5 (CH₂). HRMS (ESI): Calc. para C₂₂H₂₀N₃O₄S⁺ [M + H]⁺: 422,1169. Observado: 422,1165.

1-(Fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carbohidrazida

(**MTP133**). Siguiendo el **Método general H**, partiendo de 1-(fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-

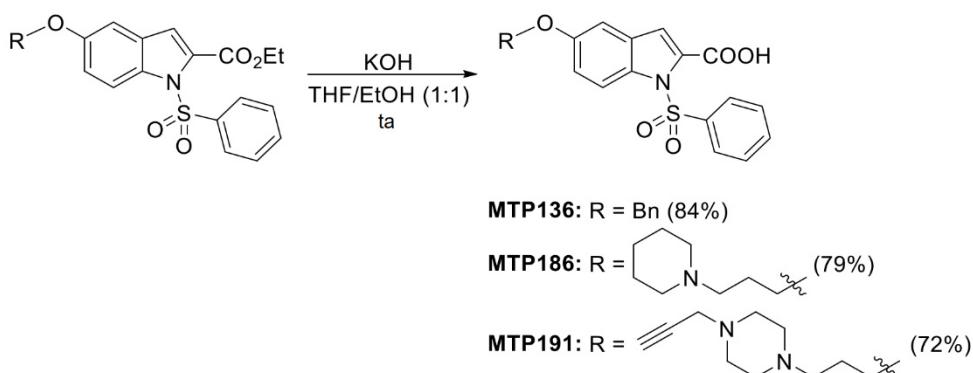
10 1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,21 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (2 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP133** (65 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 114-6 °C; IR (cm⁻¹) ν 3211 (N-H), 1667 (C=O), 1376 (O=S=O), 1169 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98-7,96 (m, 2H), 7,61 (s, 1H, NH), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,48-7,40 15 (m, 2H), 7,37-7,36 (m, 1H), 6,98 (dd, $J = 9,1, 2,5$ Hz, 1H, H6), 6,90 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H4), 6,89 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H, H3), 4,25-3,55 (m, 2H, NH₂), 4,00 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,93-2,65 (m, 6H), 2,19-2,08 (m, 2H), 1,81 (s, 4H), 1,60-1,50 (m, 2H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 162,8, 156,0, 137,1, 134,1 (CH_{Ar}), 132,0, 129,7, 129,0 (2CH_{Ar}), 127,4 (2CH_{Ar}), 125,9, 116,3 (C7), 116,3 (C6), 115,1 (C3), 104,8 (C4), 66,2 (CH₂), 55,6 (CH₂), 54,1 20 (2CH₂), 25,4 (CH₂), 24,3 (2CH₂), 23,3 (CH₂). HRMS (ESI): Calc. para C₂₃H₂₉N₄O₄S⁺ [M + H]⁺: 457,1904. Observado: 457,1899.

1-(Fenilsulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-

carbohidrazida (MTP137). Siguiendo el **Método general H**, partiendo de 1-

25 (fenilsulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (150 mg, 0,29 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (3 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP137** (39 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 122-4 °C; IR (cm⁻¹) ν 3286 (N-H), 1664 (C=O), 1368 (O=S=O), 1169 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98-7,95 (m, 2H), 7,66 (s, 1H, NH), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 6,99 (dd, $J = 9,2, 2,5$ Hz, 1H, H6), 6,91 30 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H4), 6,89 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H, H3), 4,46-3,55 (m, 2H, NH₂), 4,00 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,32 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 2,83-2,50 (m, 10H), 2,28 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 2,13-1,99 (m, 2H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 162,8, 156,2, 137,1, 134,1 (CH_{Ar}), 131,9, 129,7, 129,0, 129,0 (2CH_{Ar}), 127,4 (2CH_{Ar}), 116,4 (C7), 116,3 (C6), 115,1 (C3), 104,8 35 (C4), 78,4, 73,6 (CH), 66,3 (CH₂), 55,0 (2CH₂), 52,8 (2CH₂), 50,9 (CH₂), 46,6 (CH₂), 29,7

(CH₂). HRMS (ESI): Calc. para C₂₅H₃₀N₅O₄S⁺ [M + H]⁺: 496,2013. Observado: 496,2016.



Esquema 25. Síntesis de los compuestos **MTP136**, **MTP186** y **MTP191**

5

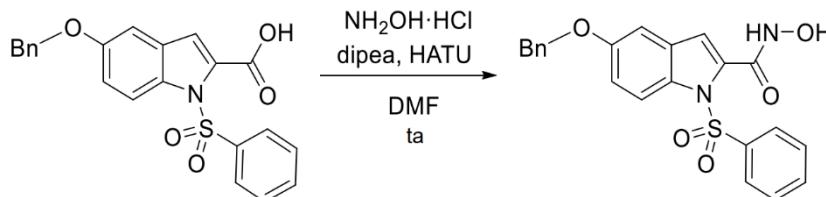
Ácido 5-(benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxílico (MTP136). Siguiendo el **Método general C**, partiendo de 5-(benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0,46 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (90:9:1) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP136**

10 (157 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 132-4 °C; IR (cm⁻¹) ν 2925 (COO-H), 1688 (C=O), 1371 (O=S=O), 1212 (C-O-C); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25-8,22 (m, 2H), 7,78 (d, J = 9,1 Hz, 1H, H7), 7,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,46-7,28 (m, 5H), 7,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H, H4), 6,91 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H, H6), 6,45 (s, 1H, H3), 5,06 (s, 2H) (la señal para "COOH" no se detectó); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 163,7, 154,9, 138,7, 137,2, 133,6 (CH_{Ar}), 130,6, 129,7, 128,9 (2CH_{Ar}), 128,4 (2CH_{Ar}), 128,4, 127,8 (CH_{Ar}), 127,7 (2CH_{Ar}), 127,5 (2CH_{Ar}), 115,1 (C7), 113,1 (C6), 106,9 (C3), 104,7 (C4), 69,5 (CH₂). HRMS (ESI): Calc. para C₂₂H₁₈NO₅S⁺ [M + H]⁺: 408,0900. Observado: 408,0904.

20 **Ácido 1-(fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxílico (MTP186).** Siguiendo el **Método general C**, partiendo de 1-(fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (510 mg, 1,08 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (90:9:1) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP186** (380 mg, 79 %) en forma de un sólido de 25 color blanco: p.f. 125-7 °C; IR (cm⁻¹) ν 2947 (COO-H), 1600 (C=O), 1361 (O=S=O), 1213 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04-7,86 (m, 3H), 7,76-7,65 (m, 1H), 7,65-7,51 (m, 2H), 7,31 (s, 1H, COOH), 7,25 (s, 1H, H3), 7,17 (d, J = 2,6 Hz, 1H, H4), 7,07 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H, H6), 4,06 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,30-3,18 (m,

2H), 2,99-2,81 (m, 2H), 2,13 (dc, $J = 11,4, 5,9$ Hz, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,74-1,33 (m, 4H); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161,9, 155,5, 137,3, 134,6 (CH_{Ar}), 133,7, 131,9, 129,5 (2CH_{Ar}), 129,4, 127,0 (2CH_{Ar}), 116,6 (C6), 116,2 (C3), 116,1 (C7), 105,4 (C4), 65,3 (CH₂), 53,4 (CH₂), 52,5 (2CH₂), 23,5 (CH₂), 22,7 (2CH₂), 21,3 (CH₂) (la señal para 158,4 (c, $J = 38,2$ Hz) y 115,2 (c, $J = 288,7$ Hz) corresponde a "CF₃COOH" añadido durante la preparación de la muestra). HRMS (ESI): Calc. para C₂₃H₂₆N₂O₅S⁺ [M + H]⁺: 443,1635. Observado: 443,1635.

Ácido 1-(fenilsulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxílico (MTP191). Siguiendo el **Método general C**, partiendo de 1-(fenilsulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (610 mg, 1,30 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (85:13,5:1,5) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP191** (447 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. >230 °C; IR (cm⁻¹) ν 3285 (COO-H), 1609 (C=O), 1354 (O=S=O), 1223 (C-O-C); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00-7,88 (m, 3H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,25 (s, 1H, H3), 7,17 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H4), 7,07 (dd, $J = 9,2, 2,5$ Hz, 1H, H6), 4,06 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 3,64-2,97 (m, 10H), 3,16 (s, 1H), 2,16-2,09 (m, 2H) (la señal para "COOH" no se detectó); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 161,9, 155,4, 137,3, 134,5 (CH_{Ar}), 133,7, 131,8, 129,5 (2CH_{Ar}), 129,3, 127,0 (2CH_{Ar}), 116,5 (C6), 116,2 (C3), 116,1 (C7), 105,4 (C4), 78,6 (CH), 76,2, 65,1 (CH₂), 53,1 (CH₂), 50,0 (2CH₂), 47,7 (2CH₂), 44,9 (CH₂), 23,5 (CH₂) (la señal para 158,4 (c, $J = 37,6$ Hz) y 115,4 (c, $J = 289,8$ Hz) corresponde a "CF₃COOH" añadido durante la preparación de la muestra). HRMS (ESI): Calc. para C₂₅H₂₈N₃O₅S⁺ [M + H]⁺: 482,1744. Observado: 482,1736



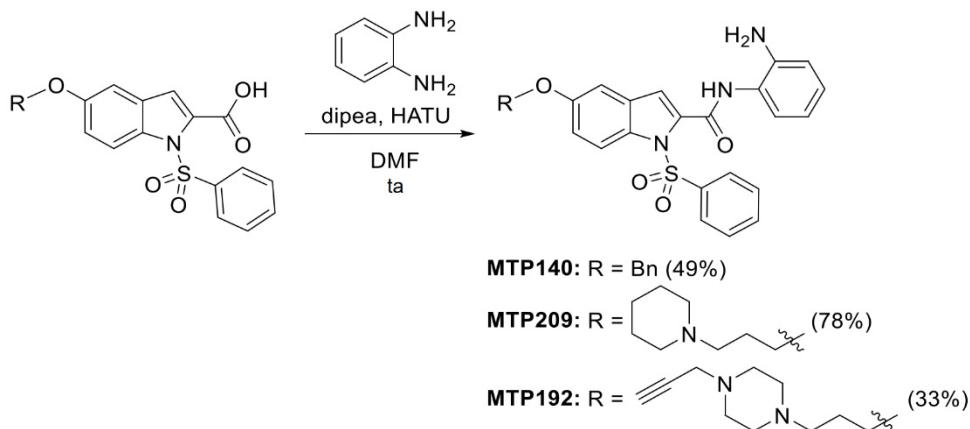
25

Esquema 26. Síntesis del compuesto 5-(bencilloxi)-N-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxamida (**MTP172**)

5-(Bencilloxi)-N-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxamida (MTP172).

Siguiendo el **Método general D**, partiendo de ácido 5-(bencilloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-

indolo-2-carboxílico (150 mg, 0,37 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol/NH₄OH (90:9:1) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP172** (10 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 108-10 °C; IR (cm⁻¹) ν 3302 (N-H), 3031 (O-H), 1651 (C=O), 1377 (O=S=O), 1161 (C-O-C); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13-8,09 (m, 2H), 7,87 (d, J = 9,1 Hz, 1H, H7), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,63-7,55 (m, 2H), 7,47-7,35 (m, 4H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,22 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 7,08 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,90 (d, J = 0,8 Hz, 1H, H3), 5,09 (s, 2H) (no se detectaron señales para "NH" y "OH"); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 158,2, 155,3, 137,3, 137,0, 134,5 (CH_{Ar}), 134,1, 130,3, 129,4 (2CH_{Ar}), 129,3, 128,4 (2CH_{Ar}), 127,9 (CH_{Ar}), 127,7 (2CH_{Ar}), 127,3 (2CH_{Ar}), 115,7 (C6), 115,2 (C7), 112,5 (C3), 105,4 (C4), 69,6 (CH₂). HRMS (ESI): Calc. para C₂₂H₁₉N₂O₅S⁺ [M + H]⁺: 423,1009. Observado: 423,1016



Esquema 27. Síntesis de los compuestos **MTP140**, **MTP209** y **MTP192**

15 **N-(2-Aminofenil)-5-(bencilio)-1-(fenilsulfonilo)-1H-indolo-2-carboxamida (MTP140).** Siguiendo el **Método general D**, partiendo de ácido 5-(bencilio)-1-(fenilsulfonilo)-1H-indolo-2-carboxílico (170 mg, 0,42 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (1 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP140** (101 mg, 49 %) en forma de un sólido de color pardo: p.f. 129-31 °C; IR (cm⁻¹) ν 3356 (N-H), 1663 (C=O), 1366 (O=S=O), 1151 (C-O-C); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,10 (s, 1H, NH), 8,10-8,08 (m, 2H), 7,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H, H7), 7,72-7,68 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,45-7,32 (m, 5H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,17 (s, 1H, H3), 7,12-7,10 (m, 1H, H6), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,03 (s, 2H, NH₂); ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 159,7, 155,5, 143,1, 137,1, 137,0, 136,5, 134,6 (CH_{Ar}), 130,3, 129,7 (CH_{Ar}), 129,5 (2CH_{Ar}), 128,4 (2CH_{Ar}), 127,9 (CH_{Ar}), 127,7 (2CH_{Ar}), 127,2 (2CH_{Ar}), 126,9, 126,4 (CH_{Ar}), 122,1, 116,0 (CH_{Ar}), 115,8 (CH_{Ar}), 115,7 (C6), 115,5 (C7), 112,6 (C3), 105,6 (C4), 69,6

(CH₂). HRMS (ESI): Calc. para C₂₈H₂₄N₃O₄S⁺ [M + H]⁺: 498,1482. Observado: 498,1482.

N-(2-Aminofenil)-1-(fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1H-indolo-2-

carboxamida (MTP209). Siguiendo el **Método general D**, partiendo de ácido 1-

5 (fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1H-indolo-2-carboxílico (200 mg, 0,45 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (2 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP209** (189 mg, 78 %) en forma de un sólido de color pardo: p.f. 123-5; IR (cm⁻¹) ν 3335 (N-H), 1662 (C=O), 1377 (O=S=O), 1158 (C-O-C); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H, H7), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,80 (s, 10 1H, NH), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,89-6,82 (m, 2H), 4,17 (s, 2H, NH₂), 4,02 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,73-2,46 (m, 6H), 2,18-2,02 (m, 3H), 1,77-1,68 (m, 4H), 1,54-1,49 (m, 2H); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 160,0, 156,6, 141,5, 136,3, 136,0, 134,2 (CH_{Ar}), 132,3, 130,4, 128,9 (2CH_{Ar}), 127,7 (CH_{Ar}), 127,5 (2CH_{Ar}), 15 126,1 (CH_{Ar}), 122,9, 119,1 (CH_{Ar}), 117,5 (CH_{Ar}), 117,4 (C3), 117,0 (C7), 116,5 (C6), 105,0 (C4), 66,6 (CH₂), 55,8 (CH₂), 54,4 (2CH₂), 26,0 (CH₂), 25,1 (2CH₂), 23,8 (CH₂). HRMS (ESI): Calc. para C₂₃H₃₃N₄O₄S⁺ [M + H]⁺: 533,2217. Observado: 533,2212.

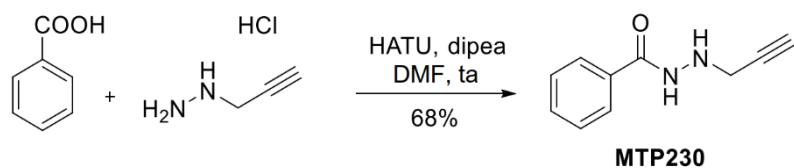
N-(2-Aminofenil)-1-(fenilsulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1H-

indolo-2-carboxamida (MTP192). Siguiendo el **Método general D**, partiendo de ácido

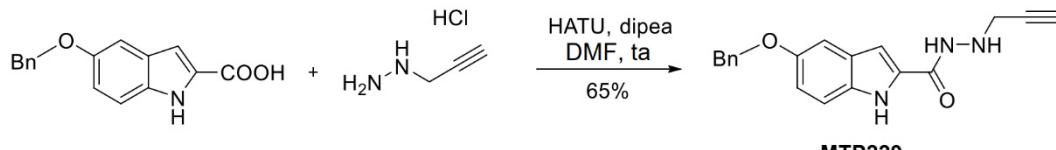
20 1-(fenilsulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1H-indolo-2-carboxílico (180 mg, 0,37 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando DCM/metanol (4 %) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP192** (70 mg, 33 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 70-2 °C; IR (cm⁻¹) ν 3287 (N-H), 1664 (C=O),

25 1367 (O=S=O), 1153 (C-O-C); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 9,1 Hz, 1H, H7), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,76 (s, 1H, NH), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5, 7,6 Hz, 2H), 7,16-7,08 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H, H6), 6,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H4), 6,88-6,78 (m, 2H), 4,02 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,31 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 2,79-2,46 (m, 9H), 2,26 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H) (la señal para "NH₂"

30 no se detectó); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 160,1, 156,8, 141,5, 136,3, 135,9, 134,2 (CH_{Ar}), 132,3, 130,4, 128,9 (2CH_{Ar}), 127,7 (CH_{Ar}), 127,4 (2CH_{Ar}), 126,1 (CH_{Ar}), 122,9, 119,1 (CH_{Ar}), 117,7 (C3), 117,4 (CH_{Ar}), 117,1 (C7), 116,6 (C6), 105,0 (C4), 78,7, 73,3 (CH), 66,7 (CH₂), 55,1 (CH₂), 53,1 (2CH₂), 51,8 (2CH₂), 46,8 (CH₂), 26,7 (CH₂). HRMS (ESI): Calc. para C₃₁H₃₄N₅O₄S⁺ [M + H]⁺: 572,2326. Observado: 572,2324.

**Esquema 28.** Síntesis del compuesto **MTP230**

N'-(Prop-2-in-1-il)benzohidrazida (MTP230). Siguiendo el **Método general para la síntesis de hidrazidas**, partiendo de ácido benzoico comercial (300 mg, 2,46 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando hexano/AcOEt (6:1) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP230** (290 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 76-8 °C; IR (cm⁻¹): ν 3286 (N-H), 3226 (N-H), 1626 (C=O); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H, NH), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 6,8 Hz, 2H), 5,14 (s, 1H, NH), 3,74 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,27 (t, J = 2,5 Hz, 1H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 167,4, 132,4, 132,0 (CH_{Ar}), 128,6 (2CH_{Ar}), 127,0 (2CH_{Ar}), 79,8, 72,6 (CH), 41,2 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para C₁₀H₁₁N₂O⁺ [M + H]⁺: 175,0866. Observado: 175,0860.

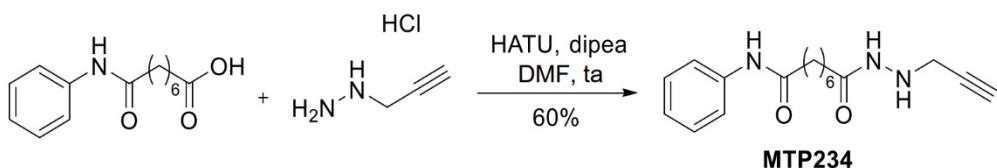


15

Esquema 29. Síntesis del compuesto **MTP229**

5-(Benciloxi)-N'-(prop-2-in-1-il)-1H-indolo-2-carbohidrazida (MTP229). Siguiendo el **Método general para la síntesis de hidrazidas**, partiendo de ácido 5-(benciloxi)-1H-indolo-2-carboxílico (140 mg, 0,52 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del residuo usando hexano/AcOEt (3:1) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP229** (109 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo: p.f. 150-2 °C; IR (cm⁻¹): ν 3329 (N-H), 3264 (N-H), 1620 (C=O), 1171 (C-O-C); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H, NH), 10,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H, NH), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H4), 7,03 (dd, J = 2,2, 0,9 Hz, 1H, H3), 6,91 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H, H6), 5,44 (c, J = 5,4 Hz, 1H, NH), 5,09 (s, 2H), 3,64 (dd, J = 5,2, 2,5 Hz, 2H), 3,12 (t, J = 2,5 Hz, 1H); ¹³C RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 160,8, 152,8, 137,6, 131,9, 130,4, 128,4 (2CH_{Ar}), 127,7 (3CH_{Ar}), 127,3, 115,1 (C6), 113,1 (C7), 103,5 (C4), 102,3 (C3), 81,3, 74,5 (CH), 69,6 (CH₂), 39,5 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para

$C_{19}H_{18}N_3O_2^+ [M + H]^+$: 320,1394. Observado: 320,1390.



Esquema 30. Síntesis del compuesto **MTP234**

5 **8-Oxo-N-fenil-8-(2-(prop-2-in-1-il)hidrazin-il)octanamida (MTP234).** Siguiendo el
Método general para la síntesis de hidrazidas, partiendo de ácido 8-oxo-8-
(fenilamino)octanoico (300 mg, 1,20 mmol), después de la cromatografía ultrarrápida del
residuo usando hexano/AcOEt (1:1) como eluyente, se obtuvo el compuesto **MTP234**
10 (219 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco: p.f. 130-2 °C; IR (cm⁻¹): ν 3326
(N-H), 3295 (N-H), 3282 (N-H), 1642 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s,
1H, NH), 9,33 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H, NH), 7,60-7,53 (m, 2H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,01 (tt, *J* =
7,4, 1,2 Hz, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H, NH), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,07 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 2,28
(t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,02 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,63-1,43 (m, 4H), 1,34-1,22 (m, 4H); ¹³C
15 RMN (126 MHz, DMSO-d₆) δ 171,4, 171,2, 139,3, 128,6 (2CH_{Ar}), 122,9 (CH_{Ar}), 119,0
(2CH_{Ar}), 81,4, 74,2 (CH), 39,5 (CH₂), 36,4 (CH₂), 33,4 (CH₂), 28,4 (CH₂), 28,4 (CH₂), 25,1
(CH₂), 25,0 (CH₂); HRMS (ESI): Calc. para C₁₇H₂₄N₃O₂⁺ [M + H]⁺: 302,1863. Observado:
302,1850.

20 Resultados biológicos

La relevancia biológica de los compuestos se evaluó mediante experimentos *in vitro* en glioblastoma. Para este fin, se seleccionaron un total de 30 compuestos procedentes de las diferentes fórmulas.

Como primer cribado, se realizaron ensayos de respuesta a la dosis en la estirpe celular de glioblastoma U87 para obtener los valores de CI50 de los diferentes compuestos (véase la figura 1). Las células se sembraron a una densidad de 1.500 células/pocillo en placas de 96 pocillos, se incubaron durante una noche y se trataron con concentraciones crecientes de los compuestos correspondientes. Después de 72 h de tratamiento, se determinó la viabilidad celular mediante el ensayo MTT. Para ello, se añadió MTT a los pocillos y las células se incubaron durante 3,5 h a 37 °C y con CO₂ al 5 %. A continuación, se retiró el medio y se añadió DMSO para suspender de nuevo los

cristales formados. La absorbancia a 570 nm se midió usando un espectrofotómetro y se usó el software GraphPad Prism para analizar los resultados y calcular los valores de CI50.

- 5 Basándose en los valores de CI50, DDI199, MTP142, MTP156, MTP150, FRB44 y FRB56 se seleccionaron para estudios posteriores, ya que parecen ser los compuestos más prometedores (véase la figura 1). Adicionalmente, para analizar el efecto de estos compuestos en otros tipos de cáncer, la CI50 de estos compuestos se midió en cáncer gástrico, de páncreas y de pulmón (Tabla 1).

10

Compuesto CI50 (μM)	U87 <i>Glioblastoma</i>	MKN45 <i>Cáncer gástrico</i>	RWP1 <i>Cáncer de páncreas</i>	H1299 <i>Cáncer de pulmón</i>
DDI199	3,23	2,41	1,33	3,83
FRB44	1,73	3,45	0,74	11,02
FRB56	1,62	1,97	0,81	4,99
MTP142	3,22	3,27	0,97	5,64
MTP156	3,13	5,74	1,17	6,63
MTP150	0,55	0,20	0,10	0,70

Tabla 1. Valores de CI50 de compuestos seleccionados en estirpes celulares de glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de páncreas y cáncer de pulmón.

- 15 Una vez seleccionados los compuestos más prometedores, se ensayó su capacidad para inhibir sus dianas potenciales. En primer lugar, se ensayó la capacidad de estos compuestos como inhibidores de HDAC. Para ello, se trataron células U87 con diferentes dosis de los compuestos en función de los valores de CI50 durante 48 h y los niveles de HDAC6 y HDAC1, así como la acetilación de sus dianas principales (α -tubulina e histona H3, respectivamente), se comprobaron mediante transferencia de Western. Para ello, se usaron anticuerpos específicos contra HDAC6 y HDAC1, α -tubulina acetilada e histona H3 acetilada, y se incluyó β -actina como control. Los anticuerpos secundarios fueron anti-conejo y anti-ratón ligados a peroxidasa de rábano picante (HRP), y la detección se realizó mediante quimioluminiscencia con el sustrato 20 NOVEX ECL Chemi.
- 25

A partir de este análisis, se encontró que todos los compuestos seleccionados pudieron

inhibir la actividad de HDAC1 y HDAC6 de manera dependiente de la dosis. Además, los niveles de HDAC1 se reducen al aumentar la concentración de los inhibidores, mientras que no existe un patrón claro en la expresión de HDAC6 (véanse las figuras 2A y 2B).

5

Como siguiente enfoque, se realizaron transferencias de Western adicionales, pero, en este caso, también se incluyeron SAHA y Tubastatina A en el estudio para comprobar si estos compuestos eran capaces de mejorar los inhibidores de HDAC actuales.

En términos generales, DDI199 muestra una mayor capacidad inhibitoria que SAHA y Tubastatina A en estirpes celulares de glioblastoma convencionales (figura 3A),

mientras que los FRB parecen ser más específicos para HDAC1, pero el efecto en HDAC6 es muy bajo en comparación con los HDACi comerciales (figura 3B). En cuanto a los MTP, MTP150 muestra una alta capacidad inhibidora, incluso superior o comparable a la de SAHA, mientras que el efecto de MTP142 y MTP156 es menor (figura 3C).

A continuación, se estudió la capacidad de los compuestos seleccionados para inhibir las MAO. Para este fin, se realizó un ensayo de inhibición de MAO tanto para MAO-A como para MAO-B, imitando la reacción que catalizan en presencia y ausencia de los

20 inhibidores potenciales. Brevemente, la solución de inhibidor que contenía los compuestos inhibidores potenciales (concentración final de 1 μ M y 10 μ M) y la solución enzimática se añadieron en una placa de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C durante 30 minutos. Después del tiempo de incubación, se añadió la solución de trabajo que contenía peroxidasa de rábano picante, Rojo Ampliflu y, después de 30 minutos de

25 incubación a 37 °C, la absorbancia a 570 nm se midió cada 5 minutos durante 30 minutos. A partir de este ensayo, se obtuvo el porcentaje de inhibición de MAO-A y MAO-B de cada compuesto (Tabla 2).

Compuesto	% de inhibición de MAO-A		% de inhibición de MAO-B	
	1 μ M	10 μ M	1 μ M	10 μ M
DDI199	n.i.	33,97 \pm 2,39	n.i.	55,90 \pm 5,78
FRB44	23,92 \pm 13,18	48,89 \pm 2,54	18,33 \pm 3,47	68,61 \pm 4,47
FRB56	34,99 \pm 7,25	61,50 \pm 4,01	83,40 \pm 7,76	89,03 \pm 8,05
MTP142	n.i.	30,34 \pm 3,89	n.i.	35,83 \pm 1,27
MTP156	n.i.	24,16 \pm 3,11	17,64 \pm 6,87	47,29 \pm 6,60
MTP150	10,38 \pm 3,96	36,60 \pm 0,24	32,78 \pm 6,02	89,58 \pm 2,08
Clorgilina	100	98,09 \pm 7,18	-	-
Selegilina	-	-	100	93,06 \pm 5,01
Rasalgilina	-	-	94,79 \pm 6,10	94,17 \pm 3,94

Tabla 2. Porcentaje de inhibición de la MAO de compuestos seleccionados a 1 μ M y 10 μ M. Los valores en negrita representan un porcentaje de inhibición superior al 50 %. n.i. = sin inhibición

5

A partir de los compuestos seleccionados, FRB56 es el que muestra el mayor efecto inhibidor de la MAO-A, mientras que DDI199, FRB44, FRB56 y MTP150 mostraron una alta capacidad inhibidora de la MAO-B. Por lo tanto, se seleccionaron los compuestos con un porcentaje inhibidor superior al 50 % y se calculó su IC50 repitiendo el mismo protocolo y usando concentraciones crecientes de cada compuesto (Tabla 3).

10

MAO-A		MAO-B	
Compuesto	CI50 (μ M)	Compuesto	CI50 (μ M)
FRB56	1,68	DDI199	14,86
Clorgilina	$9,66 \times 10^{-4}$	FRB44	3,16
		FRB56	0,15
		MTP150	1,50
		Selegilina	$2,86 \times 10^{-3}$
		Rasalgilina	$4,93 \times 10^{-3}$

Tabla 3. Valores de CI50 de compuestos seleccionados para MAO-A y MAO-B y sus respectivos compuestos de referencia, clorgilina (MAO-A) y selegilina y rasalgilina (MAO-B).

5

Se siguió una estrategia similar para estudiar la inhibición de la ChE. En este caso, se usó el método de Ellman. La solución enzimática y la solución inhibidora se incubaron junto con DTNB a 37 °C durante 20 minutos. A continuación, se añadió una solución de sustrato que contenía ATC o BTC (para estudiar la inhibición de AChE y BChE, 10 respectivamente) y la absorbancia se midió a 405 nm cada minuto durante 10 minutos. A partir de estas mediciones, se obtuvo el porcentaje de inhibición de cada compuesto (Tabla 4).

Compuesto	% de inhibición de AChE		% de inhibición de BChE	
	1 μ M	10 μ M	1 μ M	10 μ M
DDI199	n.i.	23,89 \pm 9,35	33,33 \pm 8,64	76,05 \pm 1,89
FRB44	n.i.	23,89 \pm 9,35	19,65 \pm 3,91	71,14 \pm 2,92
FRB56	n.i.	13,33 \pm 3,33	10,53 \pm 2,79	14,86 \pm 0,68
MTP142	n.i.	15,56 \pm 2,94	15,09 \pm 1,53	15,54 \pm 2,03
MTP156	n.i.	8,33 \pm 8,33	n.i.	6,51 \pm 2,79
MTP150	n.i.	11,67 \pm 7,26	18,60 \pm 3,51	56,47 \pm 2,52
Donepezilo		91,11 \pm 4,84	-	-
Rivastigmina		81,11 \pm 1,11	100	100

Tabla 4. Porcentaje de inhibición de la ChE de compuestos seleccionados a 1 μ M y 10 μ M. Los valores en negrita representan un porcentaje de inhibición superior al 50 %. n.i. = sin inhibición

5

Los resultados sugirieron que ninguno de los compuestos inhibió la AChE, mientras que DDI199, FRB44 y MTP150 mostraron capacidad inhibidora de la BChE. Por lo tanto, se midió la CI50 de los compuestos mencionados anteriormente (Tabla 5).

BChE	
Compuesto	CI50 (μ M)
DDI199	2,540
FRB44	8,243
MTP150	8,087
Rivastigmina	0,01221

10

Tabla 5. Valores de CI50 de compuestos seleccionados para BChE en comparación con el compuesto de referencia, rivastigmina.

- Adicionalmente, se realizaron estudios cinéticos para establecer el tipo de inhibición y obtener la constante de inhibición (K_i). Para este fin, se siguió el mismo protocolo, pero en este caso añadiendo concentraciones crecientes de sustrato y compuestos. Los resultados se representaron mediante gráficos de Lineeweaver-Burk, que también
- 5 indican el tipo de inhibición de cada compuesto (figura 4), y la constante de inhibición se midió a partir del gráfico secundario (figura 5). De acuerdo con los resultados, todos los compuestos seleccionados ejercieron una inhibición mixta, y sus valores de K_i se encuentran en el intervalo de μM .
- 10 Una vez comprobada la capacidad inhibidora de los compuestos, se realizaron ensayos de immunofluorescencia para estudiar su efecto sobre la proliferación celular y la apoptosis. Para ello, se incubaron células U87 durante 48 h con concentraciones crecientes de los compuestos. Posteriormente, las células se incubaron con anticuerpos antifosfohistona H3 o anticaspasa-3 para estudiar la proliferación o la apoptosis,
- 15 respectivamente. Se usaron anticuerpos secundarios IgG anti-ratón y anti-conejo Alexa Fluor 555, y el ADN nuclear se tiñó con DAPI. Las imágenes se tomaron con un microscopio Eclipse 80i.
- 20 Los resultados demostraron que todos los compuestos ensayados redujeron la capacidad proliferativa de las células U87, lo que se refleja en una reducción de las células PH3 positivas. Además, este efecto depende de la dosis, ya que el aumento de las concentraciones de los compuestos se asocia a una menor capacidad de proliferación (figura 6). Además, el número de células caspasa-3 positivas aumenta cuando las células se tratan con los compuestos, lo que indica la capacidad de los
- 25 compuestos para inducir la apoptosis. Se observó que este efecto también depende de la dosis (figura 7).
- 30 Se realizaron los mismos experimentos en células procedentes de pacientes enriquecidas con células madre (GNS166) para observar si los compuestos también podían afectar a las células madre. Estos resultados demuestran que la proliferación también se redujo (figura 8) y la apoptosis aumentó (figura 9) de manera dependiente de la dosis para estas células.
- 35 Tras el cribado de este subconjunto de compuestos, y basándonos en los prometedores resultados obtenidos, se decidió profundizar en el análisis de DDI199, MTP150, FRB44

y FRB56.

En primer lugar, se ensayó si el efecto citotóxico de los compuestos era exclusivo de la estirpe celular U87 o si se repetía en otras estirpes celulares de glioblastoma. Con este
5 objetivo, se realizaron ensayos MTT adicionales siguiendo el mismo protocolo en otras estirpes celulares de glioblastoma convencionales (U251) y procedentes de pacientes (GNS166 y GNS179). Además, para comparar el potencial de estos compuestos con otros paninhibidores, también se realizaron ensayos MTT para SAHA. Los resultados mostraron que estos compuestos tienen un mayor efecto citotóxico que SAHA en
10 estirpes celulares convencionales, mientras que el efecto es similar en células madre (Tabla 6).

CI50 (μ M)	DDI199	MTP150	FRB44	FRB56	SAHA
U87	3,23	0,55	1,73	1,62	4,49
U251	5,45	1,02	3,13	12,07	16,03
GNS166	16,38	11,97	15,07	13,75	14,04
GNS179	4,75	6,03	1,77	4,50	5,16

Tabla 6. Comparación de los valores de CI50 de DDI199, MTP150, FRB44 y FRB56
15 con el paninhibidor SAHA en estirpes celulares convencionales (U87 y U251) y procedentes de pacientes (GNS166 y GNS179).

Además, se completaron ensayos de inmunofluorescencia para las diferentes moléculas en estirpes celulares convencionales (U251) y procedentes de pacientes (GNS166 y
20 GNS179). Los resultados demostraron que DDI199, MTP150, FRB44 y FRB56 reducen significativamente la proliferación celular (figura 10) e inducen la apoptosis (figura 11) en todas las estirpes celulares ensayadas, y que, en todos los casos, el efecto depende de la dosis.

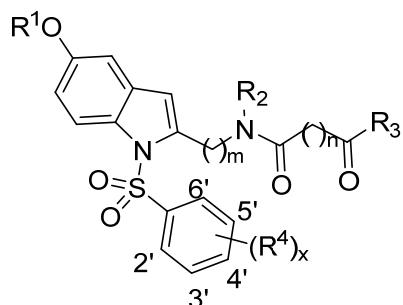
25 A continuación, para caracterizar mejor el mecanismo de acción de DDI199, MTP150, FRB44 y FRB56, se realizaron estudios de ARNsec y proteómica en células GNS166, comparando el control con células tratadas con 5 μ M de cada compuesto. En el caso de DDI199, los genes con regulación negativa se asociaron a vías relacionadas con el ciclo celular, tanto a nivel de ARN como de proteína. En cuanto a los genes con regulación

negativa, los resultados sugieren que podrían estar más asociados con la neurotransmisión y la sinapsis (figuras 12 y 13). Los genes relacionados con el ciclo celular también presentan regulación negativa en el caso de MTP150, mientras que los genes con regulación positiva también presentan cierta asociación con la 5 neurotransmisión (figuras 14 y 15), y se obtuvieron resultados similares para FRB44 y FRB56.

Debido a los prometedores resultados obtenidos en ensayos *in vitro*, se realizó un estudio *in vivo* para ensayar la eficacia de DDI199 en ratones. Para este fin, se 10 inyectaron por vía subcutánea 5×10^5 células en dos costados de ratones atípicos *Foxn1*. Una vez que los tumores alcanzaron un tamaño de 25-50 mm³, los tumores se trataron con 20 µM de DDI199 o SAHA, siguiendo un programa de 5 días de tratamiento y 2 días de descanso. Los resultados demostraron que el tratamiento de tumores con 15 DDI199 reduce el crecimiento tumoral, de manera similar a lo observado con SAHA (figura 16).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

5

o una sal farmacéutica del mismo, en donde:

R¹ representa H, -alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo o Cy₁(alquilo C₂₋₄);

Cy₁ representa un anillo saturado de 5 a 8 miembros, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, Se y S; en donde Cy₁ está unido al resto de la

10 molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por un grupo R⁵;

R² representa H, Me, CH₂C≡CH, CH₂CH=C=CH₂ o CH₂CH=CH₂;

R³ representa OH, -O-alquilo C₁₋₄, NHOH, NHNR⁶R⁷ u *ortho*-NH₂(C₆H₄)NH;

R⁴ representa H, alquilo C_{1-C5}, -O-alquilo C_{1-C5}, -OH, -NO₂, halógeno, CN, CO₂Et o

15 SO₂Ph, en donde R⁴ se encuentra en cualquier posición disponible C2', C3', C4', C5', C6';

R⁵ representa H o -alquilo C₁₋₆;

R⁶ representa H, -OH o -alquilo C₁₋₆, preferentemente H o -alquinilo C₁₋₄;

R⁷ representa H, -OH o -alquilo C₁₋₆;

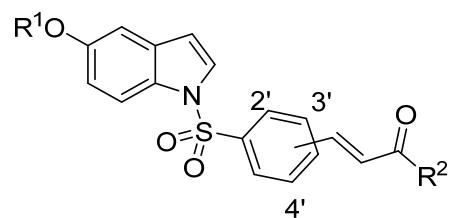
20 x representa 1, 2, 3 y/o 4;

n representa 2, 3, 4, 5 o 6; y

m representa 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de fórmula II:

25



II

o una sal farmacéutica del mismo, en donde:

R¹ representa -alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo o Cy₁(alquilo C₂₋₄);

- 5 Cy₁ representa un anillo saturado de 5 a 8 miembros, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, Se y S; en donde Cy₁ está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por un grupo R³;

R² representa un grupo -OH, -O-alquilo C₁₋₄, -NHOH, -NHNR⁴R⁵ u *ortho*-NH₂(C₆H₄)NH

- 10 instalado en el grupo α,β-insaturado situado en cualquier posición disponible C2', C3' o C4' de la molécula;

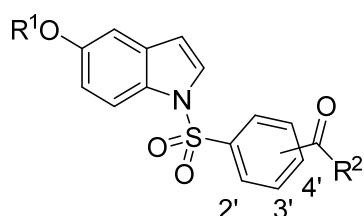
R³ representa H o -alquinilo C₁₋₄;

R⁴ representa H, -OH o -alquilo C₁₋₆; y

R⁵ representa independientemente H o -alquilo C₁₋₆.

15

3. Un compuesto de fórmula III:



III

- 20 o una sal farmacéutica del mismo, en donde:

R¹ representa -alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo o Cy₁(alquilo C₂₋₄);

- Cy₁ representa un anillo saturado de 5 a 8 miembros, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, Se y S; en donde Cy₁ está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por un grupo R³;

- 25 R² representa un grupo -OH, -O-alquilo C₁₋₄, NHOH, NHNR⁴R⁵ u *ortho*-NH₂(C₆H₄)NH instalado en el grupo carboxilato situado en cualquier posición disponible C2', C3' o C4'

de la molécula;

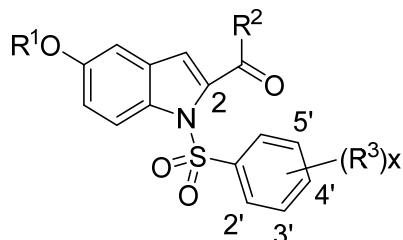
R³ representa H o -alquinilo C₁₋₄;

R⁴ representa H, -OH o -alquilo C₁₋₆; y

R⁵ representa H o -alquilo C₁₋₆.

5

4. Un compuesto de fórmula IV:



IV

o una sal farmacéutica del mismo, en donde:

10 R¹ representa -alquilo C₁₋₄, fenilo, bencilo o Cy₁(alquilo C₂₋₄);

Cy₁ representa un anillo saturado de 5 a 8 miembros, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, Se y S; Cy₁, en donde Cy₁ está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, y en donde Cy₁ está opcionalmente sustituido por un grupo R⁴;

15 R² representa un grupo OH, -O-alquilo C₁₋₄, NHOH, NHNR⁵R⁶ u *ortho*-NH₂(C₆H₄)NH instalado en el grupo carboxílico situado en la posición C2' de la molécula; cada R³ representa independientemente H; halógeno, Me, -C₃H₇, -OMe o -CF₃; o dos grupos R³ forman un anillo benceno condensado dando como resultado un grupo 1-naftilo o 2-naftilo;

20 x representa 1, 2, 3 y/o 4;

R⁴ representa H o -alquinilo C₁₋₄;

R⁵ representa H o -alquinilo C₁₋₄; y

R⁶ representa H, -OH o -alquilo C₁₋₆, preferentemente, R⁶ representa independientemente H o -alquilo C₁₋₆.

25

5. El compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, que es *N*1-hidroxi-*N*8-((1-(fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-2-il)metil)-*N*8-(prop-2-in-1-il)octanodiamida (**DDI199**).

30 6. El compuesto de fórmula II, de acuerdo con la reivindicación 2, seleccionado de:

- 1-((3-Bromofenil)sulfonil)-5-metoxi-1*H*-indol (**MTP21**);
 5-(Benciloxi)-1-((3-bromofenil)sulfonil)-1*H*-indol (**MTP12**);
 1-((3-Bromofenil)sulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol (**MTP30**);
 1-((3-Bromofenil)sulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol
 5 (**MTP43**);
 (E)-3-(3-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilato de etilo (**MTP25**);
 (E)-3-(3-((5-(Benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilato de etilo (**MTP13**);
 (E)-3-(3-((5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilato de etilo
 10 (**MTP41**);
 (E)-3-(4-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilato de etilo (**SMD2**);
 (E)-3-(4-((5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilato de etilo
 15 (**APP13**);
 Ácido (E)-3-(3-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrílico (**MTP37**);
 Ácido (E)-3-(3-((5-(benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrílico (**MTP153**);
 15 Ácido (E)-3-(3-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrílico
 (**MTP146**);
 Ácido (E)-3-(4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrílico (**SMD3**);
 Ácido (E)-3-(4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrílico (**APP15**);
 (E)-N-hidroxi-3-(3-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida (**MTP142**);
 20 (E)-3-(3-((5-(Benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)-N-hidroxiacrilamida (**MTP156**);
 (E)-N-hidroxi-3-(3-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida
 25 (**MTP150**);
 (E)-N-hidroxi-3-(4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida (**SMD17**);
 (E)-N-hidroxi-3-(4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida
 30 (**APP19**);
 (E)-N-(2-Aminofenil)-3-(3-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida (**MTP143**);
 (E)-N-(2-Aminofenil)-3-(3-((5-(benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida
 35 (**MTP157**);
 (E)-N-(2-Aminofenil)-3-(3-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-
 il)sulfonil)fenil)acrilamida (**MTP167**);
 (E)-N-(2-Aminofenil)-3-(4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)fenil)acrilamida (**SMD10**); y
 (E)-N-(2-Aminofenil)-3-(4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-
 il)sulfonil)fenil)acrilamida (**APP17**).
 35 7.- El compuesto de fórmula III de acuerdo con la reivindicación 3, seleccionado de:

4-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (**MTP84**);
4-((5-(Benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (**MTP87**);
4-((5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (**MTP93**);
4-((5-(3-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoato de metilo (**MTP95**);
4-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzohidrazida (**MTP86**);
4-((5-(Benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzohidrazida (**MTP90**);
4-((5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzohidrazida (**MTP96**);
4-((5-(3-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzohidrazida (**MTP99**);
4-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-*N*'-propilbenzohidrazida (**FRB24**);
4-((5-(3-(Piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-*N*'-propilbenzohidrazida (**FRB44**);
4-((5-(3-(4-(Prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-*N*'-propilbenzohidrazida (**FRB56**);
4-((5-Metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-*N,N*'-dipropilbenzohidrazida (**FRB21**);
N-hidroxi-4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida (**MTP89**);
4-((5-(Benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)-*N*-hidroxibenzamida (**MTP98**);
N-Hidroxi-4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida (**MTP100**);
N-Hidroxi-4-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida (**MTP109**);
Ácido 4-((5-metoxi-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (**MTP105**);
Ácido 4-((5-(benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (**MTP148**);
Ácido 4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (**MTP162**);
Ácido 4-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (**MTP194**);
Ácido 3-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (**APP35**);
Ácido 3-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzoico (**APP37**);
N-(2-Aminofenil)-4-((5-(benciloxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida (**MTP155**);
N-(2-Aminofenil)-4-((5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida (**MTP165**); y
N-(2-Aminofenil)-4-((5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indol-1-il)sulfonil)benzamida (**MTP185**).

35 8. El compuesto de fórmula IV de acuerdo con la reivindicación 4, seleccionado de:

5-(Benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (**MTP127**);

1-(Fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (**MTP132**);

5-(Benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carbohidrazida (**MTP128**);

1-(Fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carbohidrazida (**MTP133**);

5 1-(Fenilsulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carbohidrazida (**MTP137**);

Ácido 5-(benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxílico (**MTP136**);

Ácido 1-(fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxílico (**MTP186**);

Ácido 1-(fenilsulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxílico (**MTP191**);

5-(Benciloxi)-*N*-hidroxi-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxamida (**MTP172**);

N-(2-Aminofenil)-5-(benciloxi)-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indolo-2-carboxamida (**MTP140**);

N-(2-Aminofenil)-1-(fenilsulfonil)-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxamida (**MTP209**); y

15 *N*-(2-Aminofenil)-1-(fenilsulfonil)-5-(3-(4-(prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi)-1*H*-indolo-2-carboxamida (**MTP192**).

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **I**, **II**, **III** o **IV** como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 10. Un compuesto de fórmula **I**, **II**, **III** o **IV** de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéutica del mismo, para su uso como un medicamento.

25

11. Un compuesto de fórmula **I**, **II**, **III** o **IV** de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer.

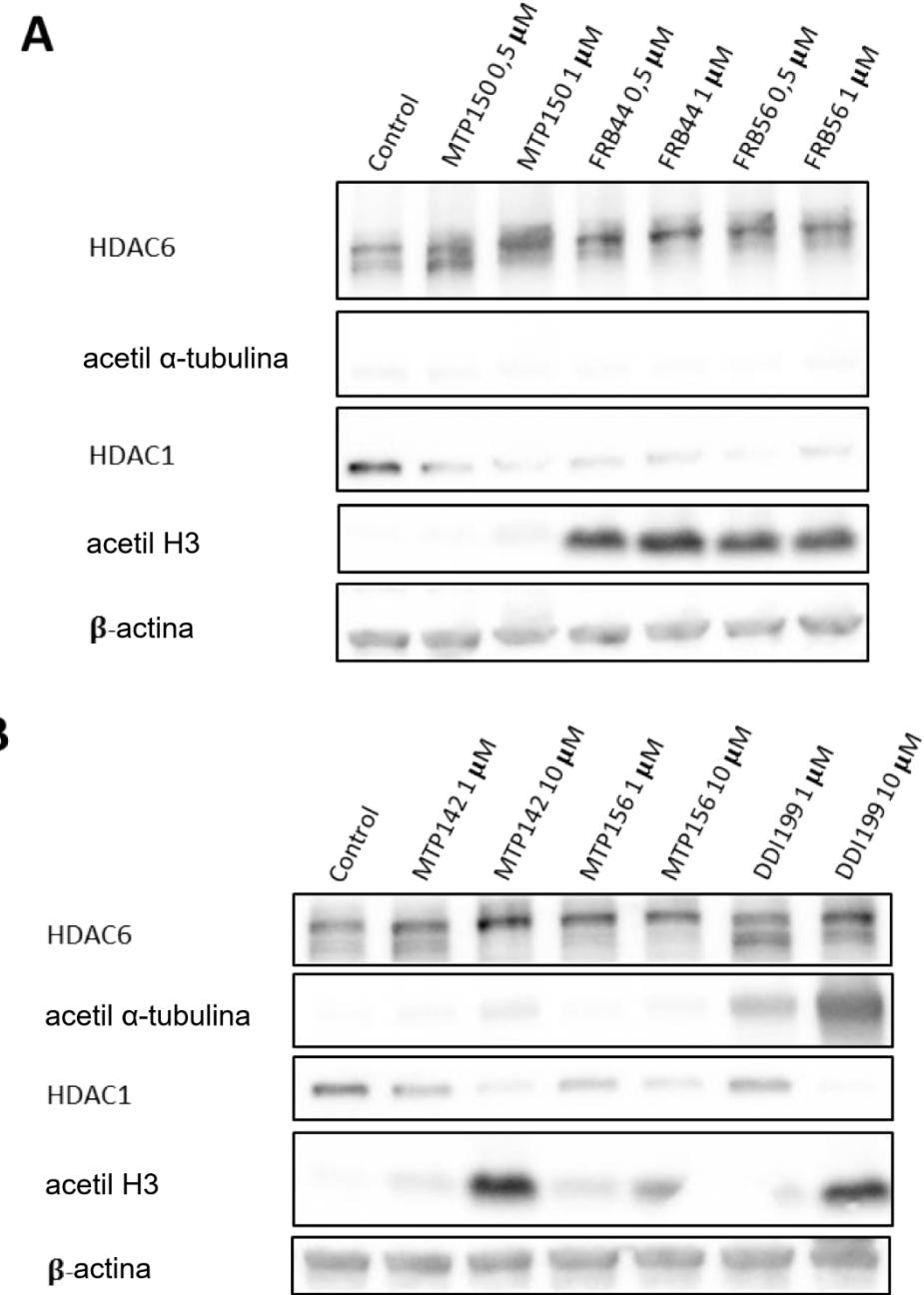
30 12. El compuesto de fórmula **I**, **II**, **III** o **IV** de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéutica del mismo, para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer se selecciona de glioblastoma, de páncreas, colorrectal, de pulmón, piel, gástrico, de mama, hígado, próstata, cabeza y cuello.

35 13. Un compuesto de fórmula **I**, **II**, **III** o **IV** de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica del mismo como se ha definido anteriormente, para identificar y evaluar de manera robótica otros compuestos que puedan ser útiles como medicamento.

FÓRMULA I		FÓRMULA II		FÓRMULA III		FÓRMULA IV	
Compuesto	IC50 (μ M) U87						
DDI199	3,23	MTP142	3,22	MTP89	> 100	MTP128	> 100
		MTP156	3,13	MTP98	69,66	MTP133	> 100
		MTP150	0,55	MTP96	61,82	MTP137	> 100
		MTP143	> 100	FRB44	1,73	MTP140	> 100
		MTP167	11,15	FRB56	1,62	MTP209	34,19
		SMD17	8,11	MTP100	11,57	MTP192	53,43
		SMD10	> 100	MTP109	> 100		
		MTP157	> 100	MTP90	25,29		
		APP17	7,48	MTP99	> 100		
				FRB24	7,16		
				FRB21	> 100		
				MTP155	19,83		
				MTP165	4,88		
				MTP195	5,66		

Fig. 1

**Fig. 2**

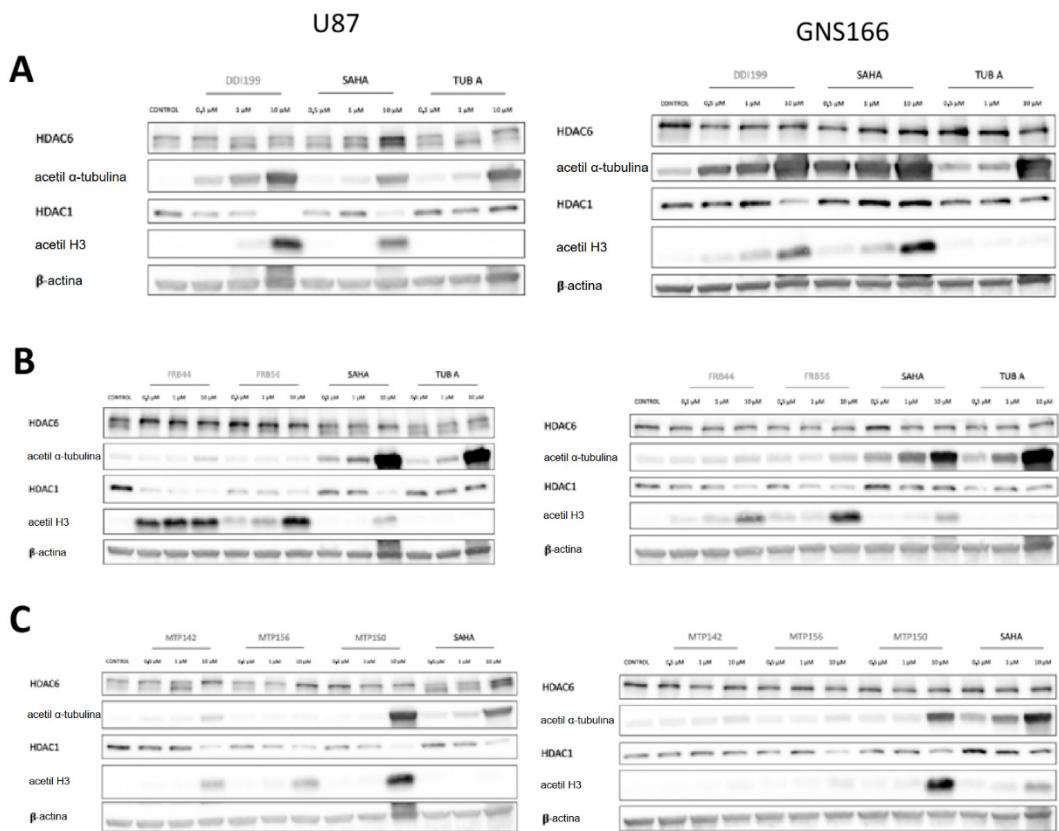


Fig. 3

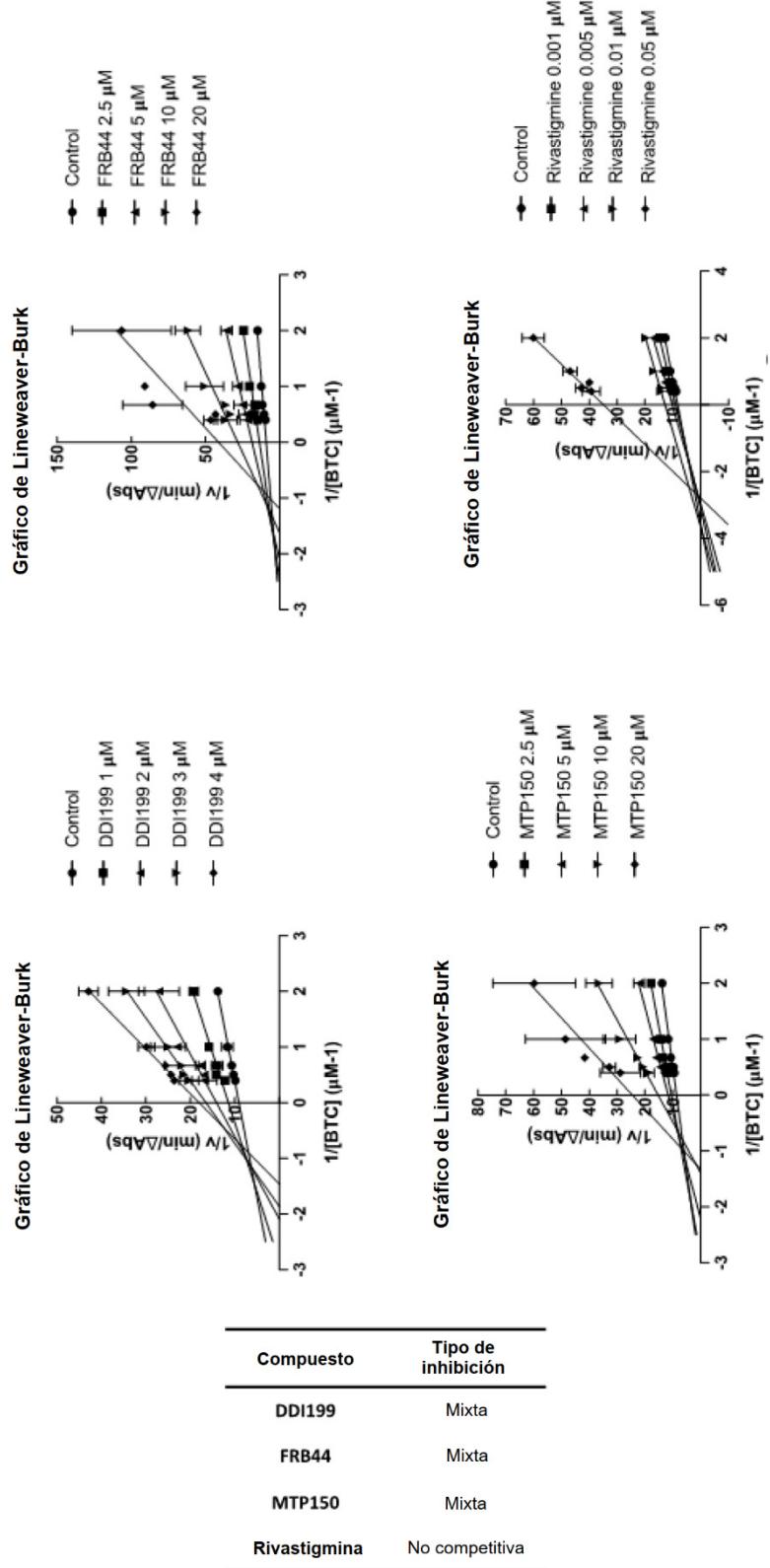


Fig. 4

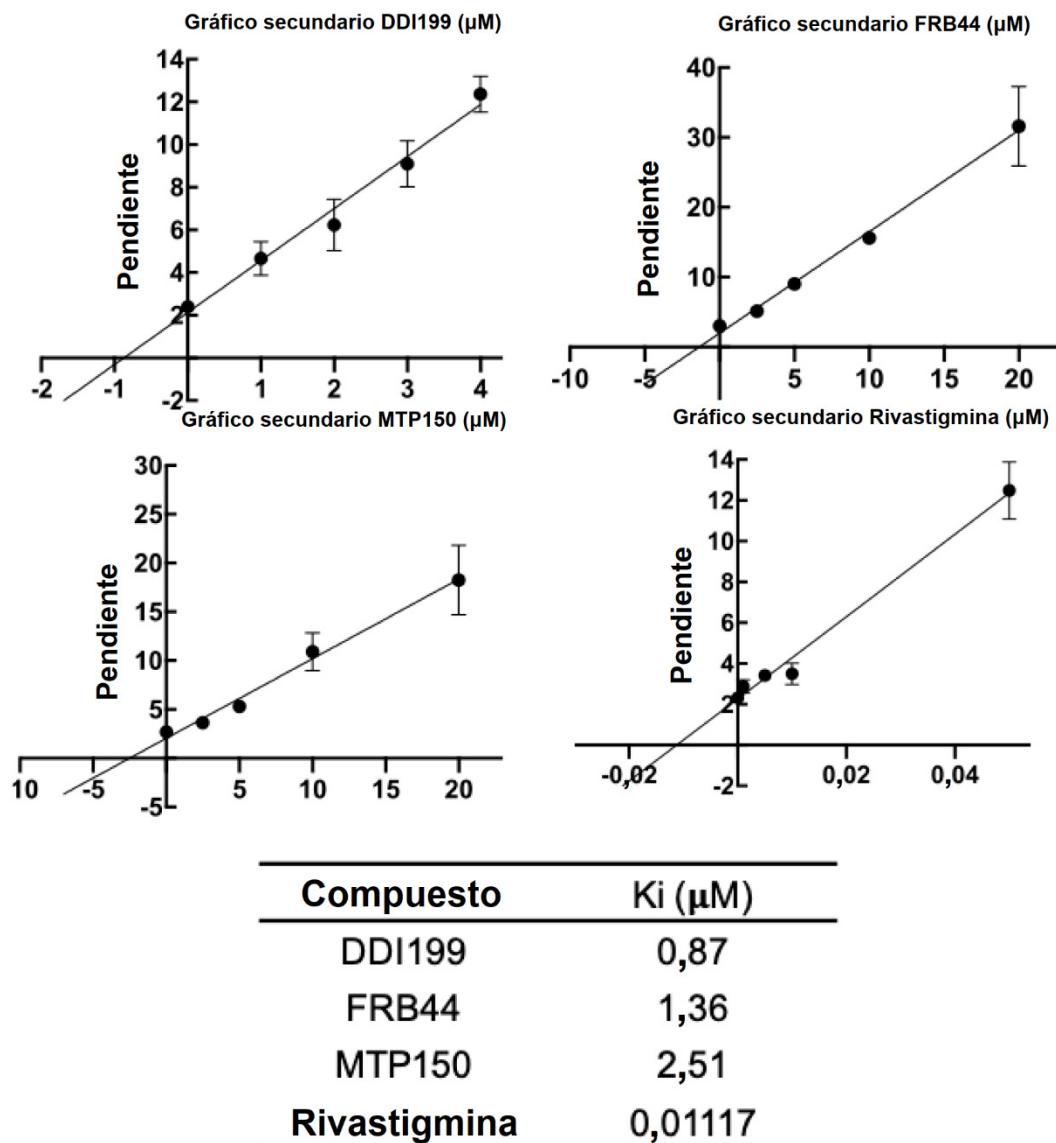
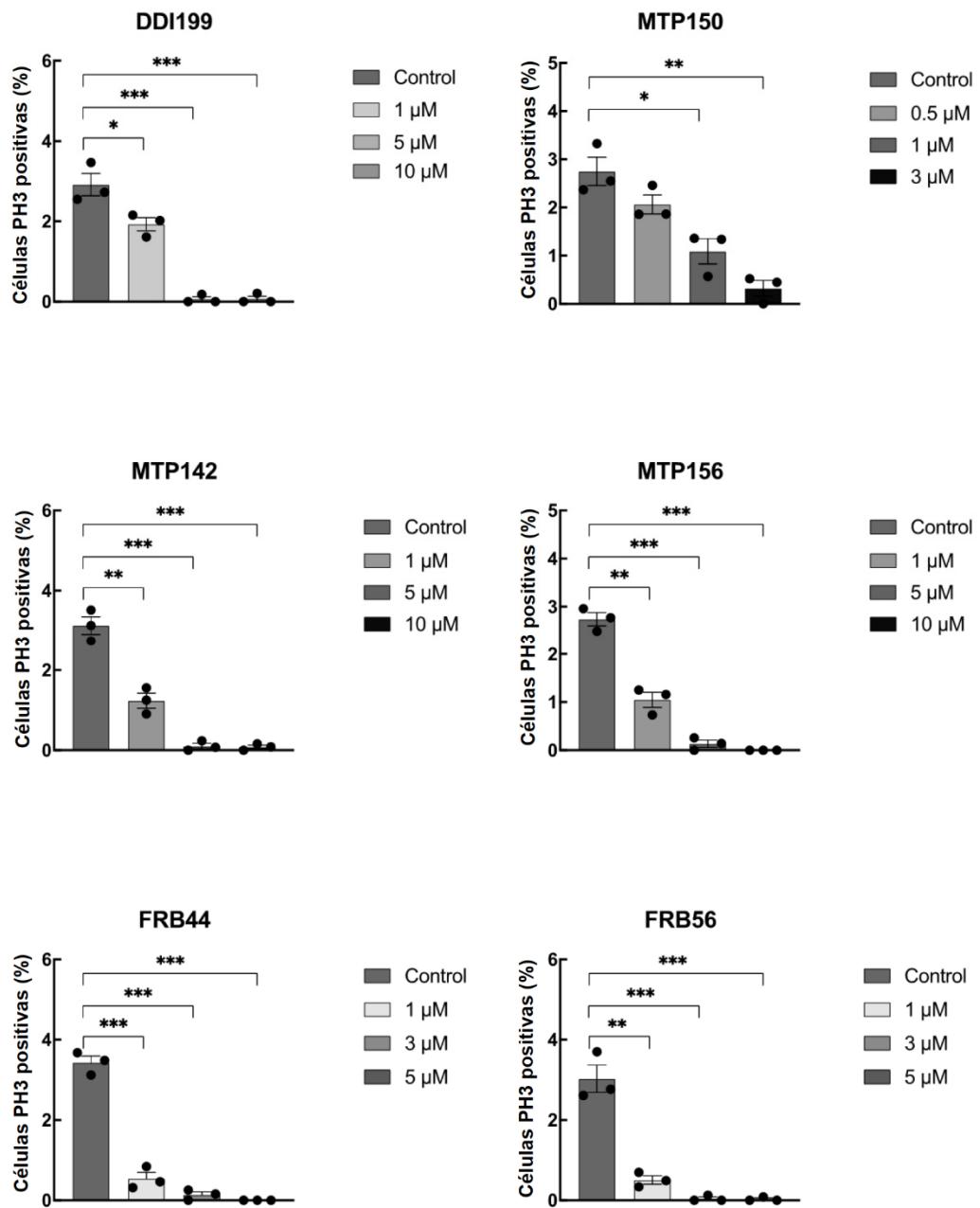


Fig. 5

**Fig. 6**

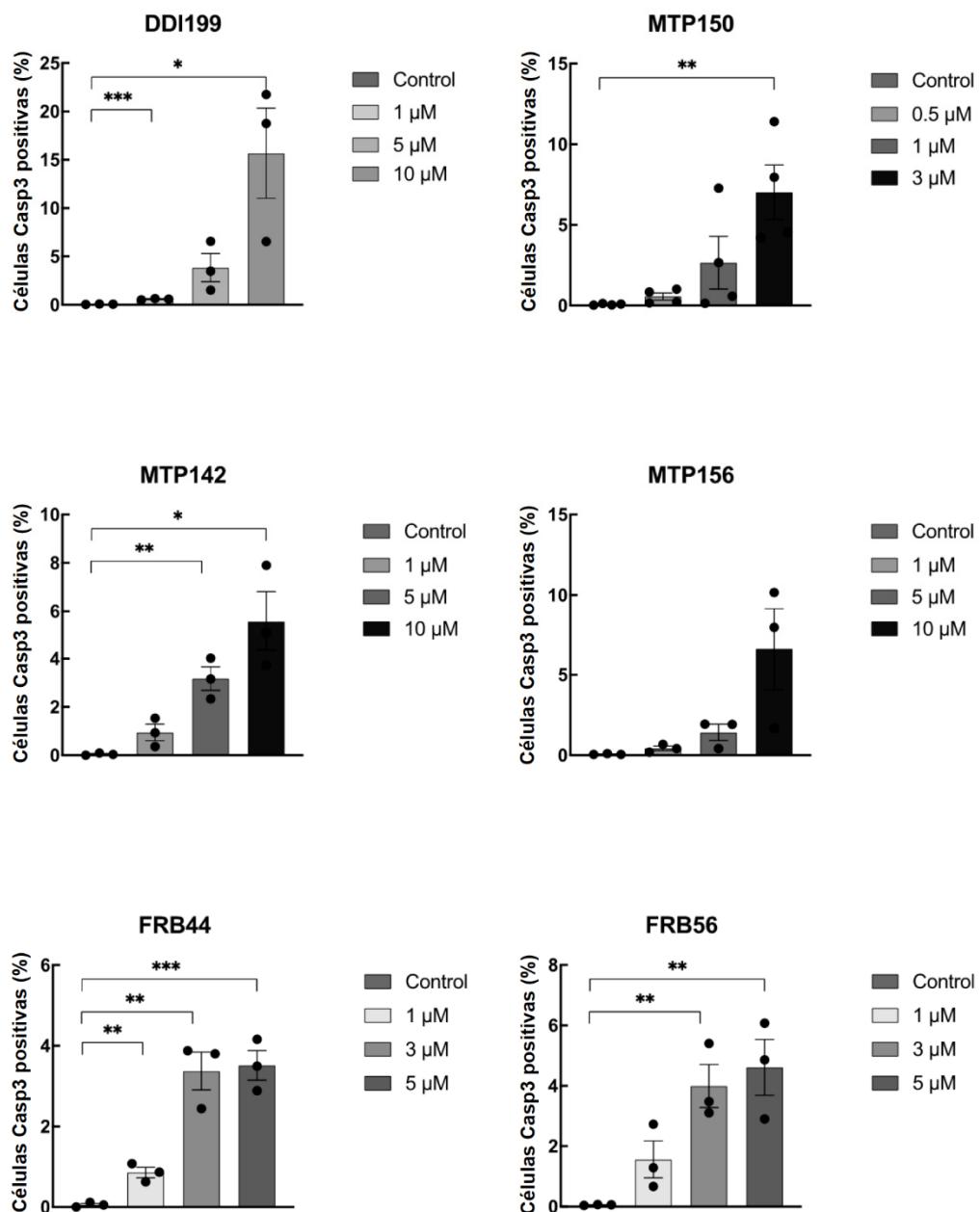
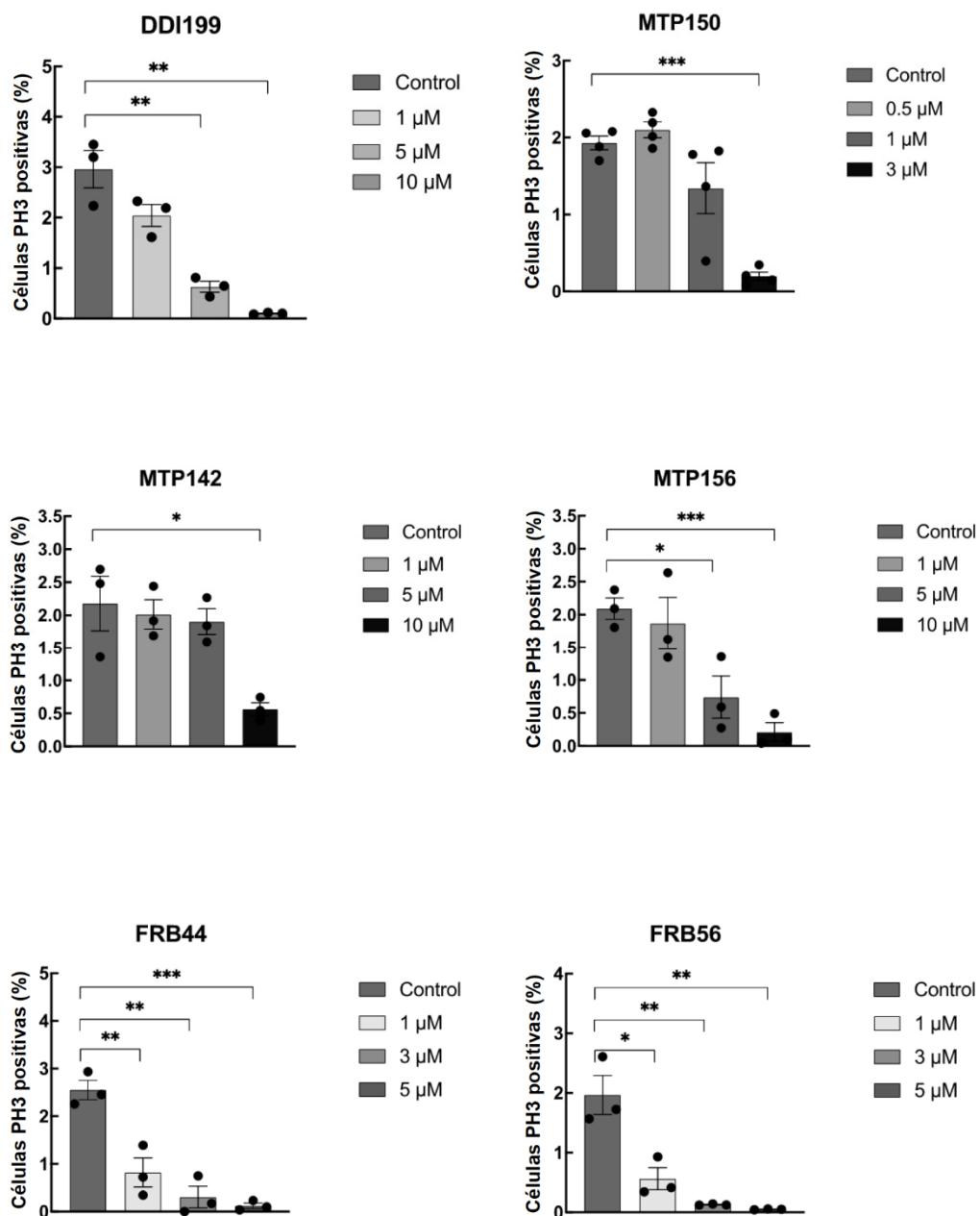
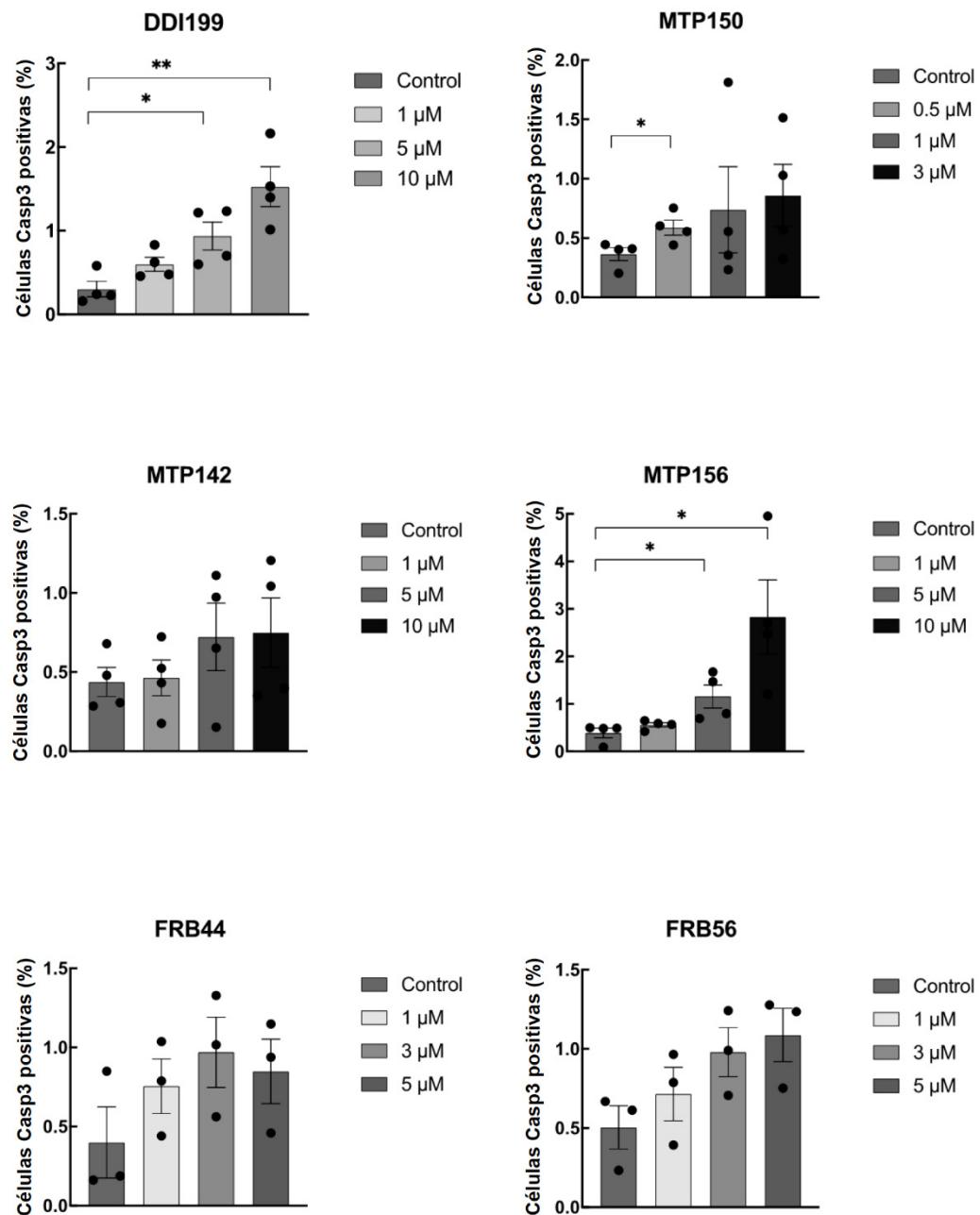


Fig. 7

**Fig. 8**

**Fig. 9**

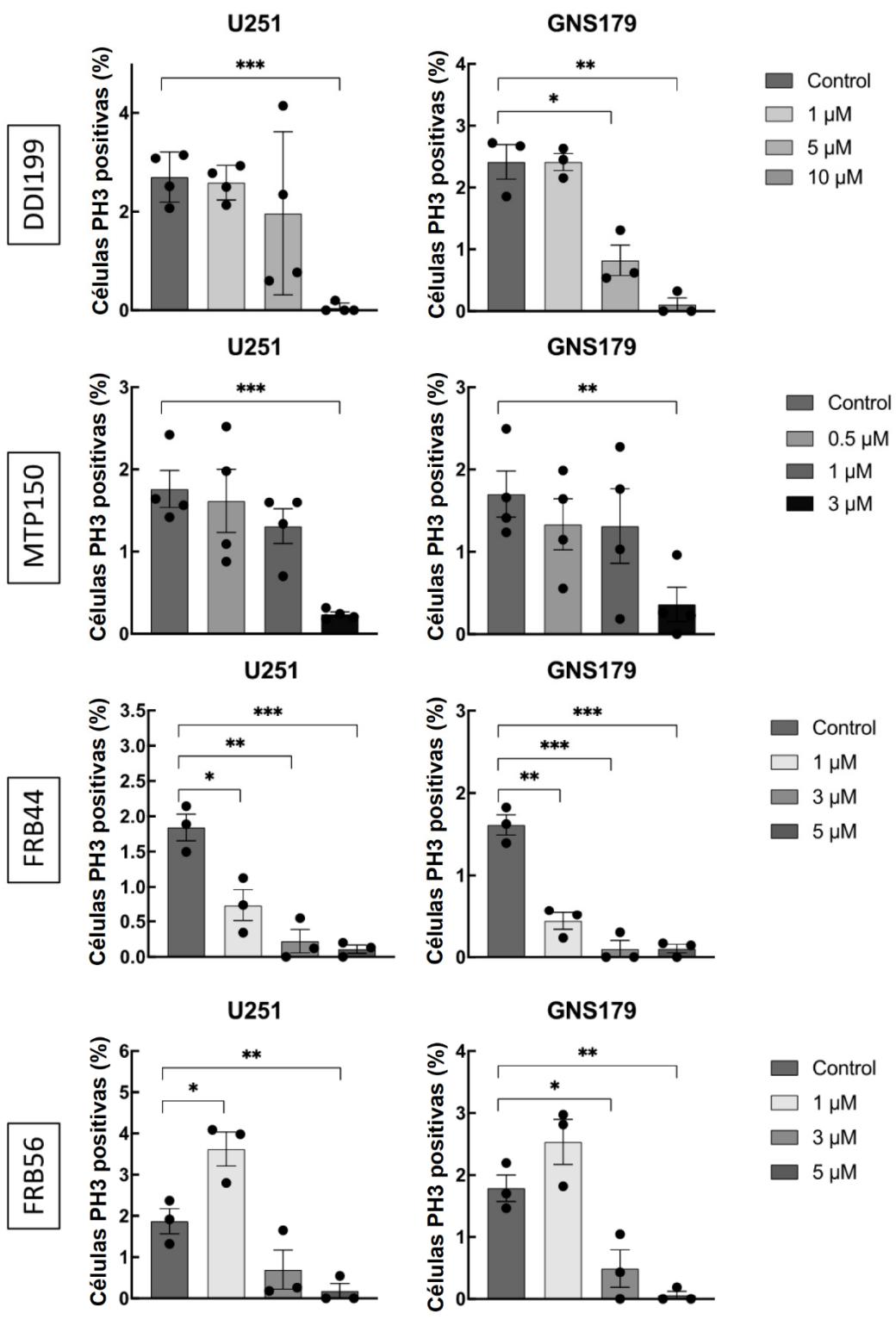


Fig. 10

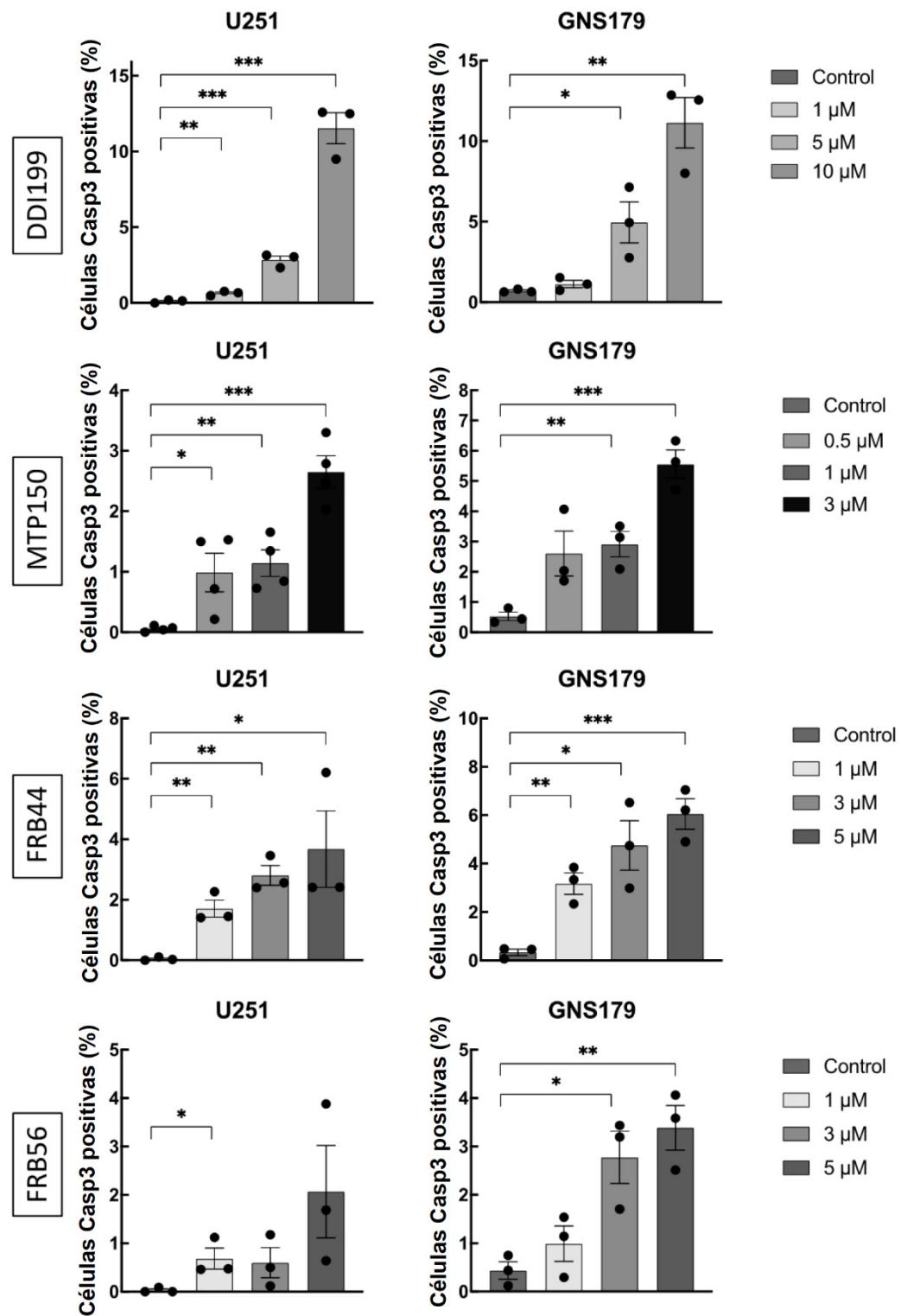


Fig. 11

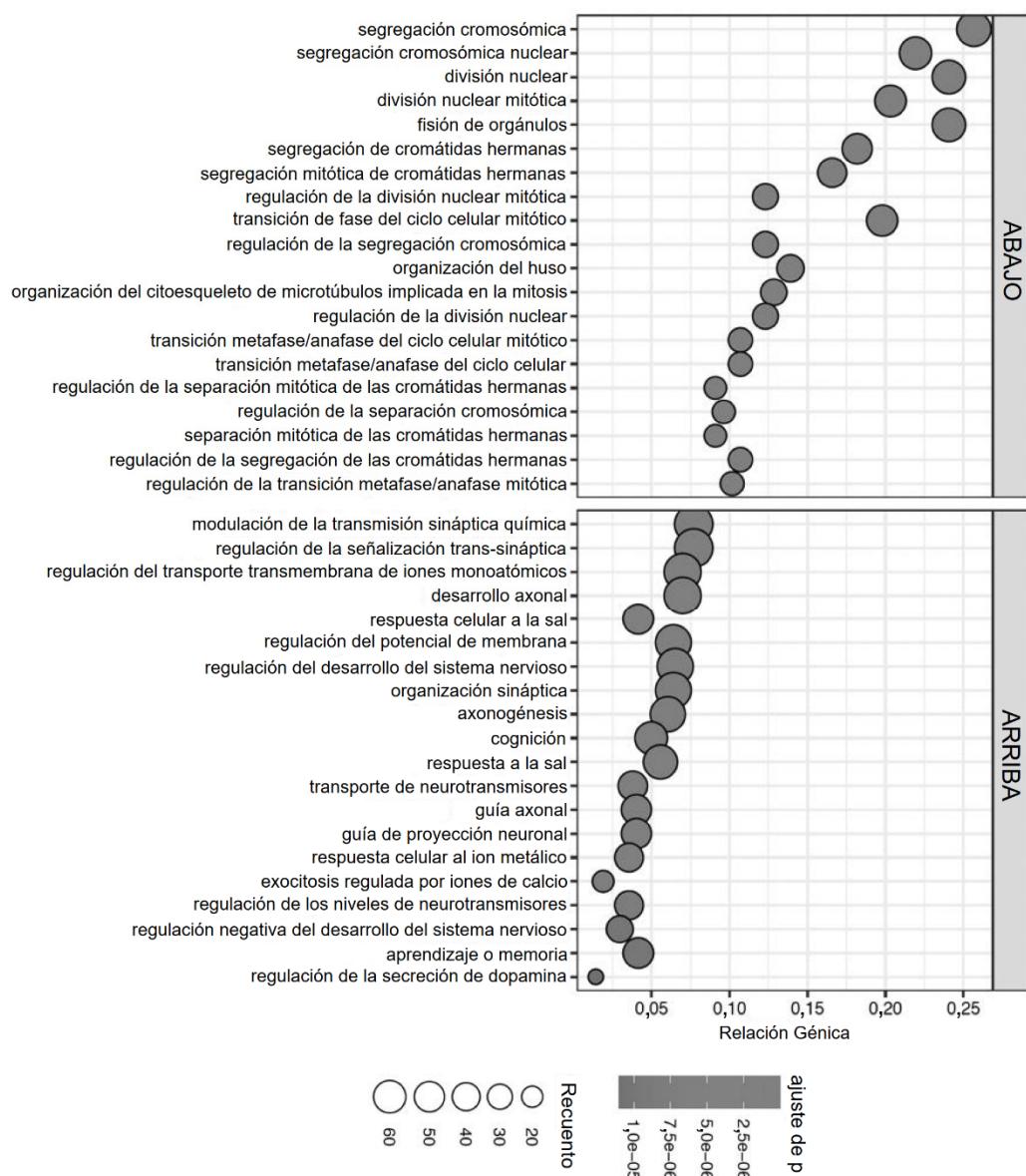


Fig. 12

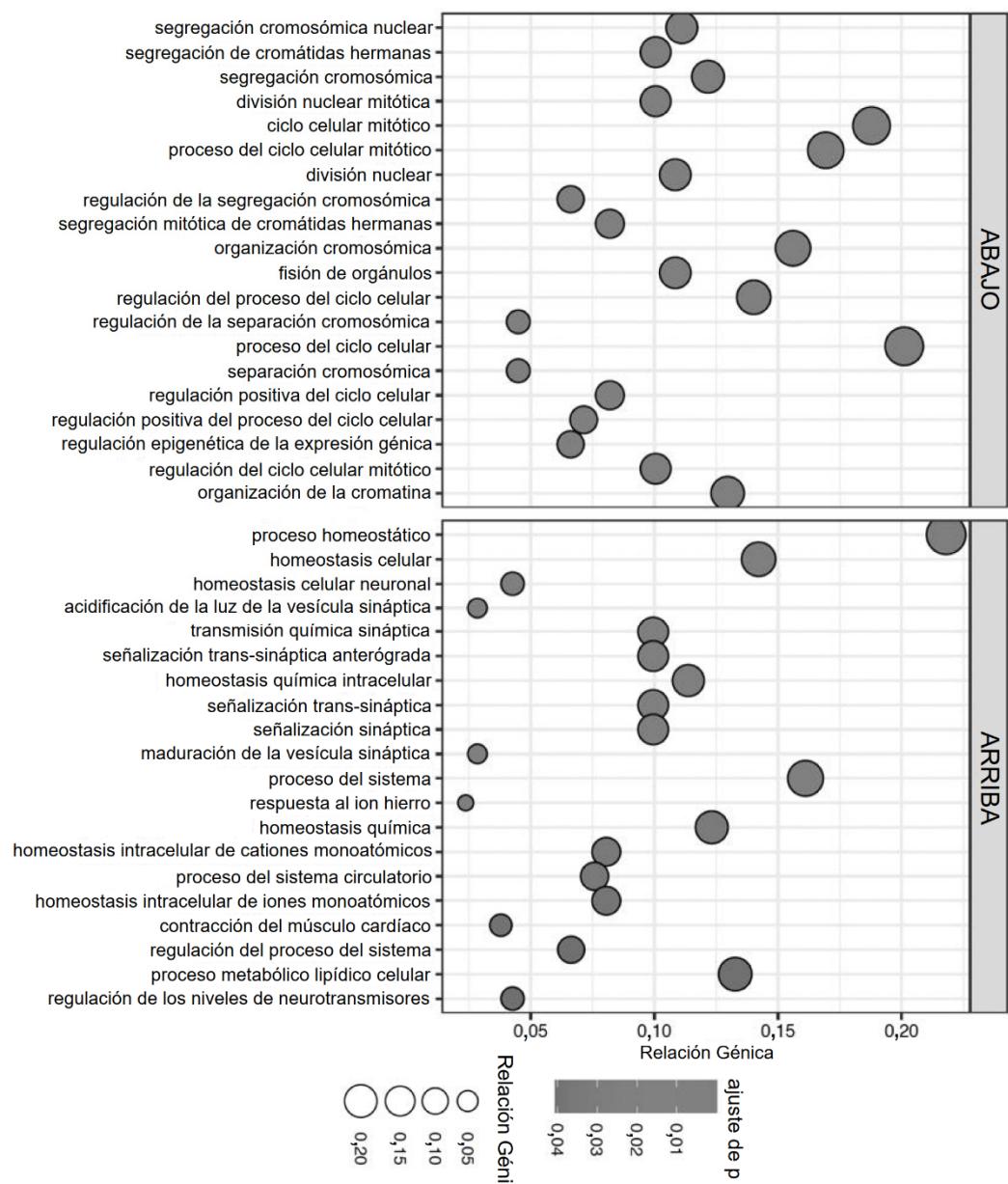


Fig. 13

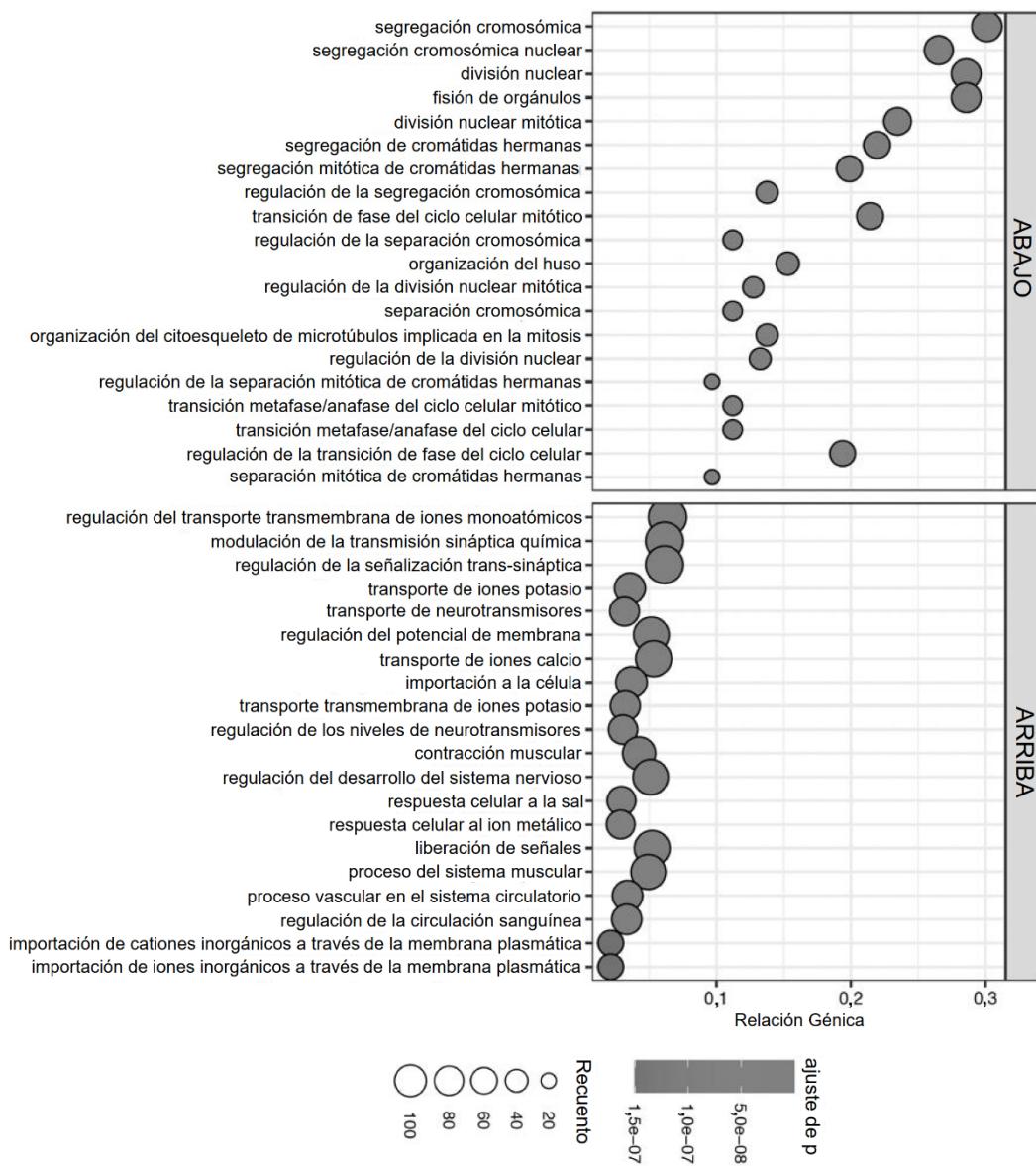


Fig. 14

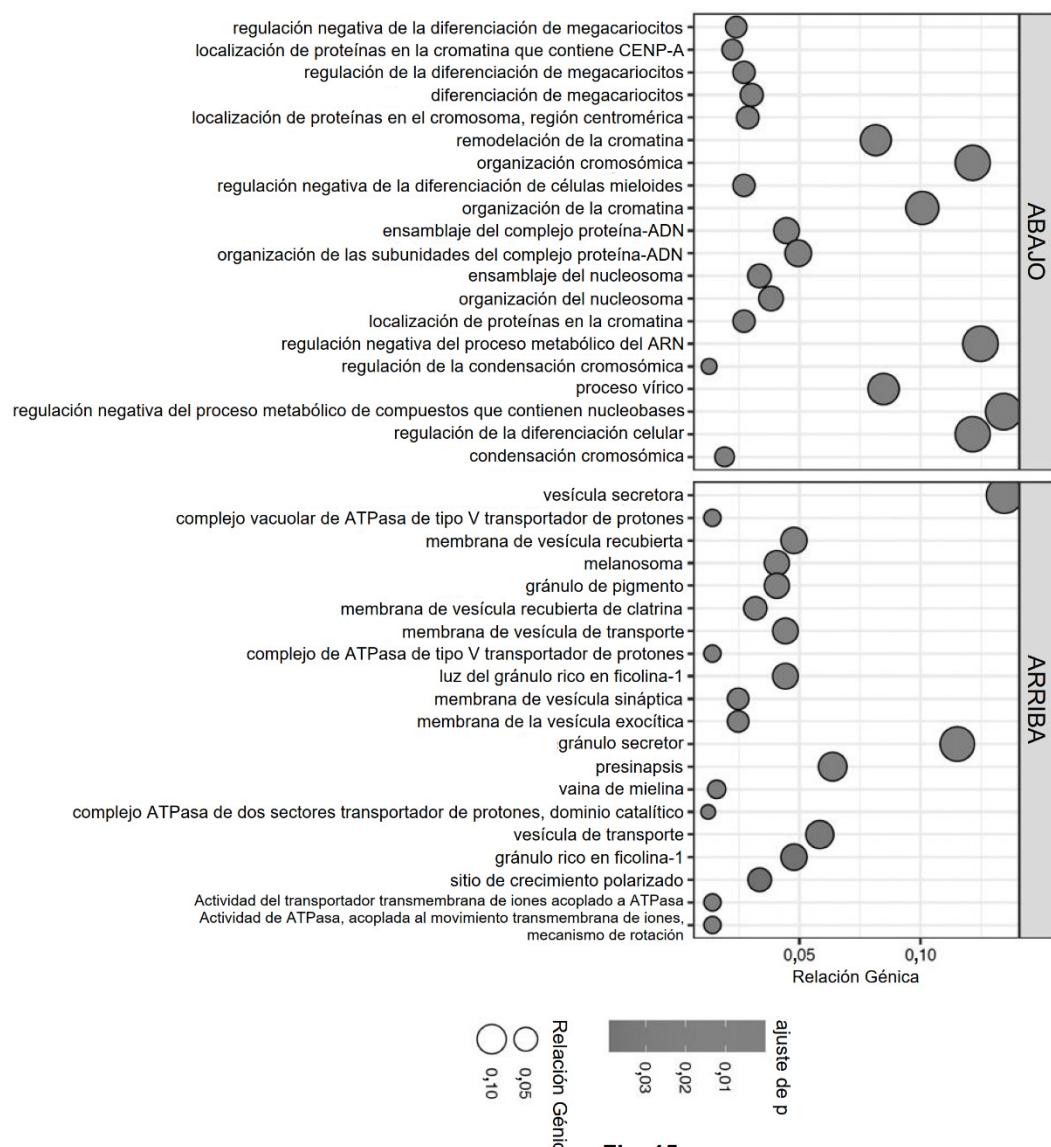


Fig. 15

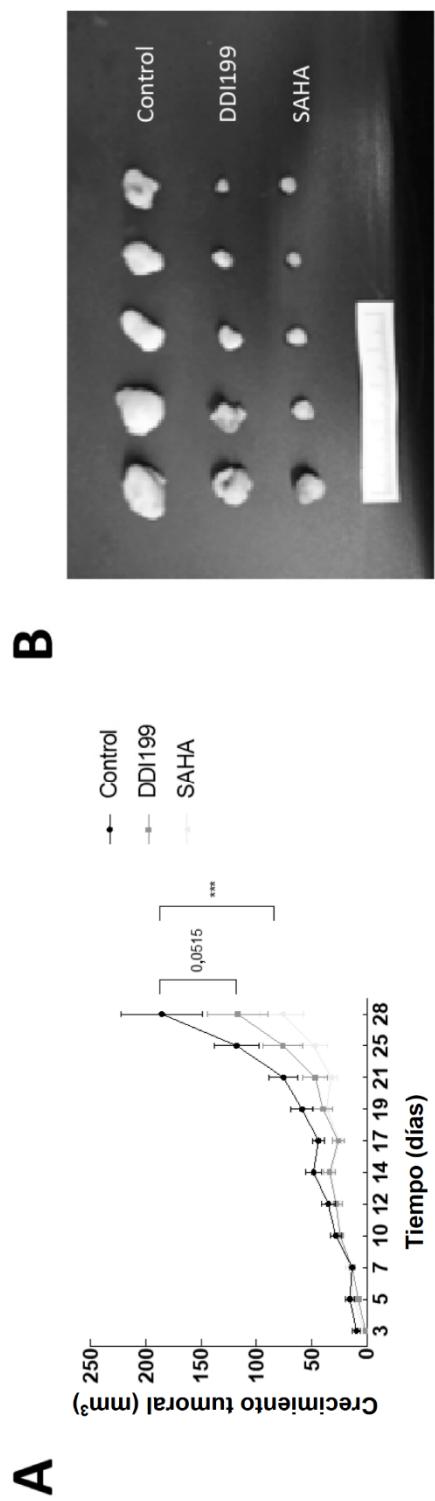


Fig. 16