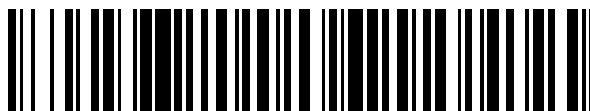


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 566**

51 Int. Cl.:

C07D 209/04 (2006.01)

C07D 209/44 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2010 E 10756300 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 2412706**

54 Título: **Nuevo derivado de hidroxamato, método para producirlo y composición farmacéutica que lo contiene**

30 Prioridad:

27.03.2009 KR 20090026578

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

26.12.2014

73 Titular/es:

**CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.
(100.0%)
8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu
Seoul 120-756, KR**

72 Inventor/es:

**LEE, SUNG SOOK;
LEE, KYUNG JOO;
LEE, CHANG SIK;
YANG, HYUN MO;
KIM, DO HOON;
CHOI, DAE KYU;
CHOI, HO JIN;
KIM, DAL HYUN;
HWANG, IN CHANG;
KIM, MI JEONG y
HAN, BYEONG HOON**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 525 566 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevo derivado de hidroxamato, método para producirlo y composición farmacéutica que lo contiene

5 **Ámbito técnico**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de hidroxamato y más concretamente a nuevos derivados de hidroxamato con actividad inhibidora de la histona deacetilasa, a isómeros del mismo, a sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a hidratos o solvatos del mismo, a su uso para preparar composiciones farmacéuticas que lo contengan, a un método para tratar enfermedades usando estas composiciones y a un método para preparar nuevos derivados de hidroxamato.

Estado técnico previo

15 La actividad de la histona deacetilasa (HDAC) está involucrada en una serie de estados patológicos, por ejemplo en el cáncer (Marks y otros, *Nature Reviews*, 1, 194-202, 2001), en la fibrosis quística (Li. S. y otros, *J. Biol. Chem.*, 274, 7803-7815, 1999), en la corea de Huntington (Steffan, J. S. y otros, *Nature*, 413, 739-743, 2001) y en la anemia de células falciformes (Gabbianelli. M. y otros, *Blood*, 95, 3555-3561, 2000).

20 Por consiguiente se han realizado intensos estudios sobre la regulación de la transcripción de las histona acetilasas (HATs) y de las histona deacetilasas (HDACs) implicadas en la estructura de la cromatina. Es sabido que las histona acetilasas son enzimas que catalizan la acetilación de los extremos N-terminales de la histona produciendo una estructura de cromatina inestable, mientras que las histona deacetilasas eliminan los grupos acetilo de las histonas para estabilizar la estructura de cromatina, interfiriendo en el acceso de factores de transcripción a genes diana y por tanto inhibiendo la actividad transcriptor. La acetilación de las histonas es regulada por histona deacetilasas que catalizan la eliminación de grupos acetilo de los restos de lisina de las histonas. Si los grupos acetilo están unidos a proteínas de histona se estimula la expresión de proteínas involucradas en la supresión del cáncer, pero al eliminar los grupos acetilo de las proteínas de histona se inhibe la expresión de proteínas involucradas en la supresión del cáncer. Por consiguiente la inhibición de la actividad de la histona deacetilasa (HDAC) detiene el ciclo celular, inhibe la formación de vasos sanguíneos, regula la inmunidad, produce la muerte celular, etc. Por lo tanto, inhibiendo la actividad enzimática de las histona deacetilasas se inhibe *in vivo* la acción de factores asociados a la supervivencia de las células cancerosas y se incrementa la actividad de factores asociados a la muerte de las células cancerosas, con lo cual se induce la muerte de las células cancerosas. Estudios recientes de enzimas modificadores de histona han revelado que las histona deacetilasas juegan un papel importante en la formación tumoral. La HDAC clonada de 35 11 miembros, expresada por humanos, se sobreexpresa en varias células tumorales y en este estado se inhibe la expresión de supresores tumorales tales como p53 y p21, pero aumentan los activadores tumorales tales como el factor-1 inducido por hipoxia y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG). En particular se observó una disminución de la acetilación de tubulina - que es mediada por histona deacetilasas - en pacientes con trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer.

40 Así, se ha admitido que la inhibición de la actividad de la histona deacetilasa es aplicable al tratamiento del cáncer y de otras enfermedades. De hecho la inhibición de la actividad de la histona deacetilasa por un inhibidor específico produce cambios en la acetilación de proteínas a nivel molecular y celular, en la expresión de un gen específico y en la morfología, proliferación y migración de las células.

45 Los inhibidores de histona deacetilasa encontrados hasta la fecha se pueden dividir en cuatro categorías según su estructura: 1) ácidos grasos de cadena corta (p.ej. ácido butírico y ácido valproico); 2) ácidos hidroxámicos (p.ej. tricoastatina A, SAHA y oxamflatina); 3) péptidos cíclicos (p.ej. depsipéptidos y trapoxina); y 4) benzamidas (p.ej. MS-275, MGCD 0103 y CI-994) (*International Journal of oncology [Revista internacional de oncología]* 33, 637-646, 2008). Estos inhibidores de histona deacetilasa (SAHA, piroxamida, escriptida, oxamflatina, NVP-LAQ-824, CHAPs y MS-275) inducen efectivamente la inhibición del crecimiento, la diferenciación y la apoptosis de varias células transformadas en modelos animales y en medios (Marks, P.A y otros, *Curr Opin. oncol.* 2001, 13, 477-483), y los inhibidores de HDAC tales como SAHA, NVP-LAQ-824 y MS-275 se han evaluado en ensayos clínicos para el tratamiento de varias enfermedades cancerosas (Johnstone. R.W *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002, 1, 287-299). Los ejemplos típicos de inhibidores de HDAC actualmente conocidos incluyen compuestos de hidroxamato tales como SAHA (patente US 771760, Zolinza, vorinostat), PDX101 (patente WO 02/30879, Belinostat) y LBH589 (patente WO 02/22577, Panobinostat), compuestos de benzamida tales como MS275 (patente EP 847992) y MGCD0103 (patente WO 04/69823) y otros compuestos, como los revelados en la patente WO2008033747. De estos compuestos el SAHA, un inhibidor típico de HDAC, fue aprobado en octubre de 2006 por la FDA estadounidense y ha sido utilizado para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (CTCL). La gama de enfermedades a las se puede aplicar el SAHA está siendo ampliada, aunque se sabe que el efecto del SAHA es insuficiente (*Cancer Res* 2006, 66, 5781-5789).

65 A pesar de que hasta la fecha se han presentado muchos inhibidores de HDAC, ha habido una necesidad continua de un inhibidor de HDAC más efectivo que supere las desventajas arriba descritas (*Mol Cancer Res*, 5, 981, 2007).

Los presentes inventores has llevado a cabo muchos estudios para desarrollar agentes destinados al tratamiento de las enfermedades arriba citadas y como resultado han preparado derivados totalmente diferentes de los compuestos conocidos, completando así la presente invención.

5 **Revelación de la presente invención**

Problema técnico

10 Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de hidroxamato, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos e hidratos o solvatos de los mismos.

15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas para la prevención o tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de las histona deacetilasas, que contengan nuevos derivados de hidroxamato, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos e hidratos o solvatos de los mismos, así como métodos para prevenir o tratar las enfermedades mediante el uso de las composiciones.

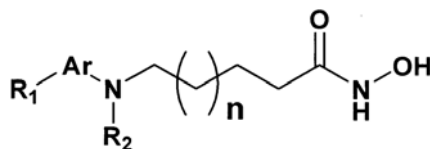
Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de nuevos derivados de hidroxamato.

20 **Solución técnica**

Conforme a un aspecto de la presente invención, se proporcionan derivados de hidroxamato representados por la siguiente fórmula I, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos:

25

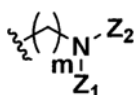
[Fórmula I]



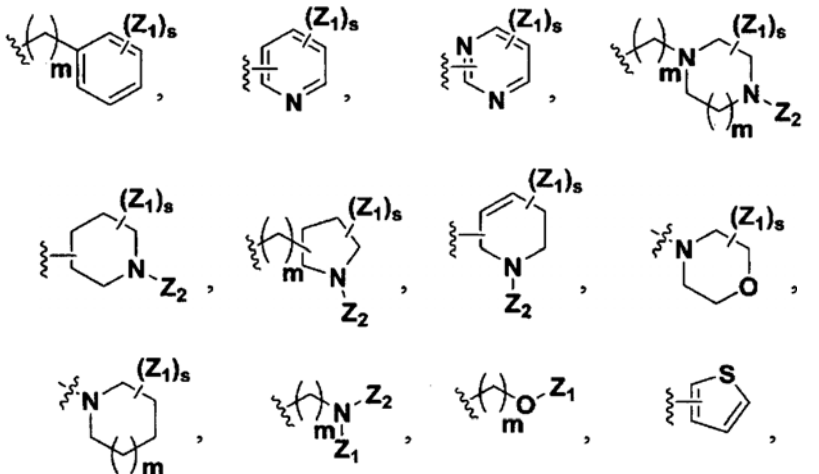
30 donde n es un número entero igual a 2, 3 o 4;

Ar es un grupo fenilo, piridino o pirimidino sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos del grupo formado por alquilo C₁₋₆, amino, nitro, tiometilo, hidroxilo, nitrilo, carboxilo, alquil-C₁₋₄-oxi, arilalquil-C₁₋₄-oxi, halógeno, trifluorometilo, -O-CF₃, fenilo y fenoxi;

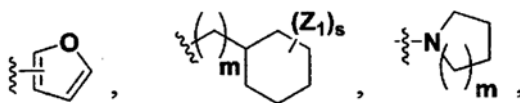
35 R₁ es un grupo indol, indazol o benzimidazol sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos del grupo formado por alquilo C₁₋₆, formilo, amino, nitro, tiometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitrilo, carboxilo, halógeno, trifluorometilo, -O-CF₃, -C(O)-R₅, -S(O₂)-R₅ y



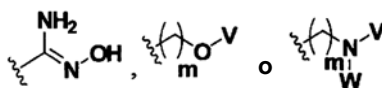
40 y R₂ es hidrógeno, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₈, -C(O)-R₅, -C(O)NH-R₅, -S(O₂)-R₅, -C(S)-R₅ o -C(O₂)-R₅, donde R₅ es



45



5 un grupo naftilo, alquilo C₁₋₈ o alquil-C₁₋₄-oxi, Z₁ y Z₂ son independientemente entre sí alquilo C₁₋₆, amino, -O-alquilo C₁₋₄, -S(O₂)alquilo C₁₋₄, -C(O)alquilo C₁₋₄, -S-alquilo C₁₋₄, halógeno, trifluorometilo, -O-CF₃, fenilo, -O-fenilo, -C(O)-alquil-C₁₋₄-arilo,



10 V y W son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁₋₆, cada s es independientemente un número entero igual a 0, 1, 2, 3, 4 o 5, y cada m es independientemente un número entero igual a 0, 1, 2 o 3.

15 Efectos ventajosos

Los derivados de hidroxamato según la presente invención tienen actividad inhibitoria de la histona deacetilasa y matan las células activas proliferantes de los tumores malignos. Por consiguiente los derivados de hidroxamato de la presente invención se pueden emplear como agentes para el tratamiento de tumores malignos, infecciones virales y bacterianas, reestenosis vascular, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes y psoriasis.

20 Descripción breve de los gráficos

Las figs. 1, 2, 3, 4 y 5 muestran los resultados de la medición de los efectos anticáncer de los compuestos según la presente invención en modelos animales de xenoinjerto.

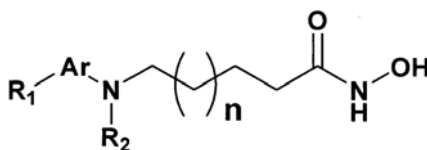
25 La fig. 6 muestra los resultados de la medición de la actividad inhibitoria del P450 (CYP3A4) por parte de un compuesto de la presente invención.

Mejor modo de realización

30 La presente invención aporta lo siguiente (1) hasta (12):

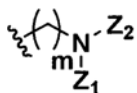
(1) derivados de hidroxamato representados por la siguiente fórmula I, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos:

[Fórmula I]



donde n, Ar, R₁ y R₂ son como se han definido arriba;

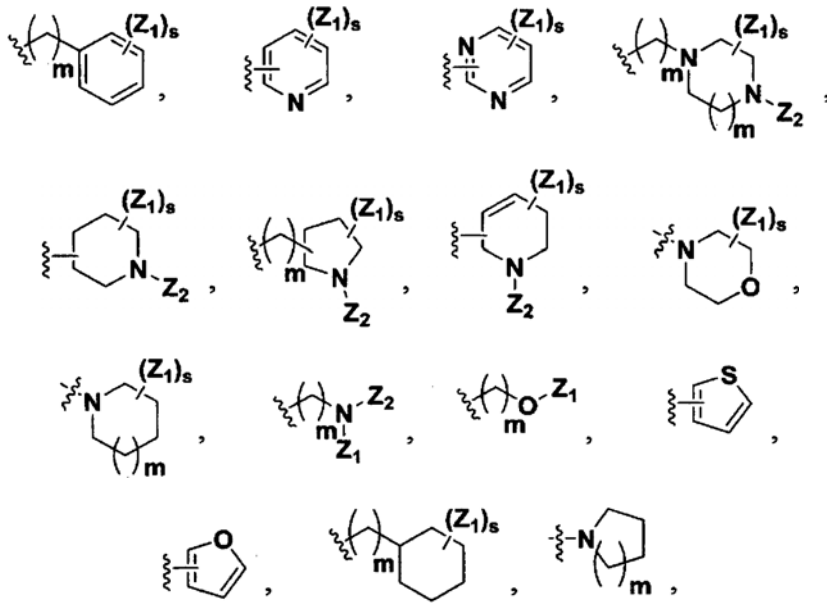
40 (2) los derivados de hidroxamato, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos según (1), cuyo R₁ en la fórmula I es un grupo indol o indazol sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos del grupo formado por alquilo C₁₋₆, formilo, amino, nitro, tiometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitrilo, carboxilo, halógeno, trifluorometilo, -O-CF₃, -C(O)-R₅, -S(O₂)-R₅ y



45 (3) los derivados de hidroxamato, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos según (2), en que Ar es un grupo fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos del grupo formado por alquilo C₁₋₆, amino, nitro, tiometilo, hidroxilo, nitrilo, carboxilo, alquil-C₁₋₄-oxi, arilalquil-C₁₋₄-oxi, halógeno, trifluorometilo, -O-CF₃, fenilo y fenoxi;

50 (4) los derivados de hidroxamato, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos según (3), en que n es 3, Ar es un grupo fenilo no sustituido, R₁ es un grupo indol o indazol sustituido con hidrógeno o uno o más grupos alquilo C₁₋₆, y R₂ es hidrógeno, -C(O)-R₅ o -S(O₂)-R₅, donde R₅ es

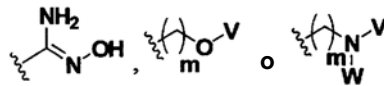
55



5

10

Z_1 y Z_2 son independientemente entre sí alquilo C_{1-6} , amino, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-S(O_2)$ alquilo C_{1-4} , $-C(O)$ alquilo C_{1-4} , $-S$ -alquilo C_{1-4} , halógeno, trifluorometilo, $-O-CF_3$, fenilo, $-O$ -fenilo, $-C(O)$ -alquil- C_{1-4} -arilo,

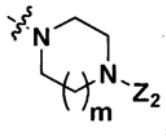


15

V y W son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C_{1-6} , cada s es independientemente un número entero igual a 0, 1, 2, 3, 4 o 5, y cada m es independientemente un número entero igual a 0, 1, 2 o 3,

20

(5) los derivados de hidroxamato, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos según (4), en que n es 3, Ar es un grupo fenilo no sustituido, R_1 es un grupo indol o indazol sustituido con hidrógeno o uno o más grupos alquilo C_{1-6} , y R_2 es hidrógeno, $-C(O)-R_5$ o $-S(O_2)-R_5$, en los cuales R_5 es



25

donde Z_2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y m es número entero igual a 0, 1, 2 o 3.

30

Los derivados de hidroxamato de la fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto existir como mezclas de dos o más estereoisómeros, los cuales - por ejemplo una mezcla estereoisómera de cada uno de los derivados de hidroxamato de la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos - se pueden separar por una técnica de resolución convencional tal como la cristalización fraccionada, cromatografía en columna o HPLC. Los enantiómeros de cada uno de los compuestos de la fórmula I se pueden separar por HPLC de un correspondiente racemato, usando un soporte quiral. Como alternativa, una mezcla formada por la reacción del correspondiente racemato con un ácido o base ópticamente activo se puede separar por cristalización fraccionada o por cromatografía en columna. Todos los isómeros están incluidos en el ámbito de la presente invención.

35

Los derivados de hidroxamato de la fórmula I según la presente invención se usan por lo general en forma de sales farmacéuticamente aceptables apropiadas, incluyendo las sales de adición de base o de ácido, por ejemplo sales metálicas como las de metales alcalinos o alcalinotérreos, sales amónicas, sales amónicas orgánicas, sales de aminoácidos, sulfonatos, etc. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos como cloruro, sulfato o fosfato y sales de ácidos orgánicos como alquil sulfonato, aril sulfonato, acetato, malato, fumarato, tartrato, citrato o lactato. Los ejemplos de sales metálicas incluyen las de metales alcalinos como litio, sodio o potasio y las de metales alcalinotérreos como magnesio y calcio, más las sales de aluminio y cinc. Como ejemplos de sales amónicas cabe citar las sales de amonio y de tetrametilamonio. Como ejemplos de sales amónicas orgánicas cabe mencionar las sales de morfolina o piperidina. Las sales de aminoácido incluyen las de glicina, fenilalanina, ácido glutámico y lisina. Como ejemplos de sulfonatos cabe citar el mesilato, el tosilato y el benceno sulfonato.

45

(6) Según la presente invención, los ejemplos preferidos de derivados de hidroxamato de la fórmula I son los siguientes:

- 5 7-((4-(1H-indol-5-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
N-hidroxi-7-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenilamino)hidroxiheptanamida;
7-((3-(1H-indol-6-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
7-((4-(1H-indol-6-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
7-((3-(1H-indol-5-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
7-((4-(1H-indol-4-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
10 7-((2-(1H-indol-5-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
7-((5-(1H-indol-6-il)piridin-2-ilamino)-N-hidroxiheptanamida;
7-((6-(1H-indol-6-il)piridin-3-ilamino)-N-hidroxiheptanamida;
7-((3-(1H-indol-7-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
7-((5-(1H-indol-6-il)pirimidin-2-ilamino)-N-hidroxiheptanamida; 7-(4-(1H-indol-7-il)fenilamino)-N-hidroxiheptan-
15 amida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metoxibenzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)nicotinamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-fenilacetamido)-N-hidroxiheptanamida;
4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de fenilo;
20 4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de bencilo;
7-(((4-(1H-indol-6-il)fenil)(2-hidroxietil)amino)-N-hidroxiheptanamida;
N-hidroxi-7-(4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)fenilamino)heptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)tiofen-2-sulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)furan-2-carboxamida;
25 7-((N-(4-(1H-indol-il)fenil)-4-metoxifenilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metoxibenzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metilbenzamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)fenilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)picolinamida;
30 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-3-metoxibenzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-3,4,5-trimetilbenzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-(dimetilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-aminoacetamido)-N-hidroxiheptanamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-6-cloro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)nicotinamida;
35 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)isonicotinamida;
(Z)-N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(N'-hidroxicarbamimidóil)benzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2,6-difluoro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-fluoro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-6-(trifluorometil)nicotinamida;
40 6-((4-(1H-indol-6-il)fenilamino)-N-hidroxihexanamida;
8-((4-(1H-indol-6-il)fenilamino)-N-hidroxiocetanamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-etoxi-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida;
7-(((4-(1H-indol-6-il)fenil)(bencil)amino)-N-hidroxiheptanamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2,4,6-trifluoro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida;
45 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-amino-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperidin-1-carboxamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-3,4-dimetoxibenzamida;
50 7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3,4-dimetoxifenilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-(metilsulfonil)fenilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
7-(((4-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)nicotinamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)naftalen-2-sulfonamido)-N-hidroxiheptanamida,
55 N-(4-(1H-indol-6-il)-3-metilfenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metoxibenzamida;
7-(((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(4-metoxifenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida,
7-(((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(3-metoxifenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)acetamido)-N-hidroxiheptanamida;
4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de metilo;
60 7-(((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(2-metoxifenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
7-(((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-5-amino-2-metoxifenilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
7-(((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(tiofen-2-il)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)piridin-3-sulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
65 7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamido)-N-hidroxiheptanamida;

4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de 4-metoxifenilo;
 4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de etilo;
 7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3,3-dimetilureido)-N-hidroxiheptanamida;
 4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de 2-metoxietilo;
 5 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)nicotinamida;
 N-hidroxi-7-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenilamino)heptanamida;
 7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)propionamido)-N-hidroxiheptanamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxamida;
 7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(piridin-3-il)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
 10 7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-metilureido)-N-hidroxiheptanamida;
 7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)etilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
 7-(((4-(1H-indol-6-il)fenil)(N,N-dimetilsulfamoil)amino)-N-hidroxiheptanamida,
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)ciclohexancarboxamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)ciclopropancarboxamida;
 15 7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-morfolinoacetamido)-N-hidroxiheptanamida;
 (S)-N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirrolidin-2-carboxamida;
 7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-isopropilureido)-N-hidroxiheptanamida;
 7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-isobutilureido)-N-hidroxiheptanamida;
 N-hidroxi-7-(N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)metilsulfonamido)heptanamida;
 20 7-(((4-(1H-indol-6-il)fenil)(propil)amino)-N-hidroxiheptanamida;
 7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)-N-hidroxiheptanamida;
 7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-butilureido)-N-hidroxiheptanamida;
 7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(4-metilpentil)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
 7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(3-(dimetilamino)propil)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
 25 7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
 7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)pentanamido)-N-hidroxiheptanamida;
 7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)isobutiramido)-N-hidroxiheptanamida;
 7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)-N-hidroxiheptanamida;
 7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3,3-dietilureido)-N-hidroxiheptanamida;
 30 7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-etilureido)-N-hidroxiheptanamida;
 N-hidroxi-7-(N-(4-(2-metil-1H-indol-5-il)fenil)metilsulfonamido)heptanamida;
 4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de isobutilo;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)tiofen-2-carboxamida;
 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-il)fenil)picolinamida;
 35 7-((N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida;
 N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)picolinamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)morfolin-4-carboxamida;
 7-((N-(4-(1,2-dimetil-1H-indol-5-il)fenil)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
 40 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
 N-hidroxi-7-(N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)etilsulfonamido)heptanamida;
 N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)nicotinamida;
 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
 45 7-((N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)etilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)morfolin-4-carboxamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida;
 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2,6-dimetil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;
 50 N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida;
 N-hidroxi-7-(N-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil)metilsulfonamido)heptanamida;
 N-hidroxi-7-(N-(4-(1-metil-1H-indol-6-il)fenil)metilsulfonamido)heptanamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-isopropilpiperazin-1-carboxamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)picolidin-1-carboxamida;
 55 N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)isonicotinamida;
 7-((N-(6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
 N-hidroxi-7-(N-(6-(1-metil-1H-indazol-6-il)piridin-3-il)metilsulfonamido)heptanamida;
 7-((N-(6-(1H-indol-5-il)piridin-3-il)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-acetil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida;
 60 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-1,4-diazepan-1-carboxamida;
 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indol-6-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 7-((N-(4-(1H-indol-2-il)fenil)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
 2-(4-(N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)metilsulfonamido)fenil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo;
 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(2-metil-1H-indol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 65 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-bencil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida;
 4-etil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;

7-((N-(4-(5-bromo-1H-indol-2-il)fenil)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
 5-bromo-2-(4-(N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)metilsulfonamido)fenil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-etil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-4-etil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida;
 5 N-(7-(hidroxiamino)-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil)piperin-1-carboxamida;
 N-hidroxi-7-(4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)piperazin-1-sulfonamida)heptanamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(3-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(4-(3H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
 10 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-carboxamida;
 7-((3-(2-(dimetilamino)etil)-1-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
 N-hidroxi-7-(1-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)-3-(2-(1-metilpirolidin-2-il)etil)ureido)heptanamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-butil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 15 4-etil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-(2-(dimetilamino)etil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida;
 7-((3-(1-etilpirolidin-2-il)metil)-1-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
 7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-sulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
 7-((N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-sulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
 20 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
 7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-carbotioamido)-N-hidroxiheptanamida;
 7-((N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-carbotioamido)-N-hidroxiheptanamida; o
 N-hidroxi-7-(4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperazin-1-carbotioamido)heptanamida.

(7) Según la presente invención, los ejemplos particularmente preferidos de derivados de hidroxamato de la fórmula I son los siguientes:

N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(2-metil-1H-indol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 30 4-etil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)piperazin-1-carboxamida; o
 N-hidroxi-7-(4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)piperazin-1-sulfonamido)heptanamida.

(8) Utilización de los derivados de hidroxamato de la fórmula I, de los isómeros de los mismos, de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de los hidratos de los mismos o de los solvatos de los mismos según cualquiera de los puntos (1) a (6) para preparar composiciones farmacéuticas.

(9) Composiciones farmacéuticas que contienen derivados de hidroxamato de la fórmula I, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos según cualquiera de los puntos (1) a (6) junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

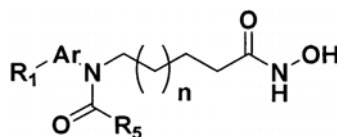
(10) Las composiciones farmacéuticas según (9) empleadas para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con la actividad de las histona deacetilasas.

(11) Las composiciones farmacéuticas de (10), en que la enfermedad relacionada con la actividad de las histona deacetilasas es un tumor maligno, una infección viral o bacteriana, una reestenosis vascular, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune o psoriasis.

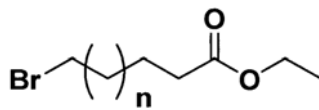
(12) Un método de prevención o tratamiento de enfermedades que consiste en administrar las composiciones farmacéuticas según cualquiera de los puntos (9) a (11).

(13) Un método para preparar derivados de hidroxamato que consta de estas etapas: dejar que un compuesto de la siguiente fórmula II reaccione con bromoanilina en presencia de una sal inorgánica para obtener un compuesto de la siguiente fórmula III; dejar que el compuesto de la fórmula III reaccione con cloroformiato de 4-nitrofenilo para obtener un compuesto de la siguiente fórmula VI; someter el compuesto de la fórmula VI a la reacción de Suzuki con ácido bórico en presencia de paladio para obtener un compuesto de la siguiente fórmula VII; dejar que el compuesto de la fórmula VII reaccione con una amina en presencia de una sal inorgánica para obtener un compuesto de la siguiente fórmula VIII, y tratar el compuesto de la fórmula VIII con una sal de hidróxido para obtener así los derivados de hidroxamato de la siguiente fórmula I-2:

[Fórmula I-2]

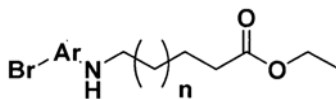


[Fórmula II]



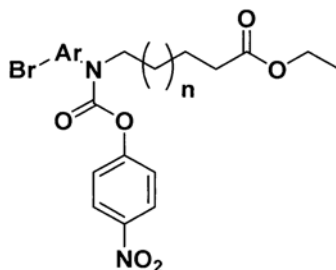
5

[Fórmula III]

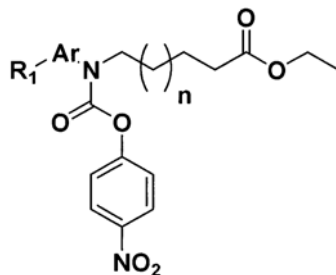


10

[Fórmula VI]

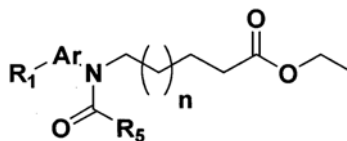


[Fórmula VII]



15

[Fórmula VIII]



20

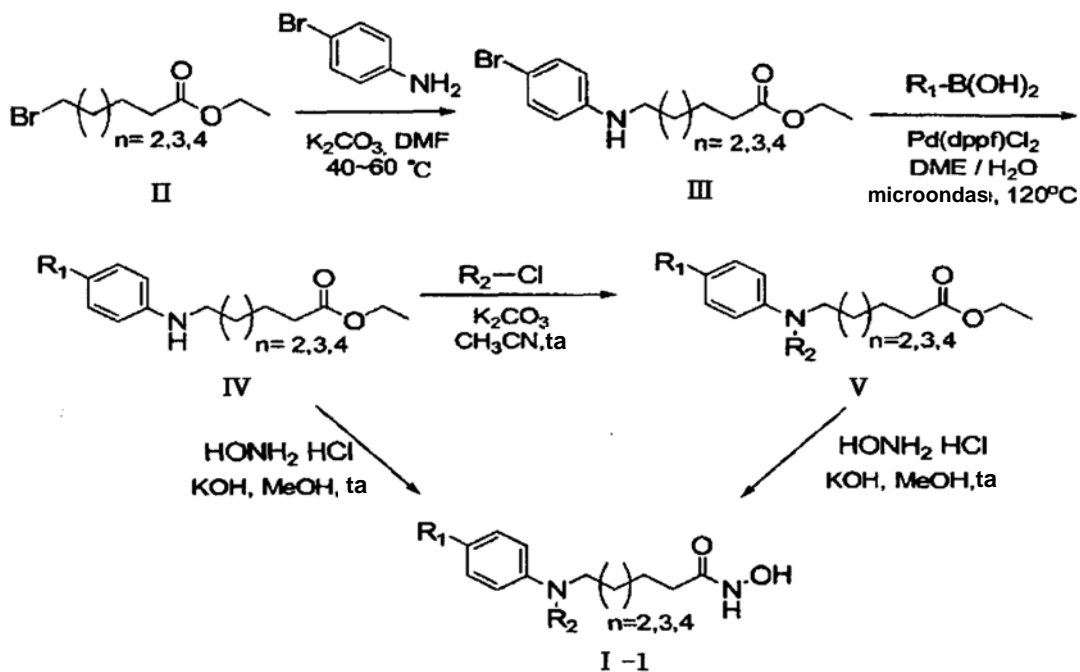
donde n es 3, Ar es fenilo, R₁ es 1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 3H-benzo[d]-imidazol-5-ilo o 1H-indol-6-ilo y R₅ es 1-metilpiperazina, mofolina, 2,6-dimetilmofolina, 1-etilpiperazina, N,N-dimetil-etan-1,2-diamina, 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina, (1-etilpirrolidin-2-il)metanamina, 4-metoxi bencenamina, 3-metoxi bencenamina, 2-metoxi bencenamina, 3,5-dimetoxi bencenamina, tiofen-2-amina, dimetilamina, piridin-3-amina, metilamina, isopropilamina, isobutilamina, butilamina, 4-metilpentilamina, N,N-dimetilpropan-1,3-diamina, ciclohexilmetilamina, dietilamina, etilamina, 1-isopropilpiperazina, pirrolidina, 1-(piperazin-1-il)etanona, 1-metilhomopiperazina, 1-bencilpiperazina, 1-(2-metoxifenil)piperazina, 1-(3-metoxifenil)piperazina, 2-(piperazin-1-il)etanol, 1-butilpiperazina, N,N-dimetil-2-(piperazin-1-il)etanamina o 4-metilpiperidina.

25

30

Los derivados de hidroxamato de la fórmula I de la presente invención se pueden preparar según el siguiente esquema de reacción 1:

[Esquema de reacción 1]

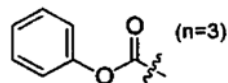


$R_1 = 1H-indol-6-ilo$

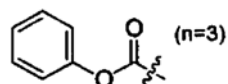
5

- Compuesto 167. $R_2 =$ hidrógeno ($n=3$)
- Compuesto 180. $R_2 =$ 4-metoxibenzoílo ($n=3$)
- Compuesto 181. $R_2 =$ nicotinoílo ($n=3$)
- Compuesto 184. $R_2 =$ 2-fenilacetilo ($n=3$)
- Compuesto 185. $R_2 =$

10



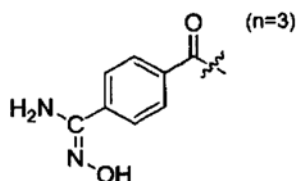
Compuesto 189. $R_2 =$



15

- Compuesto 190. $R_2 =$ hidroxietilo ($n=3$)
- Compuesto 203. $R_2 =$ tiofen-2-sulfonilo ($n=3$)
- Compuesto 204. $R_2 =$ furan-2-carbonilo ($n=3$)
- Compuesto 207. $R_2 =$ 4-metoxibenceno sulfonilo ($n=3$)
- Compuesto 209. $R_2 =$ 4-metilbenzoílo ($n=3$)
- Compuesto 210. $R_2 =$ bencenosulfonilo ($n=3$)
- Compuesto 211. $R_2 =$ picolinoílo ($n=3$)
- Compuesto 212. $R_2 =$ 3-metoxibenzoílo ($n=3$)
- Compuesto 214. $R_2 =$ 3,4,5-trimetoxibenzoílo ($n=3$)
- Compuesto 215. $R_2 =$ 4-dimetilaminobenzoílo ($n=3$)
- Compuesto 218. $R_2 =$ 2-aminoacetilo ($n=3$)
- Compuesto 221. $R_2 =$ 6-cloronicotinoílo ($n=3$)
- Compuesto 222. $R_2 =$ isonicotinoílo ($n=3$)
- Compuesto 228. $R_2 =$

25



30

- Compuesto 229. $R_2 =$ 2,6-difluorobenzoílo ($n=3$)
- Compuesto 230. $R_2 =$ 4-fluorobenzoílo ($n=3$)

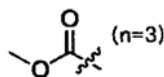
Compuesto 231. R₂ = 6-(trifluorometil)nicotinoilo (n=3)

Compuesto 234. R₂ = hidrógeno (n=2)

R₁ = 1H-indol-6-ilo

5

Compuesto 258. R₂ =



Compuesto 261. R₂ = 5-amino-2-metoxibenceno-1-sulfonilo (n=3)

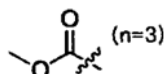
10

Compuesto 263. R₂ = piridin-3-sulfonilo (n=3)

Compuesto 264. R₂ = metansulfonilo (n=3)

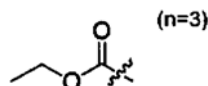
Compuesto 265. R₂ = 2-(dimetilamino)acetilo (n=3)

Compuesto 266. R₂ =

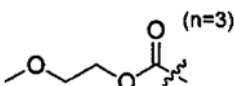


15

Compuesto 267. R₂ =



Compuesto 269. R₂ =



20

Compuesto 272. R₂ = propionilo (n=3)

Compuesto 273. R₂ = 1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonilo (n=3)

25

Compuesto 276. R₂ = etansulfonilo (n=3)

Compuesto 277. R₂ = dimetilsulfamoilo (n=3)

Compuesto 278. R₂ = ciclohexancarbonilo (n=3)

Compuesto 279. R₂ = ciclopropancarbonilo (n=3)

Compuesto 280. R₂ = 2-morfolinoacetilo (n=3)

Compuesto 281. R₂ = (S)-pirrolidin-2-carbonilo (n=3)

30

Compuesto 285. R₂ = propano (n=3)

Compuesto 286. R₂ = 2-(4-metilpiperazin-1-il)acetilo (n=3)

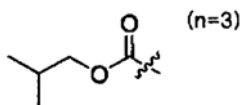
Compuesto 291. R₂ = pentanoilo (n=3)

Compuesto 292. R₂ = isobutirilo (n=3)

Compuesto 293. R₂ = 2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetilo (n=3)

35

Compuesto 299. R₂ =



Compuesto 300. R₂ = tiofen-2-carbonilo (n=3)

40

Compuesto 304. R₂ = 1-metilpiperidin-4-carbonilo (n=3)

Compuesto 354. R₂ = 4- metilpiperidin-1-sulfonilo (n=3)

R₁ = 1H-indol-6-ilo

Compuesto 235. R₂ = hidrógeno (n=4)

45

Compuesto 236. R₂ = 4-metoxibenzoílo (n=3)

Compuesto 237. R₂ = bencilo (n=3)

Compuesto 239. R₂ = 2,4,6-trifluorobenzoílo (n=3)

Compuesto 242. R₂ = 4-aminobenzoílo (n=3)

50

Compuesto 243. R₂ = piperidin-1-carbonilo (n=3)

Compuesto 244. R₂ = 4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoílo (n=3)

Compuesto 245. R₂ = 4-(trifluorometil)benzoílo (n=3)

Compuesto 246. R₂ = 3,4-dimetoxibenzoílo (n=3)

Compuesto 249. R₂ = 3,4-dimetoxibenceno-1-sulfonilo (n=3)

Compuesto 250. R₂ = 4-(metansulfonil)benceno-1-sulfonilo (n=3)

55

Compuesto 253. R₂ = naftalen-2-sulfonilo (n=3)

Compuesto 257. R₂ = acetilo (n=3)

R₁ = 1H-metil-1H-indol-5-ilo

Compuesto 158. R₂ = hidrógeno (n=3)

5

R₁ = 1H-metil-1H-indol-5-ilo**R₁ = 1H-indol-5-ilo**

- 10 Compuesto 150. R₂ = hidrógeno (n=3)
 Compuesto 208. R₂ = 4-metoxibenzoílo (n=3)
 Compuesto 303. R₂ = metansulfonilo (n=3)
 Compuesto 305. R₂ = picolinoílo (n=3)
 Compuesto 311. R₂ = nicotinoílo (n=3)
 15 Compuesto 314. R₂ = etansulfonilo (n=3)
 Compuesto 325. R₂ = isonicotinoílo (n=3)
 Compuesto 355. R₂ = 4-metilpiperazin-1-sulfonilo (n=3)

R₁ = 1-metil-1H-indazol-6-ilo

- 20 Compuesto 270. R₂ = nicotinoílo (n=3)
 Compuesto 271. R₂ = hidrógeno (n=3)
 Compuesto 284. R₂ = metansulfonilo (n=3)
 Compuesto 302. R₂ = picolinoílo (n=3)
 25 Compuesto 310. R₂ = etansulfonilo (n=3)
 Compuesto 342. R₂ = 4-metilpiperazin-1-sulfonilo (n=3)

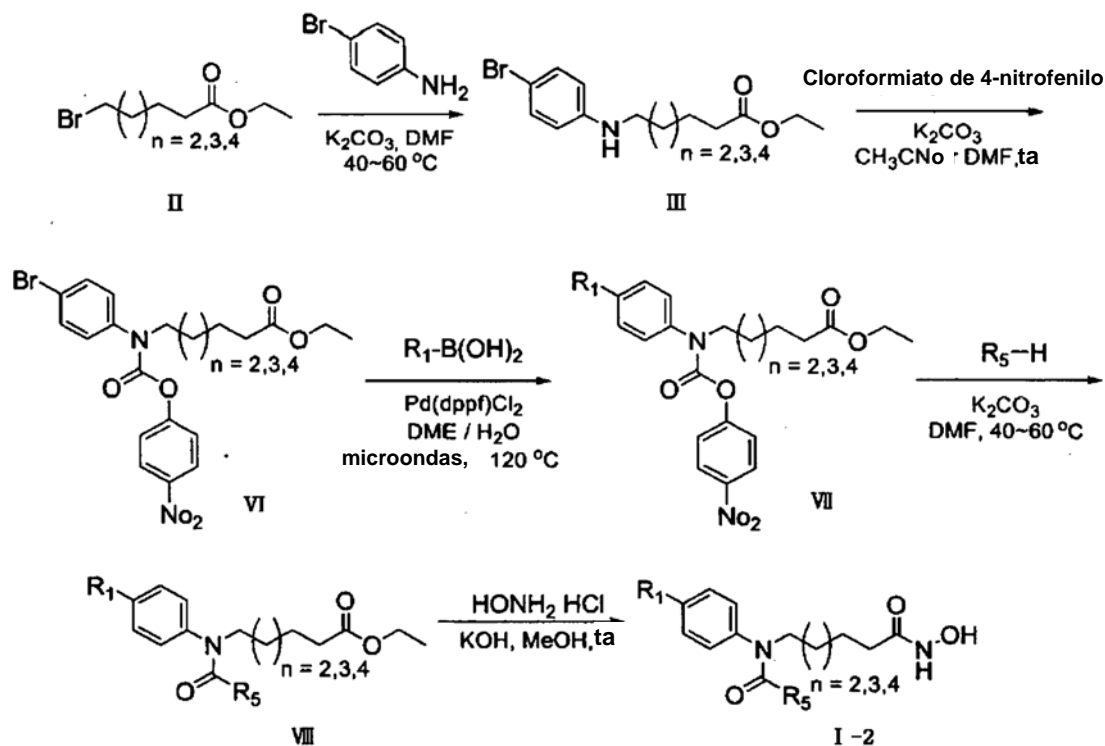
30 Tal como indica el anterior esquema de reacción 1, el carbonato potásico (K₂CO₃) y la dimetilformamida (DMF) se añaden al compuesto de la fórmula II, que es el material de partida, luego se le incorpora gota a gota un compuesto de bromoanilina y después se deja que la mezcla reaccione a una temperatura de 40~60°C, sintetizándose así el compuesto de la fórmula III. Tal como indica el esquema de reacción 1, el compuesto de la fórmula III resultante se somete a la reacción de Suzuki (Morris, G. A. y otros, Tetrahedron Lett., 2001, 42, 2093), usando ácido borónico para obtener el compuesto de fórmula IV. Cuando R₂ es H, el hidróxido potásico (KOH), el metanol y el hidrocloreto de hidroxilamina (HONH₂ HCl) se añaden secuencialmente gota a gota al compuesto de fórmula IV y luego se deja reaccionar a la temperatura ambiente, obteniéndose los compuestos finales deseados 150, 167, 234, 235 y 271.

40 Cuando R₂ no es H, se añade cloruro de ácido al compuesto de fórmula IV y el carbonato potásico (K₂CO₃) y el acetonitrilo (CH₃CN) se le incorporan después gota a gota, tras lo cual la mezcla se acetila a temperatura ambiente y se obtiene un derivado amídico de fórmula V al que se le agrega secuencialmente gota a gota hidróxido potásico (KOH), metanol e hidrocloreto de hidroxilamina (HONH₂ HCl). Luego la mezcla se deja reaccionar a la temperatura ambiente, obteniéndose los compuestos finales deseados 158, 180, 181, 184, 185, 189, 190, 203, 204, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 214, 215, 218, 221, 222, 228, 229, 230, 231, 236, 237, 239, 242, 243, 244, 245, 246, 249, 250, 253, 257, 258, 261, 263, 264, 265, 266, 267, 269, 270, 272, 273, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 284, 285, 286, 291, 292, 293, 299, 300, 302, 303, 304, 305, 310, 311, 314, 325, 342, 354 y 355.

45

Los derivados de hidroxamato de fórmula I también se pueden preparar según el siguiente esquema de reacción 2:

[Esquema de reacción 2]



5 **R₁ = 1H-indol-5-ilo**

- Compuesto 313. R₅ = 1-metilpiperazina (n=3)
- Compuesto 316. R₅ = morfolina (n=3)
- Compuesto 319. R₅ = 2,6-dimetilmorfolina (n=3)
- Compuesto 340. R₅ = 1-etilpiperazina (n=3)

R₁ = 1-metil-1H-indazol-6-ilo

- Compuesto 312. R₅ = 1-metilpiperazina (n=3)
- Compuesto 315. R₅ = morfolina (n=3)
- Compuesto 318. R₅ = 2,6-dimetilmorfolina (n=3)
- Compuesto 336. R₅ = 1-etilpiperazina (n=3)
- Compuesto 347. R₅ = N,N-dimetiletan-1,2-diamina (n=3)
- Compuesto 348. R₅ = 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina (n=3)
- Compuesto 353. R₅ = (1-etilpirrolidin-2-il)metanamina (n=3)

R₁ = 1-metil-1H-indazol-5-ilo

- Compuesto 350. R₅ = 1-metilpiperazina (n=3)
- Compuesto 351. R₅ = 1-etilpiperazina (n=3)

R₁ = 3H-benzo[d]imidazol-5-ilo

- Compuesto 345. R₅ = 1-metilpiperazina (n=3)

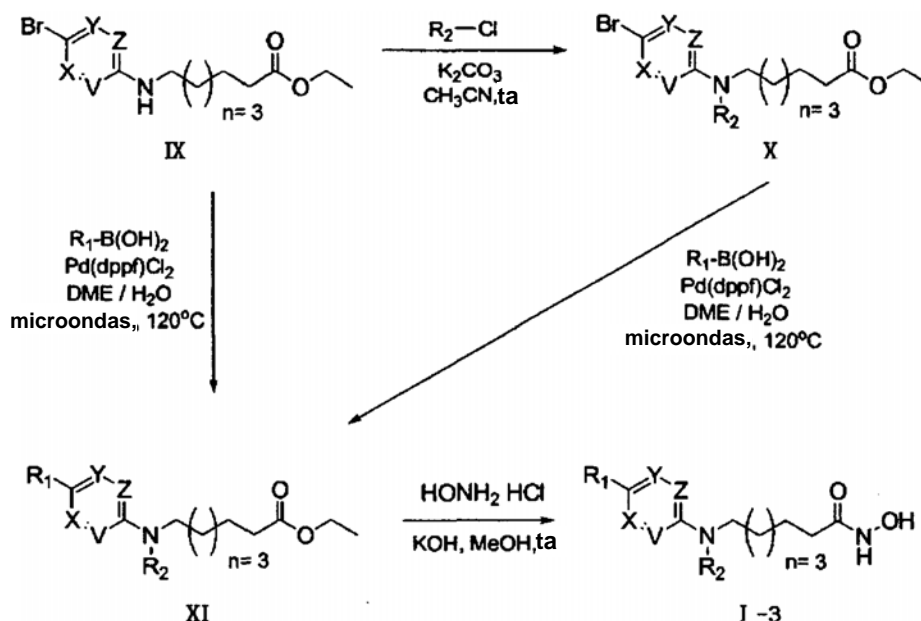
R₁ = 1H-indol-6-ilo

- Compuesto 255. R₅ = 4-metoxibencenamina (n=3)
- Compuesto 256. R₅ = 3-metoxibencenamina (n=3)
- Compuesto 259. R₅ = 2-metoxibencenamina (n=3)
- Compuesto 260. R₅ = 3,5-dimetoxibencenamina (n=3)
- Compuesto 262. R₅ = tiofen-2-amina (n=3)
- Compuesto 268. R₅ = dimetilamina (n=3)
- Compuesto 274. R₅ = piridin-3-amina (n=3)
- Compuesto 275. R₅ = metilamina (n=3)

- Compuesto 282. R₅ = isopropilamina (n=3)
 Compuesto 283. R₅ = isobutilamina (n=3)
 Compuesto 287. R₅ = butilamina (n=3)
 Compuesto 288. R₅ = 4-metilpentilamina (n=3)
 5 Compuesto 289. R₅ = N,N-dimetilpropan-1,3-diamina (n=3)
 Compuesto 290. R₅ = ciclohexilmetilamina (n=3)
 Compuesto 294. R₅ = dietilamina (n=3)
 Compuesto 295. R₅ = etilamina (n=3)
 10 Compuesto 306. R₅ = morfolina (n=3)
 Compuesto 309. R₅ = 1-metilpiperazina (n=3)
 Compuesto 317. R₅ = 2,6-dimetilmorfolina (n=3)
 Compuesto 323. R₅ = 1-isopropilpiperazina (n=3)
 Compuesto 324. R₅ = pirrolidina (n=3)
 15 Compuesto 329. R₅ = 1-(piperazin-1-il)etanona (n=3)
 Compuesto 330. R₅ = 1-metilhomopiperazina (n=3)
 Compuesto 335. R₅ = 1-bencilpiperazina (n=3)
 Compuesto 339. R₅ = 1-etilpiperazina (n=3)
 Compuesto 343. R₅ = 1-(2-metoxifenil)piperazina (n=3)
 Compuesto 344. R₅ = 1-(3-metoxifenil)piperazina (n=3)
 20 Compuesto 346. R₅ = 2-(piperazin-1-il)etanol (n=3)
 Compuesto 349. R₅ = 1-butilpiperazina (n=3)
 Compuesto 352. R₅ = N,N-dimetil-2-(piperazin-1-il)etanamina (n=3)
 Compuesto 356 R₅ = 4-metilpiperidina (n=3)

25 Tal como indica el anterior esquema de reacción 2, el compuesto de la fórmula III se sintetiza del mismo modo que en el esquema de reacción 1 y luego se deja reaccionar con cloroformiato de 4-nitrofenilo para obtener el compuesto de la fórmula VI, el cual se somete entonces a la reacción de Suzuki (Morris, G. A., y otros, Tetrahedron Lett., 2001, 42, 2093), usando ácido borónico para obtener el compuesto de la fórmula VII. Se añaden varios sustituyentes al compuesto de la fórmula VII para sintetizar el compuesto de la fórmula VIII, al cual se le agrega secuencialmente
 30 gota a gota hidróxido potásico (KOH), metanol e hidrocioruro de hidroxilamina (HONH₂ HCl) y la mezcla se deja reaccionar a la temperatura ambiente, obteniéndose los compuestos finales deseados. El esquema de reacción 2 muestra un proceso general para sintetizar los compuestos de la presente invención 255, 256, 259, 260, 262, 268, 274, 275, 282, 283, 287, 288, 289, 290, 294, 295, 306, 309, 312, 313, 315, 316, 317, 318, 319, 323, 324, 329, 330, 335, 336, 339, 340, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353 y 356. Otros compuestos de la presente
 35 invención también se pueden preparar según el esquema de reacción 2.

[Esquema de reacción 3]



40 V, X, Y y Z = CH

- Compuesto 170. R₁ = 1H-indol-4-ilo, R₂ = hidrógeno
 Compuesto 179. R₁ = 1H-indol-7-ilo, R₂ = hidrógeno
 45 Compuesto 191. R₁ = 1-(fenilsulfonilo)-1H-indol-2-ilo, R₂ = hidrógeno

ES 2 525 566 T3

Compuesto 332. R₁ = 1H-indol-2-ilo, R₂ = metansulfonilo
Compuesto 333. R₁ = 1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-2-ilo, R₂ = metansulfonilo
Compuesto 337. R₁ = 5-bromo- 1H-indol-2-ilo, R₂ = metansulfonilo
Compuesto 338. R₁ = 5-bromo-1-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-2-ilo, R₂ = metansulfonilo

5 V= N, y X, Y y Z = CH

Compuesto 174. R₁ = 1H-indol-6-ilo, R₂ = hidrógeno

10 V, Y y Z = CH, y X = N

Compuesto 175. R₁ = 1H-indol-6-ilo, R₂ = hidrógeno
Compuesto 326. R₁ = 1H-indol-6-ilo, R₂ = metansulfonilo
Compuesto 327. R₁ = 1-metil-1H-indazol-6-ilo, R₂ = metansulfonilo
Compuesto 328. R₁ = 1H-indol-5-ilo, R₂ = metansulfonilo

15 V y Z = N, y X e Y = CH

Compuesto 178. R₁ = 1H-indol-6-ilo, R₂ = hidrógeno

20 V, Y y Z = CH, y X = CCF₃

Compuesto 251. R₁ = 1H-indol-6-ilo, R₂ = hidrógeno
Compuesto 252. R₁ = 1H-indol-6-ilo, R₂ = nicotinoilo

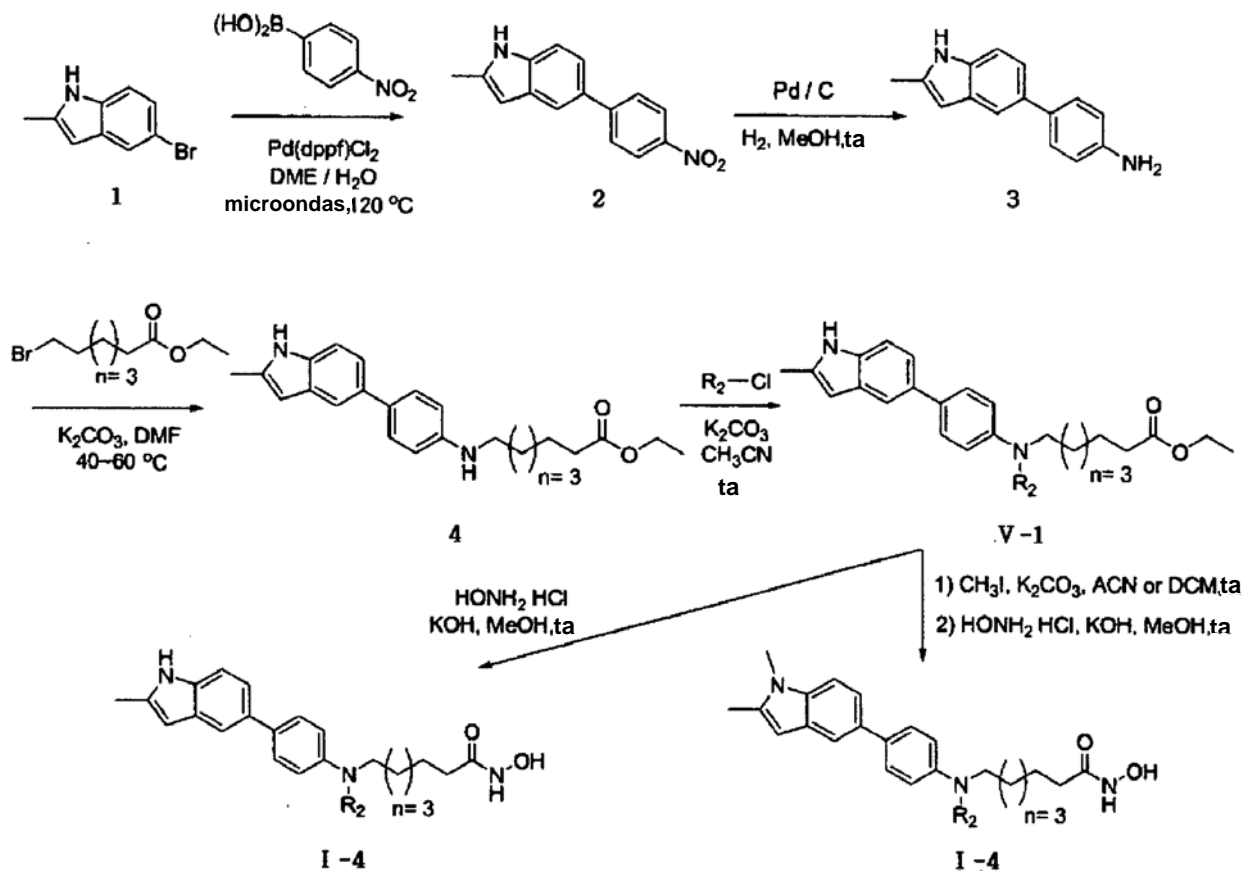
25 V, Y y Z = CH, y X = CCH₃

Compuesto 254. R₁ = 1H-indol-6-ilo, R₂ = 4-metoxibenzoílo

30 El anterior esquema de reacción 3 presenta un proceso general para sintetizar los compuestos de la presente invención 170, 174, 175, 178, 179, 191, 251, 252, 254, 326, 327, 328, 332, 333, 337 y 338. Tal como se indica en el esquema de reacción 3, el compuesto de la fórmula IX o X se usa como material de partida y se somete la reacción de Suzuki (Morris, G. A., y otros, Tetrahedron Lett., 2001, 42, 2093), empleando ácido borónico para sintetizar el compuesto de la fórmula XI, al cual se le agrega secuencialmente gota a gota hidróxido potásico (KOH), metanol e hidrocloreuro de hidroxilamina (HONH₂ HCl) y la mezcla se deja reaccionar a la temperatura ambiente, obteniéndose los compuestos finales deseados.

35

[Esquema de reacción 4]



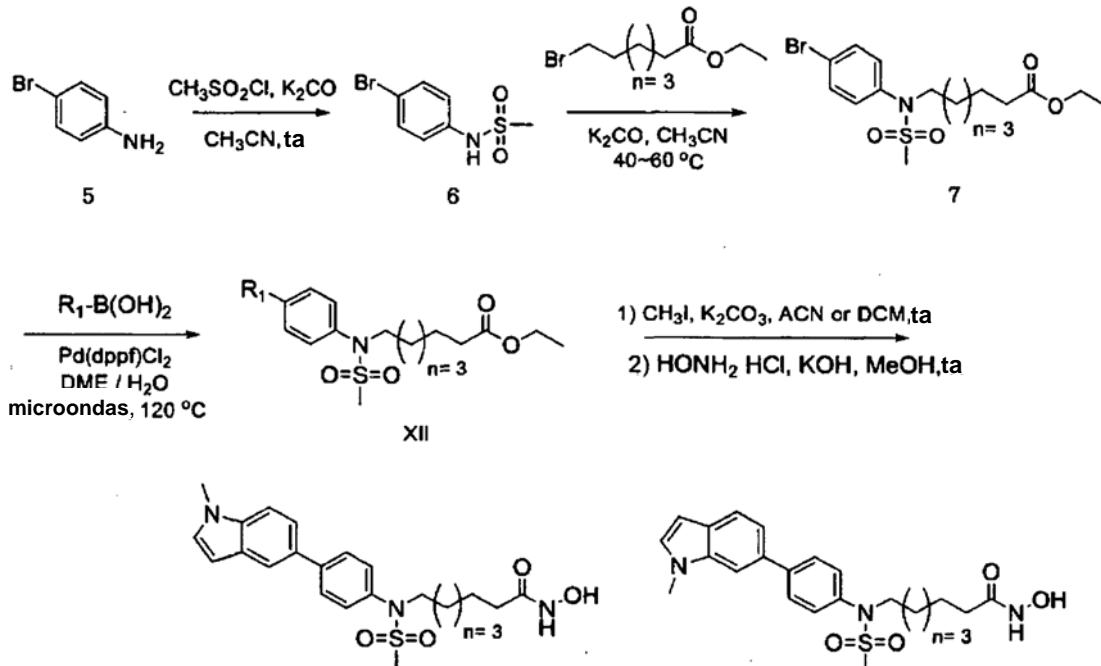
5 Compuesto 296. R₂ = metansulfonilo
 Compuesto 334. R₂ = 4-metilpiperazin-1-carbonilo

Compuesto 307. R₂ = metansulfonilo

10 El anterior esquema de reacción 4 presenta un proceso general para preparar los compuestos de la presente invención 296, 307 y 334; otros compuestos de la presente invención también se pueden preparar según el esquema de reacción 4. Tal como indica el esquema de reacción 4, el compuesto 1 se somete a la reacción de acoplamiento de Suzuki para obtener el compuesto 2 y el grupo nitro del compuesto 2 se reduce para obtener el compuesto 3, el cual se hace reaccionar después con 7-bromoheptanoato de etilo, sintetizando el compuesto 4. Luego el compuesto 4 se sulfonila o acetila para obtener el compuesto V-1, tras lo cual se le añade secuencialmente gota a gota hidróxido potásico (KOH), metanol e hidrocloreuro de hidroxilamina (HONH₂ HCl), o bien se metila el compuesto 4 y luego se le añade secuencialmente gota a gota hidróxido potásico (KOH), metanol e hidrocloreuro de hidroxilamina (HONH₂ HCl), con lo cual se obtiene un compuesto final.

15

[Esquema de reacción 5]

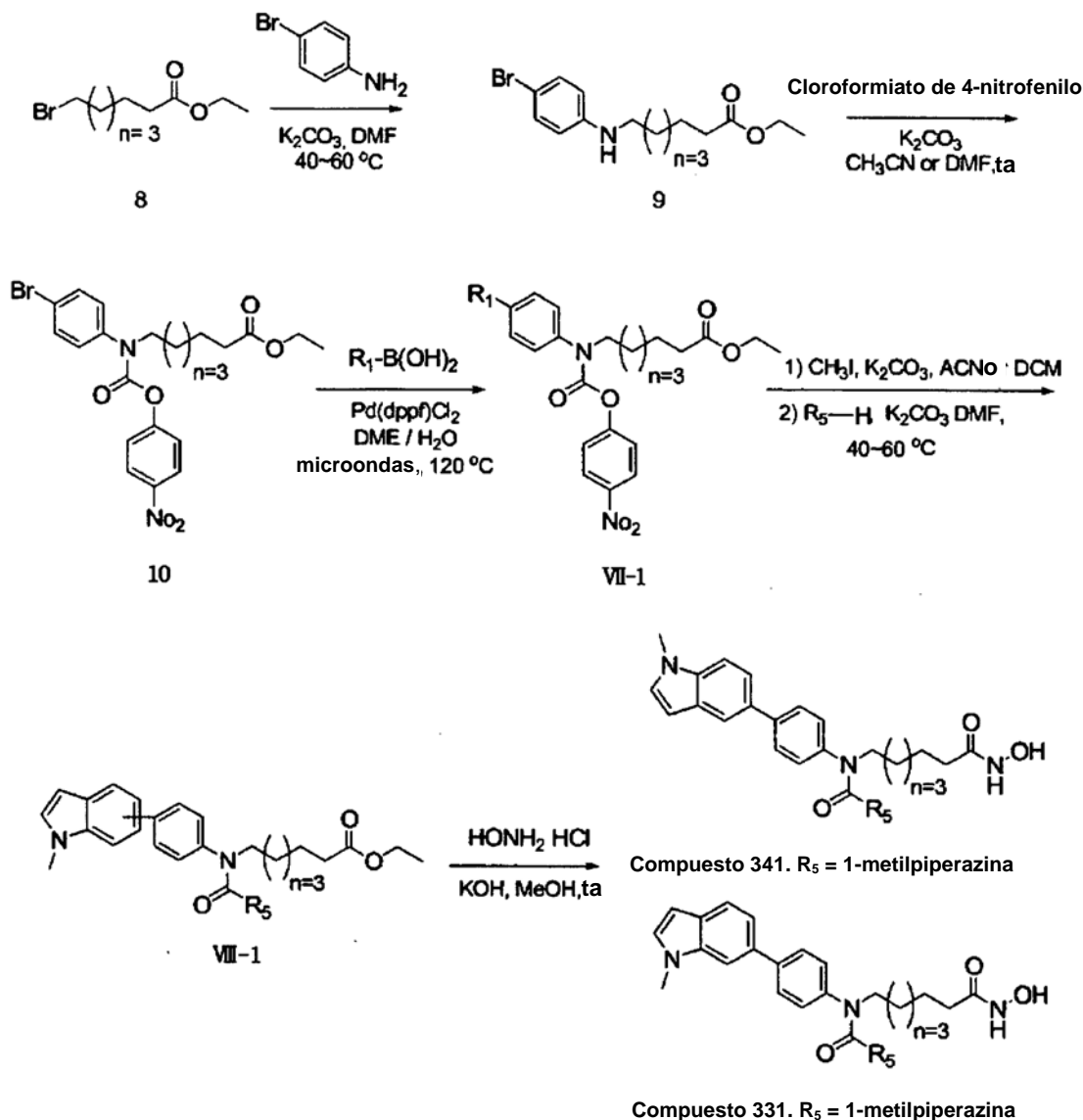


5 Compuesto 320. $\text{R}_1 = 1\text{H-indol-5-ilo}$

Compuesto 321. $\text{R}_1 = 1\text{H-indol-6-ilo}$

10 El anterior esquema de reacción 5 muestra un proceso general para sintetizar los compuestos introduciendo el grupo metansulfonilo en el compuesto 5; otros compuestos de la presente invención también se pueden preparar según el esquema de reacción 5. Tal como se indica en el esquema de reacción 5, el material de partida se hace reaccionar secuencialmente con metansulfonilo y 7-bromoheptanoato de etilo, y el producto resultante se somete a la reacción de Suzuki para sintetizar el compuesto de la fórmula XII, que luego se N-metila e hidroxamaliza, dando lugar a los compuestos finales 320 y 321.

[Esquema de reacción 6]

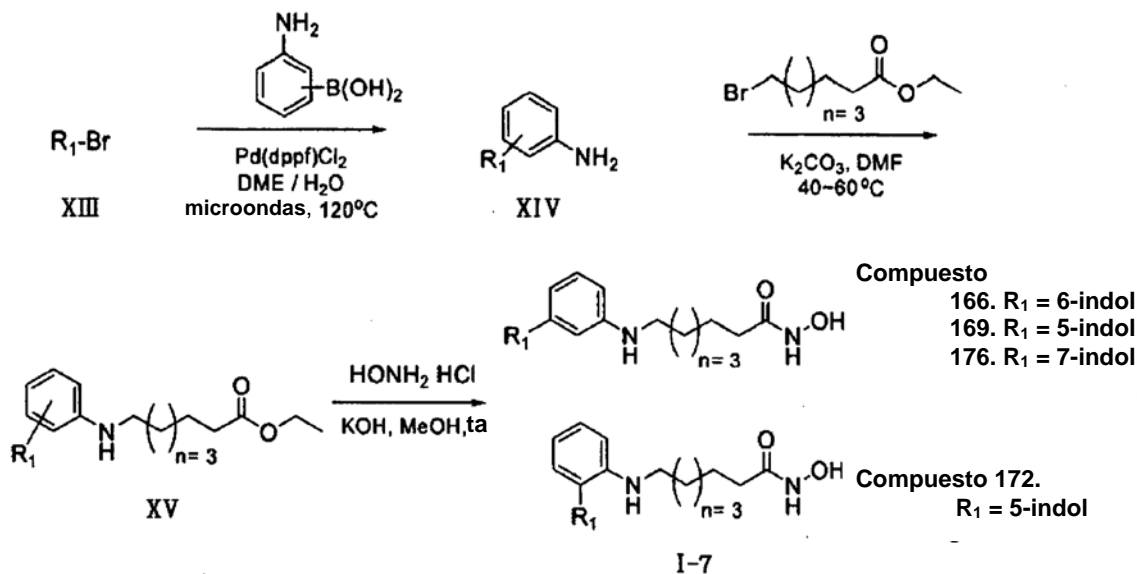


5

10

El anterior esquema de reacción 6 presenta un proceso general para sintetizar los compuestos de la presente invención 331 y 341; otros compuestos de la presente invención también se pueden preparar según el esquema de reacción 6. Tal como se indica en el esquema de reacción 6 el compuesto de la fórmula VII-1 del mismo modo que en el esquema de reacción 2, tras lo cual el compuesto de la fórmula VII-1 se N-metila y se sustituye con piperazina para dar el compuesto de la fórmula VIII-1, que luego se hidroxamata, sintetizando así los compuestos finales.

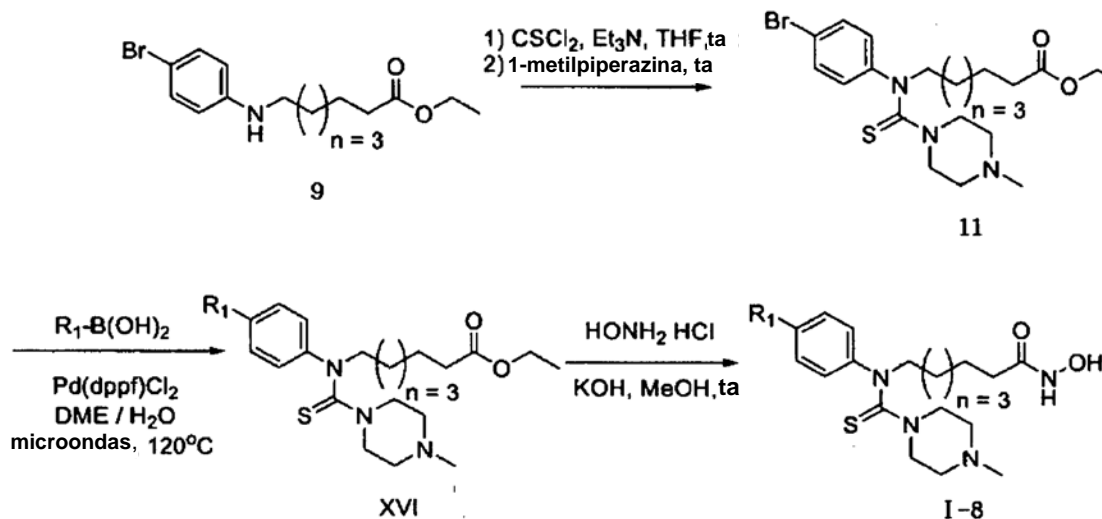
[Esquema de reacción 7]



5 El anterior esquema de reacción 7 presenta un proceso general para sintetizar los compuestos de la presente invención 166, 169, 172 y 176; otros compuestos de la presente invención también se pueden preparar según el esquema de reacción 7. Tal como se indica en el esquema de reacción 7 el compuesto de la fórmula XIII, que es el material de partida, se somete a la reacción de Suzuki para sintetizar el compuesto de la fórmula XIV, que luego se N-alquila con 7-bromoheptanoato de etilo para obtener el compuesto de la fórmula XV, el cual se hidroxamata, después, sintetizando así los compuestos finales.

10

[Esquema de reacción 8]



15

Compuesto 357. R₁ = 1H-indol-6-ilo
Compuesto 358. R₁ = 1H-indol-5-ilo
Compuesto 359. R₁ = 1-metil-1H-indazol-5-ilo

20 El anterior esquema de reacción 8 presenta un proceso general para sintetizar los compuestos de la presente invención 357, 358 y 359; otros compuestos de la presente invención también se pueden preparar según el esquema de reacción 8. Tal como se indica en el esquema de reacción 8, el compuesto 9 se hace reaccionar con tiofosgeno y metilpiperazina para sintetizar el compuesto 11, el cual se somete luego a la reacción de Suzuki para sintetizar el compuesto de la fórmula XVI, que después se hidroxamata, obteniéndose así los compuestos finales.

25 [Ejemplos]

La presente invención se describe seguidamente con mayor detalle, haciendo referencia a ejemplos. No obstante debe entenderse que estos ejemplos solo tienen un propósito ilustrativo y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

5 Compuesto 150

7-(4-(1H-indol-5-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida

10 Tal como se indica en el esquema de reacción 1 se hizo reaccionar 4-bromoanilina con 7-bromoheptanoato de etilo para obtener un compuesto de la fórmula III, el cual se sometió después a la reacción de Suzuki para obtener un compuesto de fórmula IV que luego se agitó con hidroxilamina e hidróxido potásico durante 30 minutos. Después se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% a la disolución agitada, hasta que se disolvieron los sólidos no disueltos y la solución quedó transparente. Luego la solución reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante 10 horas. Una vez confirmado el final de la reacción, el producto resultante se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente y el material restante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó, obteniendo así el compuesto 150 (30 mg, 62%).
 15 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,92 (dd, $J = 2,4, 0,5$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), 6,26 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 2H), 3,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,09 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,44 (m, 4H). MS (ESI) m/z 352 ($M^+ + H$).

20 Compuesto 158

N-hidroxi-7-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenilamino)heptanamida

25 Tal como se indica en el esquema de reacción 1 se hizo reaccionar 4-bromoanilina con 7-bromoheptanoato de etilo para obtener un compuesto de la fórmula III, el cual se sometió después a la reacción de Suzuki con ácido borónico y el compuesto resultante se agitó con hidroxilamina e hidróxido potásico durante 30 minutos. Luego se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% a la disolución agitada, hasta que se disolvieron los sólidos no disueltos y la solución quedó transparente. Luego la solución reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante 10 horas y una vez completada la reacción el producto de la misma se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El material restante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó, obteniendo así el compuesto 158 (39 mg, 41%).
 30 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,41 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,25 (m, 4H). MS (ESI) m/z 366 ($M^+ + H$).

35 Compuesto 166

7-(3-(1H-indol-6-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida

40 Tal como se indica en el esquema de reacción 7, un compuesto de la fórmula XIV se obtuvo mediante la reacción de Suzuki y luego se hizo reaccionar con 7-bromoheptanoato de etilo para obtener un compuesto de fórmula XV, tras lo cual el compuesto de fórmula XV (10 mg, 0,03 mmoles) se agitó con hidroxilamina e hidróxido potásico durante 30 minutos. Luego se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% a la disolución agitada, hasta que se disolvieron los sólidos no disueltos y la solución quedó transparente. Luego la solución reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante 10 horas y una vez completada la reacción el producto de la misma se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El material restante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó, obteniendo así el compuesto 166 (7 mg, 73%).
 45 RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 6,92 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,41 (m, 4H). MS (ESI) m/z 352 ($M^+ + H$).

50 Compuesto 167

7-(4-(1H-indol-6-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida

55 El compuesto 167 (35 mg, 52%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 150.
 60 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (dd, $J = 6,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 6,7, 2,0$ Hz, 2H), 6,40 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), 3,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,10 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,41 (m, 2H). MS (ESI) m/z 352 ($M^+ + H$).

65 Compuesto 169

7-(3-(1H-indol-5-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 169 (8 mg, 70%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 166.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,47 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,42 (m, 4H). MS (ESI) m/z 352 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 170

7-(4-(1H-indol-4-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida

Tal como se indica en el esquema de reacción 3, un compuesto de la fórmula IX se sometió a la reacción de Suzuki para obtener un compuesto de fórmula XI que luego se agitó con hidroxilamina e hidróxido potásico durante 30 minutos. Luego se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% a la disolución agitada, hasta que se disolvieron los sólidos no disueltos y la solución quedó transparente. Luego la solución reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante 10 horas y una vez completada la reacción el producto de la misma se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El material restante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó, obteniendo así el compuesto 170 (15 mg, 78%).

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 (dd, $J = 6,5, 2,1$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 7,2, 0,8$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 6,5, 2,1$ Hz, 2H), 6,55 (dd, $J = 3,2, 0,8$ Hz, 1H), 4,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,3 (m, 6H). MS (ESI) m/z 352 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 172

7-(2-(1H-indol-5-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 172 (3 mg, 21%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 166.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50 (d, $J = 1,3$, 1H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,2$, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,46 (dd, $J = 3,1, 0,6$ Hz, 1H), 3,07 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,29 (m, 4H). MS (ESI) m/z 352 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 174

7-(5-(1H-indol-6-il)piridin-2-ilamino)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 172 (3 mg, 23%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 170.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,7, 2,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,43 (dd, $J = 3,1, 0,9$ Hz, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,10 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,43 (m, 4H). MS (ESI) m/z 353 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 175

7-(6-(1H-indol-6-il)piridin-3-ilamino)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 175 (11 mg, 33%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 170.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,7, 2,8$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 3,1, 0,7$ Hz, 1H), 3,12 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,10 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,42 (m, 4H). MS (ESI) m/z 353 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 176

7-(3-(1H-indol-7-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 176 (22 mg, 56%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 166.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,40 (m, 4H). MS (ESI) m/z 352 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 178

7-(5-(1H-indol-6-il)pirimidin-2-ilamino)-N-hidroxiheptanamida

ES 2 525 566 T3

El compuesto 178 (39 mg, 84%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 170.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 2H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,30 (m, 6H). MS (ESI) m/z 354 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 179

7-(4-(1H-indol-7-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 179 (12 mg, 82%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 170.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47 (dd, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 3,1$ Hz, 2H), 6,99 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,44 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,76 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,98 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,86 (m, 2H). MS (ESI) m/z 352 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 180

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metoxibenzamida

Tal como se indica en el esquema de reacción 1 se hizo reaccionar 4-bromoanilina con 7-bromoheptanoato de etilo para obtener un compuesto de la fórmula III, el cual se sometió después a la reacción de Suzuki con ácido indol 6-borónico para obtener un compuesto de fórmula IV que luego se aciló con cloruro de 4-metoxibenzoílo dando lugar a un compuesto de fórmula V, tras lo cual el compuesto de fórmula V (31 mg 0,06 mmoles) se agitó con hidroxilamina e hidróxido potásico durante 30 minutos. Después se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% a la disolución agitada, hasta que se disolvieron los sólidos no disueltos y la solución quedó transparente. Luego la solución reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante 10 horas y una vez completada la reacción el producto de la misma se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El material restante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó, obteniendo así el compuesto 180 (12 mg, 41%).

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (m, 4H), 7,27 (m, 4H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,43 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,36 (m, 4H). MS (ESI) m/z 352 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 181

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-nicotinamida

El compuesto 181 (10 mg, 45%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,27 (m, 5H), 6,45 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,99 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,30 (m, 4H). MS (ESI) m/z 457 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 184

7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-fenilacetamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 184 (27 mg, 82%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,21 (m, 5H), 7,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,48 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,74 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,32 (m, 4H). MS (ESI) m/z 470 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 185

4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de fenilo

El compuesto 185 (20 mg, 51%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,42 (m, 5H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,47 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 3,81 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,38 (m, 4H). MS (ESI) m/z 472 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 189

4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de bencilo

ES 2 525 566 T3

El compuesto 189 (12 mg, 51%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,63 (m, 4H), 7,29 (m, 9H), 6,47 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,32 (m, 4H). MS (ESI) m/z 486 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

5

Compuesto 190

7-((4-(1H-indol-6-il)fenil)(2-hidroxietil)amino)-N-hidroxiheptanamida

10 El compuesto 190 (8 mg, 28%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

MS (ESI) m/z 396 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 191

15

N-hidroxi-7-(4-(1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-2-il)fenilamino)heptanamida

El compuesto 191 (320 mg, 39%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 170.

20 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,29 (m, 10H), 6,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,10 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,10 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,42 (m, 4H). MS (ESI) m/z 492 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 203

25 7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)tiofen-2-sulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 203 (4 mg, 15%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

30 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,26 (m, 4H), 6,48 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,86 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,35 (m, 4H). MS (ESI) m/z 497 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 204

35 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)furan-2-carboxamida

El compuesto (4 mg, 14%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

40 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,62 (m, 4H), 7,43 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,15 (m, 3H), 6,47 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,32 (m, 4H). MS (ESI) m/z 446 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 207

45 7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-metoxifenilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 207 (54 mg, 6%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

50 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (m, 6H), 7,26 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,45 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,53 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,36 (m, 4H), 1,29 (m, 2H). MS (ESI) m/z 522 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 208

55 N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metoxibenzamida

El compuesto 208 (8 mg, 22%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

60 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, $J = 1,16$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,44$ Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 3,08$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,36$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,76$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 2,48$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 7,38$ Hz, 2H), 2,07 (t, $J = 7,38$ Hz, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,28 (m, 4H). MS (ESI) m/z 486 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 209

65 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metilbenzamida

ES 2 525 566 T3

El compuesto 209 (52 mg, 98%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,54 (m, 4H), 7,22 (m, 4H), 7,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,43 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,24 (m, 4H). MS (ESI) m/z 470 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 210

7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)fenilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 210 (14 mg, 27%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61 (m, 8H), 7,54 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,45 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), 3,61 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,31 (m, 2H). MS (ESI) m/z 492($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 211

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)picolinamida

El compuesto 211 (10 mg, 74%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,39 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,43 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,09 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,44 (m, 4H). MS (ESI) m/z 457 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 212

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxyamino)-7-oxoheptil)-3-metoxibenzamida

El compuesto 212 (52 mg, 98%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,28 (m, 4H). MS (ESI) m/z 470 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 214

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-3,4,5-trimetoxibenzamida

El compuesto 214 (10 mg, 25%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (m, 4H), 7,23 (m, 4H), 6,63 (s, 2H), 6,44 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 3,96 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,68 (s, 3H), 3,49 (s, 6H), 2,08 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,63 (m, 4H), 1,37 (m, 4H). MS (ESI) m/z 546 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 215

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-(dimetilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida

El compuesto 215 (10 mg, 52%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (m, 4H), 7,24 (m, 4H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,48 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 3,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,36 (m, 4H). MS (ESI) m/z 451 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 218

7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-aminoacetamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 218 (8 mg, 46%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 3,1, 0,7$ Hz, 1H), 3,77 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,07 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,36 (m, 4H). MS (ESI) m/z 409 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 221

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-6-cloro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)nicotinamida

El compuesto 221 (22 mg, 32%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

5 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,62 (m, 4H), 7,25 (m, 5H), 6,44 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 3,97 (m, 2H), 2,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,28 (m, 4H). MS (ESI) m/z 491 ($M^+ + H$).

Compuesto 222

10 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)isonicotinamida

El compuesto 222 (45 mg, 57%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

15 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,27 (m, 3H), 7,16 (m, 3H), 6,44 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,95 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,27 (m, 4H). MS (ESI) m/z 457 ($M^+ + H$).

Compuesto 228

20 (Z)-N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(N'-hidroxycarbamimidóil)benzamida

El compuesto 228 (51 mg, 41%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

25 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,40 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,95 (m, 2H), 2,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,28 (m, 4H). MS (ESI) m/z 514 ($M^+ + H$).

Compuesto 229

30 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2,6-difluoro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida

El compuesto 229 (49 mg, 92%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

35 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 (m, 4H), 7,25 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,43 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,31 (m, 4H). MS (ESI) m/z 492 ($M^+ + H$).

Compuesto 230

40 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-fluoro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida

El compuesto 230 (47 mg, 74%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

45 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 8,4, 1,0$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,88 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,44 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,25 (m, 4H). MS (ESI) m/z 474 ($M^+ + H$).

Compuesto 231

50 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-6-(trifluorometil)nicotinamida

El compuesto 231 (52 mg, 52%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

55 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,26 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,94 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,35 (m, 4H). MS (ESI) m/z 525 ($M^+ + H$).

Compuesto 234

60 6-(4-(1H-indol-6-il)fenilamino)-N-hidroxihexanamida

El compuesto 234 (33 mg, 73%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 150.

65 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,47 (m, 4H). MS (ESI) m/z 337 ($M^+ + H$).

Compuesto 235

8-(4-(1H-indol-6-il)fenilamino)-N-hidroxiocetanamida

5 El compuesto 235 (33 mg, 73%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 150.

Compuesto 236

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-etoxi-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida

10 El compuesto 236 (10 mg, 50%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

15 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,56 (m, 4H), 7,24 (m, 4H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,43 (m, 1H), 3,93 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,37 (m, 4H), 1,30 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 501 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 237

7-((4-(1H-indol-6-il)fenil)(bencilamino)-N-hidroxiheptanamida

20 El compuesto 237 (40 mg, 29%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

25 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (m, 4H), 7,22 (m, 7H), 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,39 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,32 (m, 4H). MS (ESI) m/z 442 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 239

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2,4,6-trifluoro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida

30 El compuesto 239 (50 mg, 90%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

35 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,56 (m, 4H), 7,24 (m, 4H), 6,79 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 3,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,11 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,25 (m, 4H). MS (ESI) m/z 509 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 242

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-amino-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida

40 El compuesto 242 (47 mg, 71%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

45 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,56 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,12 (m, 4H), 6,44 (m, 3H), 3,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,33 (m, 4H). MS (ESI) m/z 471 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 243

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperidin-1-carboxamida

50 El compuesto 243 (46 mg, 62%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

55 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,6 (m, 4H), 7,26 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,45 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,58 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 1,24 (m, 4H). MS (ESI) m/z 462 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 244

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida

60 El compuesto 244 (55 mg, 55%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

MS (ESI) m/z 555 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 245

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(trifluorometil)benzamida

65

El compuesto 245 (10 mg, 50%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.
MS (ESI) m/z 524 ($M^+ + H$).

5 Compuesto 246

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-hidroxiamino)-7-oxoheptil)-3,4-dimetoxibenzamida

10 El compuesto 246 (51mg, 71 %), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.
MS (ESI) m/z 517 ($M^+ + H$).

Compuesto 249

15 7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3,4-dimetoxifenilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 249 (40 mg, 58%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.
20 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,60 (m, 4H), 7,27 (m, 3H), 7,06 (q, $J = 8,5$, 3H), 6,93 (d, $J = 21$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 3,1$, 0,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,56 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,34 (m, 6H). MS (ESI) m/z 551 ($M^+ + H$).

Compuesto 250

25 7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-(metilsulfonyl)fenilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 250 (56 mg, 69%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.
30 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,61 (m, 4H), 7,29 (m, 2H), 7,1 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,46 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,64 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,44 (m, 4H), 1,30 (m, 2H). MS (ESI) m/z 569 ($M^+ + H$).

Compuesto 251

35 7-(4-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 251 (15 mg, 33%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.
40 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,48 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,2$, 0,7 Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 8,4$, 2,4 Hz, 1H), 6,43 (dd, $J = 3,1$, 0,8 Hz, 1H), 3,12 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,10 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,41 (m, 4H). MS (ESI) m/z 420 ($M^+ + H$).

Compuesto 252

45 N-(4-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)nicotinamida

Tal como se indica en el esquema de reacción 3, un compuesto de la fórmula IX se aciló con cloruro de nicotinoilo para obtener un compuesto de fórmula X, que luego se sometió a la reacción de Suzuki para obtener un compuesto de fórmula XI, que luego se agitó con hidroxilamina e hidróxido potásico durante 30 minutos. Luego se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% a la disolución agitada, hasta que se disolvieron los sólidos no disueltos y la solución quedó transparente. Luego la solución reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante 10 horas y una vez completada la reacción el producto de la misma se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El material restante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó, obteniendo así el compuesto 252 (25 mg 52%).
50 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 2H), 7,84 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 3,1$, 0,9 Hz, 1H), 4,00 (m, 2H), 2,09 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,23 (m, 4H). MS (ESI) m/z 525 ($M^+ + H$).

Compuesto 253

60 7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)naftalen-2-sulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 253 (54 mg, 41%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,59 (m, 7H), 7,24 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,44 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,61 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,37 (m, 4H), 1,24 (m, 2H). MS (ESI) m/z 541 ($M^+ + H$).

5 Compuesto 254

N-(4-(1H-indol-6-il)-3-metilfenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metoxibenzamida

10 El compuesto 254 (49 mg, 94%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 252.

RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), 3,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,33 (m, 4H). MS (ESI) m/z 499 ($M^+ + H$).

15 Compuesto 255

7-(1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(4-metoxifenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida

20 Tal como se indica en el esquema de reacción 2 se hizo reaccionar 4-bromoanilina con 7-bromoheptanoato de etilo para obtener un compuesto de la fórmula III, el cual se dejó reaccionar luego con cloroformiato de 4-nitrofenilo para obtener un compuesto de fórmula VI que después se sometió a la reacción de Suzuki con ácido borónico a fin de obtener un compuesto de fórmula VII, el cual se dejó reaccionar luego con 4-metoxibencenamida para obtener un compuesto de fórmula VIII, tras lo cual el compuesto de fórmula VIII (31 mg, 0,06 mmoles) se agitó con hidroxilamina e hidróxido potásico durante 30 minutos. Después se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% a la disolución agitada, hasta que se disolvieron los sólidos no disueltos y la solución quedó transparente. Luego la solución reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante 10 horas y una vez completada la reacción el producto de la misma se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El material restante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó, obteniendo así el compuesto 255 (12 mg, 41%).

25 30 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (d, $J = 8,44$ Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,29 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 6,8, 2,8$ Hz, 2H), 6,82 (dd, $J = 6,8, 2,1$ Hz, 2H), 6,48 (d, $J = 3,08$ Hz, 1H), 3,74 (m, 5H), 2,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,36 (m, 4H). MS (ESI) m/z 500 ($M^+ + H$).

Compuesto 256

35 7-(1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(3-metoxifenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 256 (39 mg, 50%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

40 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 8,3$ Hz, 3H), 7,28 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,47 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 3,76 (m, 5H), 2,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,35 (m, 4H). MS (ESI) m/z 500 ($M^+ + H$).

Compuesto 257

45 7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)acetamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 257 (39 mg, 93%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

50 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,65 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,32 (m, 4H), 6,48 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,74 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,36 (s, 1H), 2,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,34 (m, 4H). MS (ESI) m/z 393 ($M^+ + H$).

Compuesto 258

55 4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de metilo

El compuesto 258 (10 mg, 41%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

60 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,45 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), 3,67 (m, 5H), 2,05 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,30 (m, 4H). MS (ESI) m/z 410 ($M^+ + H$).

Compuesto 259

65 7-(1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(2-metoxifenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida

ES 2 525 566 T3

El compuesto 259 (39 mg, 50%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

5 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (dd, $J = 7,5, 18$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,06 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,77 (dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,26 (m, 4H). MS (ESI) m/z 500 ($M^+ + H$).

Compuesto 260

10 7-(1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 260 (35 mg, 75%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

15 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, $J = 4,3$ Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H), 7,28 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,71 (m, 8H), 2,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,47 (m, 4H), 1,21 (m, 4H). MS (ESI) m/z 530 ($M^+ + H$).

Compuesto 261

20 7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-5-amino-2-metoxifenilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 261 (53 mg, 63%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

25 MS (ESI) m/z 536 ($M^+ + H$).

Compuesto 262

7-(1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(tiofen-2-il)ureido)-N-hidroxiheptanamida

30 El compuesto 262 (47 mg, 76%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

35 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 5,4, 1,1$ Hz, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,51 (dd, $J = 3,6, 1,1$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,72 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,33 (m, 4H). MS (ESI) m/z 476 ($M^+ + H$).

Compuesto 263

7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)piridin-3-sulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

40 El compuesto 263 (29 mg, 49%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

45 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,72 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,51 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,40 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,56 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,05 (t, $J = 3,1$ Hz, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,34 (m, 4H). MS (ESI) m/z 492 ($M^+ + H$).

Compuesto 264

7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

50 El compuesto 264 (30 mg, 43%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

55 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,29 (dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,63 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,29 (m, 4H). MS (ESI) m/z 430 ($M^+ + H$).

Compuesto 265

7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetimido)-N-hidroxiheptanamida

60 El compuesto 265 (43 mg, 83%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

65 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,31 (m, 4H), 6,47 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,71 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,33 (m, 4H). MS (ESI) m/z 438 ($M^+ + H$).

Compuesto 266

4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de 4-metoxifenilo

5 El compuesto 266 (5 mg, 20%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,30 (dd, $J = 1,5,8,3$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 3,1$ Hz, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,45 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,20 (m, 4H). MS (ESI) m/z 502 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

10 Compuesto 267

4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de etilo

15 El compuesto 267 (42 mg, 32%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,63 (m, 4H), 7,38 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 4,12 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 1,23 (m, 3H). MS (ESI) m/z 423 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

20 Compuesto 268

7-(1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3,3-dimetilureido)-N-hidroxieptanamida

25 El compuesto 268 (20 mg, 83%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,3,1,6$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 6,7,2,0$ Hz, 2H), 6,44 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), 3,61 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,32 (m, 4H). MS (ESI) m/z 423 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

30 Compuesto 269

4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de 2-metoxietilo

35 El compuesto 269 (45 mg, 54%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (m, 4H), 7,27 (m, 4H), 6,43 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,34 (m, 4H). MS (ESI) m/z 454 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 270

40 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)nicotimida

El compuesto 270 (42 mg, 72%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

45 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,68 (m, 3H), 7,36 (dd, $J = 1,3, 8,5$ Hz, 1H), 7,30 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 4,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,23 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,27 (m, 4H). MS (ESI) m/z 472 472 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 271

50 N-hidroxi-7-(4(1-metil-1H-indazol-6-il)fenilamino)heptamida

El compuesto 271 (36 mg, 68%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 150.

55 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,41$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 82$ Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,12 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,42 (m, 4H). MS (ESI) m/z 368 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 272

60 7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)propionamido)-N-hidroxieptanamida

El compuesto 272 (40 mg, 70%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

65 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (m, 4H), 7,28 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 3,64 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,03 (m, 4H), 1,47 (m, 4H), 1,26 (m, 4H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 407 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 273

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-hidroxiamino)-7-oxoheptil)-1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin -3-carboxamida

5 El compuesto 273 (47 mg, 74%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,17 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 7,62 (m, 4H), 7,29 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 3,77 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,35 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,03 (m, 4H), 1,55 (m, 4H), 1,22 (m, 4H). MS (ESI) m/z 474 ($M^+ + H$).

10

Compuesto 274

7-(1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(piridin-3-il)ureido)-N-hidroxiheptanamida

15 El compuesto 274 (47 mg, 72%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

MS (ESI) m/z 472 ($M^+ + H$).

Compuesto 275

20

7-(1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-metilureido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 275 (40 mg, 90%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

25 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,45 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,53 (m, 4H), 1,39 (m, 4H). MS (ESI) m/z 409 ($M^+ + H$).

Compuesto 276

30

7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)etilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 276 (44 mg, 43%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

35 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,30 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 3,1$ Hz, 2H), 6,45 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,72 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,09 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,34 (m, 7H). MS (ESI) m/z 443 ($M^+ + H$).

Compuesto 277

40

7-((4-(1H-indol-6-il)fenil)(N,N-dimetilsulfamoil)amino)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 277 (45 mg, 58%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

45 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,67 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,06 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,36 (m, 4H). MS (ESI) m/z 458 ($M^+ + H$).

Compuesto 278

50

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)ciclohexancarboxamida

El compuesto 278 (46 mg, 62%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

55 MS (ESI) m/z 462 ($M^+ + H$).

Compuesto 279

60

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)ciclopropanocarboxamida

El compuesto 279 (20 mg, 42%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

MS (ESI) m/z 420 ($M^+ + H$).

65 Compuesto 280

7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-morfolinoacetamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 280 (47 mg, 79%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

5 MS (ESI) m/z 479 (M^+ + H).

Compuesto 281

(S)-N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirrolidin-2-carboxamida

10 El compuesto 281 (44 mg, 84%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

15 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), 6,46 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,89 (m, 3H), 1,74 (m, 4H), 1,53 (m, 4H), 1,33 (m, 4H). MS (ESI) m/z 448 (M^+ + H).

Compuesto 282

7-(1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-isopropilureido)-N-hidroxiheptanamida

20 El compuesto 282 (43 mg, 73%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

25 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,32 (m, 4H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z 437 (M^+ + H).

Compuesto 283

7-(1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-isobutilureido)-N-hidroxiheptanamida

30 El compuesto 283 (45 mg, 51%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

35 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), 3,65 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,91 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,54 (m, 4H), 1,30 (m, 4H), 0,81 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z 451 (M^+ + H).

Compuesto 284

N-hidroxi-7-(N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)metilsulfonamido)heptanamida

40 El compuesto 284 (44 mg, 77%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

45 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,49 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 4,08 (s, 3H), 3,72 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,25 (m, 2H). MS (ESI) m/z 444 (M^+ + H).

Compuesto 285

7-((4-(1H-indol-6-il)fenil)(propil)amino)-N-hidroxiheptanamida

50 El compuesto 285 (34 mg, 89%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

55 MS (ESI) m/z 444 (M^+ + H).

Compuesto 286

7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)-N-hidroxiheptanamida

60 El compuesto 286 (56 mg, 69%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

65 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 6,46 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,73 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,48 (m, 8H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,25 (m, 4H). MS (ESI) m/z 492 (M^+ + H).

Compuesto 287

7-(1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-butilureido)-N-hidroxiheptanamida

5 El compuesto 287 (45 mg, 51%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

10 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 3,1, 0,6$ Hz, 1H), 3,65 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,39 (m, 4H), 1,25 (m, 4H), 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 451 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 288

7-(1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(4-metilpentil)ureido)-N-hidroxiheptanamida

15 El compuesto 288 (46 mg, 65%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

20 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,31 (m, 7H), 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z 465 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 289

25 7-(1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(3-(dimetilamino)propil)ureido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 289 (49 mg, 90%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

30 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,46 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,57 (m, 6H), 1,27 (m, 6H). MS (ESI) m/z 480 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 290

35 7-(1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)ureido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 290 (41 mg, 94%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

40 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 6,45 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,65 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,66 (m, 8H), 1,31 (m, 8H), 0,83 (m, 3H). MS (ESI) m/z 491 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 291

45 7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)pentanamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 291 (54 mg, 63%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

50 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 6,46 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,56 (m, 6H), 1,31 (m, 6H), 0,80 (m, 3H). MS (ESI) m/z 436 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 292

55 7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)isobutilamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 292 (46 mg, 79%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

60 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,31 (m, 4H), 6,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,69 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,02 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). MS (ESI) m/z 422 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 293

65 7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 293 (52 mg, 56%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

MS (ESI) m/z 536 ($M^+ + H$).

5 Compuesto 294

7-(1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3,3-dietilureido)-N-hidroxiheptanamida

10 El compuesto 294 (45 mg, 51%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,61 (t, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,3, 0,5$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,44 (dd, $J = 31, 08$ Hz, 1H), 3,56 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,14 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H), 2,06 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,33 (m, 4H), 0,94 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z 451 ($M^+ + H$).

15 Compuesto 295

7-(1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-etilureido)-N-hidroxiheptanamida

20 El compuesto 295 (42 mg, 76%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 6,45 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,29 (m, 4H), 1,01 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 423 ($M^+ + H$).

25 Compuesto 296

N-hidroxi-7-(N-(4-(2-metil-1H-indol-5-il)fenil)metilsulfonamido)heptanamida

30 Tal como se indica en el esquema de reacción 4 se llevó a cabo una reacción de Suzuki con 6-bromo-2-metil-1H-indol y ácido 4-nitrofenilborónico para obtener el compuesto 2, el cual se redujo luego con paladio/carbón activo para obtener el compuesto 3. Después el compuesto 3 se hizo reaccionar con 7-bromoheptanoato de etilo para obtener el compuesto 4, que luego se hizo reaccionar con cloruro de metansulfonilo para obtener un compuesto de la fórmula V-1, tras lo cual el compuesto de fórmula V-1 (16 mg, 0,035 mmoles) se agitó con hidroxilamina e hidróxido potásico durante 30 minutos. Después se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% a la disolución agitada, hasta que se disolvieron los sólidos no disueltos y la solución quedó transparente. Luego la solución reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante 10 horas y una vez completada la reacción el producto de la misma se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El material restante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó, obteniendo así el compuesto 296 (12 mg, 77,3%).

35 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,67 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,71 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,05 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,31 (m, 4H). MS (ESI) m/z 443 ($M^+ + H$).

45 Compuesto 299

4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptilcarbamato de isobutilo

50 El compuesto 299 (45 mg, 52%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,63 (m, 4H), 7,28 (m, 4H), 6,45 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,85 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,23 (m, 4H), 0,87 (m, 6H). MS (ESI) m/z 452 ($M^+ + H$).

55 Compuesto 300

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)tiofen-2-carboxamida

60 El compuesto 300 (26 mg, 64%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 6,46 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,65 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,30 (m, 4H). MS (ESI) m/z 462 ($M^+ + H$).

65 Compuesto 302

N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)picolinamida

El compuesto 302 (47 mg, 71 %), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

5 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,66 (m, 3H), 7,35 (m, 5H), 4,07 (s, 3H), 3,69 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,44 (m, 4H). MS (ESI) m/z 471 ($M^+ + H$).

Compuesto 303

7-(N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

10 El compuesto 303 (42 mg, 92%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

15 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,51 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,29 (m, 2H). MS (ESI) m/z 429 ($M^+ + H$).

Compuesto 304

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida

20 El compuesto 304 (47 mg, 77%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

25 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,70 (1, $J = 7,7$ Hz, 2H), 2,94 (d, $J = 11,5$ Hz, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,50 (m, 6H), 1,20 (m, 8H). MS (ESI) m/z 477 ($M^+ + H$).

Compuesto 305

N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)picolinamida

30 El compuesto 305 (45 mg, 66%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

35 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,47 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,96 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,33 (m, 4H). MS (ESI) m/z 456 ($M^+ + H$).

Compuesto 306

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)morfolin-4-carboxamida

40 El compuesto 306 (43 mg, 65%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

45 RMN- H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,13 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 1,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,47 (m, 4H), 1,22 (m, 4H). MS (ESI) m/z 465 ($M^+ + H$).

Compuesto 307

7-(N-(4-(1,2-dimetil-1H-indol-5-il)fenil)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

50 El compuesto 307 (90 mg, 93%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 296.

55 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (m, 3H), 7,41 (m, 4H), 6,25 (s, 1H), 3,58 (m, 5H), 2,95 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,16 (m, 4H). MS (ESI) m/z 458 ($M^+ + H$).

Compuesto 309

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida

60 El compuesto 309 (47 mg, 78%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

65 RMN- H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,13 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 3,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,09 (s, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,45 (m, 4H), 1,22 (m, 4H). MS (ESI) m/z 478 ($M^+ + H$).

Compuesto 310

N-hidroxi-7-(N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)etilsulfonamido)heptanamida

5 El compuesto 310 (45 mg, 85%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,78 (m, 4H), 7,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,76 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,12 (q, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,27 (m, 7H). MS (ESI) m/z 458 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

10

Compuesto 311

N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)nicotinamida

15 El compuesto 311 (45 mg, 65%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,48 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,95 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,37 (m, 4H). MS (ESI) m/z 456 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

20

Compuesto 312

N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)piperazin-1-carboxamida

25 El compuesto 312 (42 mg, 93%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,27 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,42 (m, 4H), 1,28 (m, 4H). MS (ESI) m/z 493 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

30

Compuesto 313

N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida

35 El compuesto 313 (47 mg, 78%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,49 (dd, $J = 3,1, 0,7$ Hz, 1H), 3,63 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,24 (t, $J = 4,7$ Hz, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,28 (m, 4H). MS (ESI) m/z 478 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

40

Compuesto 314

7-(N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)etilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

45 El compuesto 314 (44 mg, 43%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,27 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,71 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,07 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,05 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,30 (m, 7H). MS (ESI) m/z 443 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

50

Compuesto 315

N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamida

55 El compuesto 315 (9 mg, 40%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 2,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,26 (m, 4H). MS (ESI) m/z 480 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

60

Compuesto 316

N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)morfolin-4-carboxamida

65

El compuesto 316 (45 mg, 65%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.4 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.44 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 2.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.27 (m, 4H). MS (ESI) m/z 465 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 317

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2,6-dimorfolin-4-carboxamida

El compuesto 317 (43 mg, 86%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.17 (m, 4H). MS (ESI) m/z 493 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 318

N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2,6-dimetil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamida

El compuesto 318 (50 mg, 80%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.44 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.51$ Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.27 (m, 4H), 0.98 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z 508 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 319

N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida

El compuesto 319 (49 mg, 39%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.19 (m, 4H), 0.97 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H). MS (ESI) m/z 493 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 320

N-hidroxi-7-(N-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil)metilsulfonamido)heptanamida

Tal como se indica en el esquema de reacción 5 se hizo reaccionar 4-bromoanilina con cloruro de metansulfonilo para obtener el compuesto 6, el cual se hizo reaccionar luego con 7-bromoheptanoato de etilo para obtener el compuesto 7. Luego el compuesto 7 se sometió a la reacción de Suzuki para obtener un compuesto de fórmula XII, tras lo cual el compuesto de fórmula XII se metiló en el anillo de indol y después se agitó con hidroxilamina y cloruro potásico durante 30 minutos. Luego se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% a la disolución agitada, hasta que se disolvieron los sólidos no disueltos y la solución quedó transparente. Luego la solución reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante 10 horas y una vez completada la reacción el producto de la misma se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El material restante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó, obteniendo así el compuesto 320 (3 mg, 61%). MS (ESI) m/z 444 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 321

N-hidroxi-7-(N-(4-(1-metil-1H-indol-6-il)fenil)metilsulfonamido)heptanamida

El compuesto 321 (8 mg, 69%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 320. MS (ESI) m/z 444 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 323

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-isopropilpiperazin-1-carboxamida

El compuesto 323 (50 mg, 79%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

ES 2 525 566 T3

RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,30 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 4,6, 2H$), 6,46 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,68 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,28 (m, 5H), 2,44 (m, 4H), 2,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,34 (m, 4H), 1,23 (m, 3H), 0,90 (m, 3H). MS (ESI) m/z 505 ($M^+ + H$).

5 Compuesto 324

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirrolidin-1-carboxamida

10 El compuesto 324 (44 mg, 84%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,67 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,15 (m, $J = 8,4$ Hz 2H), 6,46 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,62 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,59 (m, 4H), 1,31 (m, 4H). MS (ESI) m/z 448 ($M^+ + H$).

15 Compuesto 325

N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)isonicotinamida

20 El compuesto 325 (45 mg, 57%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

MS (ESI) m/z 457 ($M^+ + H$).

Compuesto 326

25 7-(N-(6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 326 (34 mg, 84%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 252.

30 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 3,72 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,05 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,33 (m, 4H). MS (ESI) m/z 430 ($M^+ + H$).

Compuesto 327

35 N-hidroxi-7-(N-(6-(1-metil-1H-indazol-6-il)piridin-3-il)metilsulfonamido)heptanamida

El compuesto 327 (44 mg, 64%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 252.

40 RMN- H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,31 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,99 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,71 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,39 (m, 4H), 1,18 (m, 4H). MS (ESI) m/z 445 ($M^+ + H$).

Compuesto 328

45 7-(N-(6-(1H-indol-5-il)piridin-3-il)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 328 (29 mg, 91%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 252.

50 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 3,72 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,05 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,33 (m, 4H). MS (ESI) m/z 430 ($M^+ + H$).

Compuesto 329

55 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-acetil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida

El compuesto 329 (50 mg, 60%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

60 RMN- H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,44 (m, 1H), 3,66 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,59 (m, 4H), 1,28 (m, 4H). MS (ESI) m/z 506 ($M^+ + H$).

Compuesto 330

65 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-1,4-diazepan-1-carboxamida

El compuesto 330 (49 mg, 92%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 - 7,58 (m, 4H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,18 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,07 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,33 (m, 4H). MS (ESI) m/z 492 (M^+ + H).

Compuesto 331

N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indol-6-il)fenil)piperazin-1-carboxamida

Tal como se indica en el esquema de reacción 6 se hizo reaccionar 4-bromoanilina con 7-bromoheptanoato de etilo para obtener el compuesto 9, el cual se hizo reaccionar luego con cloruro de 4-nitrofenilo para obtener el compuesto 10. Después el compuesto 10 se sometió a la reacción de Suzuki con ácido borónico obtener el compuesto de la fórmula VII-1, que luego se metiló en el anillo de indol y se hizo reaccionar con 4-metilpiperazina, obteniendo así el un compuesto de fórmula VIII-1. Después el compuesto de la fórmula VIII-1 (201 mg, 0,398 mmoles) se agitó con hidroxilamina e hidróxido potásico durante 30 minutos. Luego se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% a la disolución agitada, hasta que se disolvieron los sólidos no disueltos y la solución quedó transparente. Luego la solución reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante 10 horas y una vez completada la reacción el producto de la misma se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El material restante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó, obteniendo así el compuesto 331 (106 mg 54%).

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,60 - 7,58 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19 - 7,17 (m, 3H), 6,43 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,64 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,26 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,35 (m, 4H). MS (ESI) m/z 492 (M^+ + H).

Compuesto 332

7-(N-(4-(1H-indol-2-il)fenil)metilsulfonamido)-N-hidroxieptanamida

El compuesto 332 (29 mg, 44%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 252.

MS (ESI) m/z 429 (M^+ + H).

Compuesto 333

2-(4-(N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)metilsulfonamido)fenil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto 333 (52 mg, 24%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 252.

MS (ESI) m/z 529 (M^+ + H).

Compuesto 334

N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(2-metil-1H-indol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamida

El compuesto 334 (235 mg, 97%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 296.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,64 - 7,62 (m, 3H), 7,32 - 7,30 (m, 2H), 7,15 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 3,63 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,32 (m, 4H). MS (ESI) m/z 493 (M^+ + H).

Compuesto 335

N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-bencil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida

El compuesto 335 (5 mg, 54%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,23 (m, 6H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,45 (dd, J = 3,1, 0,8 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,25 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,05 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,31 (m, 4H). MS (ESI) m/z 554 (M^+ + H).

Compuesto 336

4-etil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)piperazin-1-carboxamida

El compuesto 336 (39 mg, 70%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

5 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,4, 0,6$ Hz, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,45 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,66 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,37 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,31 (m, 4H), 2,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,32 (m, 4H), 1,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 507 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 337

10 7-(N-(4-(5-bromo-1H-indol-2-il)fenil)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 337 (45 mg, 70%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 252.

MS (ESI) m/z 507 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

15 Compuesto 338

5-bromo-2-(4-(N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)metilsulfonamido)fenil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

20 El compuesto 338 (60 mg, 70%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 252.

MS (ESI) m/z 607 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 339

25 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-etil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida

El compuesto 339 (29 mg, 49%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

30 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 (m, 5H), 7,29 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 6,44 (m, 1H), 3,63 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,29 (m, 4H), 2,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,28 (m, 4H), 1,02 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 492 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 340

35 N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-4-etil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida

El compuesto 340 (42 mg, 90%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

40 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,63 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,36 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,27 (m, 4H), 1,02 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 492 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 341

45 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamida

El compuesto 341 (7 mg, 77%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 331.

50 RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,18 - 7,16 (m, 3H), 6,48 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,26 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,33 (m, 4H). MS (ESI) m/z 492 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 342

55 N-hidroxi-7-(4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)piperazin-1-sulfonamido)heptanamida

El compuesto 342 (0,4 g, 42%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

60 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,70 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,23 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,40 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,32 (m, 4H). MS (ESI) m/z 529 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 343

65 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida

ES 2 525 566 T3

El compuesto 343 (30 mg, 76%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

5 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,44 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,77 (m, 4H), 2,05 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,28 (m, 4H). MS (ESI) m/z 507 ($M^+ + H$).

Compuesto 344

10 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(3-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida

El compuesto 344 (35 mg, 92%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

15 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 2,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,30 (m, 4H). MS (ESI) m/z 507 ($M^+ + H$).

Compuesto 345

20 N-(4-(3H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida

El compuesto 345 (39 mg, 50%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

25 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 3,65 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,24 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,33 (m, 4H). MS (ESI) m/z 479 ($M^+ + H$).

Compuesto 346

30 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxamida

El compuesto 346 (23 mg, 39%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

35 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,44 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,59 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,45 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,32 (m, 4H). MS (ESI) m/z 508 ($M^+ + H$).

Compuesto 347

40 7-(3-(2-(dimetilamino)etil)-1-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 347 (15 mg, 52%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

45 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,69 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,26 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,32 (m, 4H). MS (ESI) m/z 481 ($M^+ + H$).

Compuesto 348

50 N-hidroxi-7-{1-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)-3-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)ureido}heptanamida

El compuesto 348 (38 mg, 96%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

55 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,68 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,00 (m, 4H), 1,60 (m, 4H), 1,51 (m, 4H), 1,27 (m, 4H). MS (ESI) m/z 521 ($M^+ + H$).

Compuesto 349

60 N-(4-{1H-indol-6-il)fenil)-4-butil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida

El compuesto 349 (82 mg, 74%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

65 RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,34 (m, 6H), 1,21 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 520 ($M^+ + H$).

Compuesto 350

5 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamida

El compuesto 350 (39 mg, 50%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

10 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,29 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,39 (m, 4H). MS (ESI) m/z 493 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 351

15 4-etil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamida

El compuesto 351 (39 mg, 50%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

20 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 7,07 (s, 3H), 3,64 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,24 (s, 4H), 2,37 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,04 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,32 (m, 4H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 507 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 352

25 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-(2-(dimetilamino)etil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida

El compuesto 352 (60 mg, 44%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

30 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 4,6, 1\text{H}$), 6,45 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,65 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,39 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,84 (s, 6H), 1,58 (m, 4H), 1,33 (m, 4H). MS (ESI) m/z 535 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 353

35 7-(3-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-1-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 353 (40 mg, 51%), en forma de un aceite amarillo, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

40 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,70 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,52 (m, 6H), 1,32 (m, 4H), 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 521 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 354

45 7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-sulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 354 (45 mg, 36%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

50 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,30 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), 3,69 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,30 (m, 4H). MS (ESI) m/z 514 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 355

55 7-(N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-sulfonamido)-N-hidroxiheptanamida

El compuesto 355 (38 mg, 44%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 180.

60 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,38 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,31 (m, 4H). MS (ESI) m/z 514 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 356

65 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metilpiperidine-1-carboxamida

El compuesto 356 (300 mg, 94%), en forma de un sólido blanco, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 255.

5 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (dd, $J = 6,7, 1,9$ Hz, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,2,1,6$ Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,44 (dd, $J = 3,1, 0,8$ Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,06 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,42 (m, 4H), 0,91 (m, 1H), 0,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 477 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 357

10

7-(N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-carbotioamido)-N-hidroxiheptanamida

Tal como se indica en el esquema de reacción 8, se añadió tiosgeno gota a gota al compuesto 9 y luego se le agregó 1-metilpiperazina, sintetizando así el compuesto 11. Después el compuesto 11 se sometió a la reacción de Suzuki para obtener un compuesto de fórmula XVI que luego se agitó con hidroxilamina e hidróxido potásico durante 15 30 minutos. Luego se añadió una solución acuosa de hidroxilamina al 50% a la disolución agitada, hasta que se disolvieron los sólidos no disueltos y la solución quedó transparente. Después la solución reactiva se agitó a la temperatura ambiente durante 10 horas y una vez completada la reacción el producto de la misma se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El material restante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó, obteniendo así el compuesto 357 (146 mg, 95%).

20 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,45 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,28 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,34 (m, 4H). MS (ESI) m/z 494 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

25

Compuesto 358

7-(N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-carbotioamido)-N-hidroxiheptanamida

30 El compuesto 358 (168 mg, 98%), en forma de un sólido marrón, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 357.

35 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,49 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,28 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,33 (m, 4H). MS (ESI) m/z 494 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 359

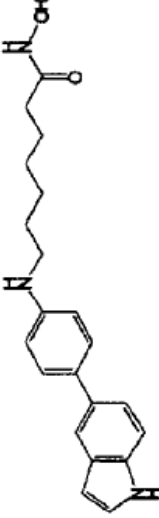
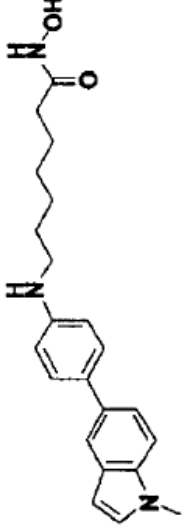
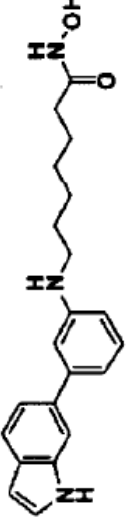
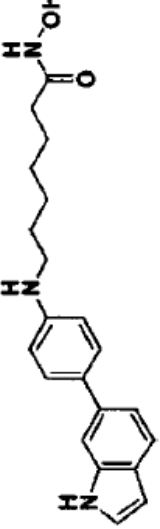
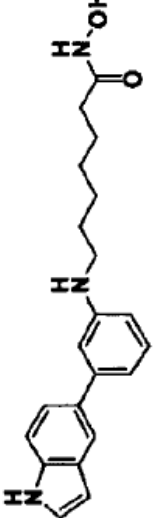
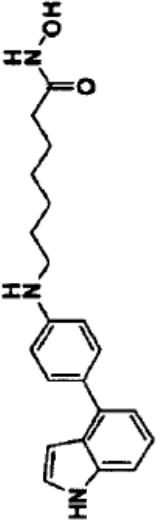
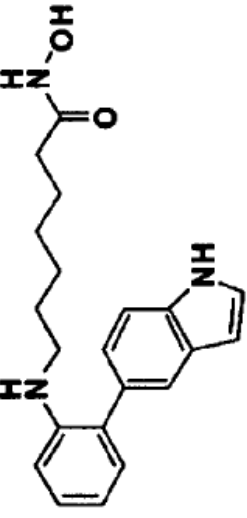
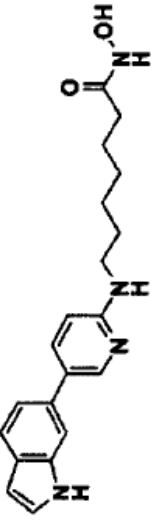
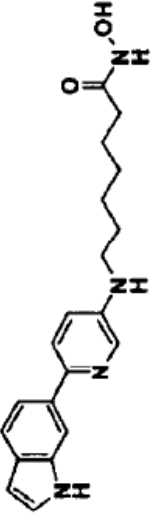
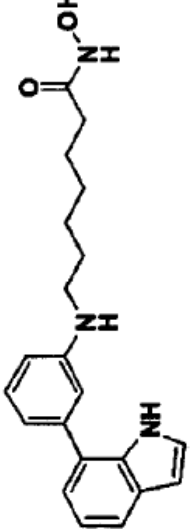
N-hidroxi-7-(4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperazin-1-tiocarboamido)heptanamida

40 El compuesto 359 (30 mg, 38%), en forma de un aceite marrón, se obtuvo por el mismo método de síntesis que el compuesto 357.

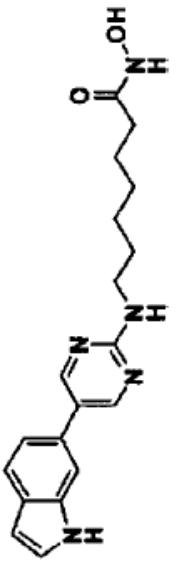
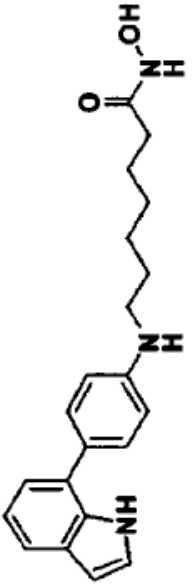
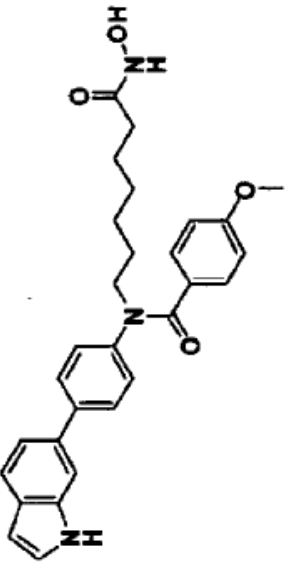
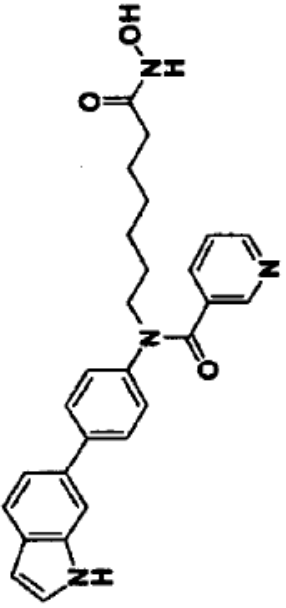
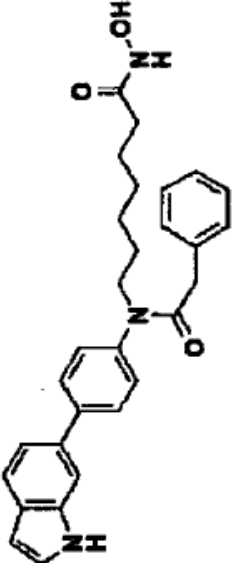
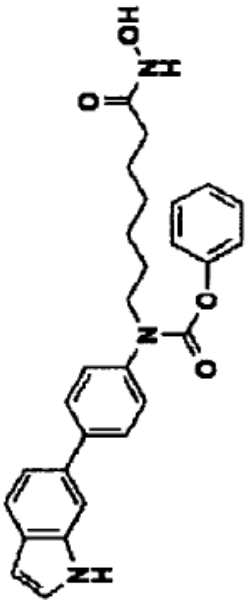
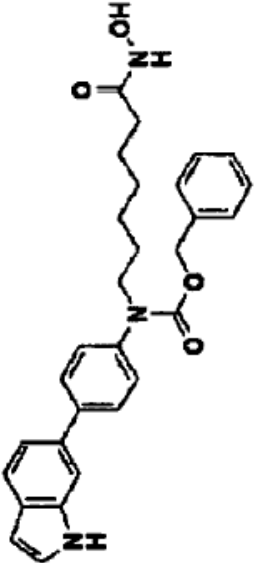
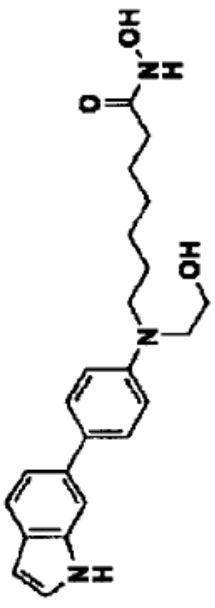
45 RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,09 (m, 5H), 3,59 (m, 4H), 2,29 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,34 (m, 4H). MS (ESI) m/z 509 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Las estructuras químicas de los compuestos 150 hasta 359 arriba descritas están representadas en las siguientes tablas 1 a 15.

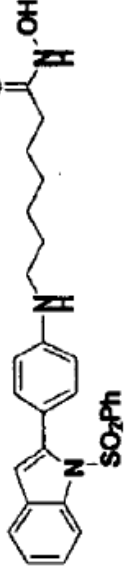
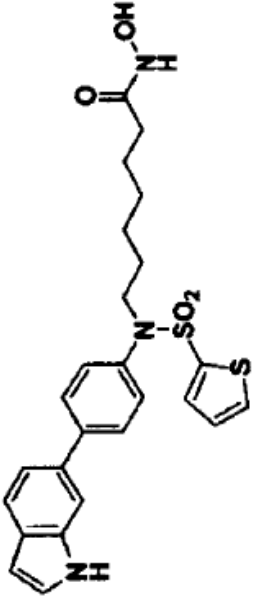
[Tabla 1]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
150		158	
166		167	
169		170	
172		174	
175		176	

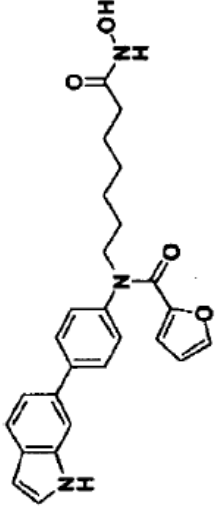
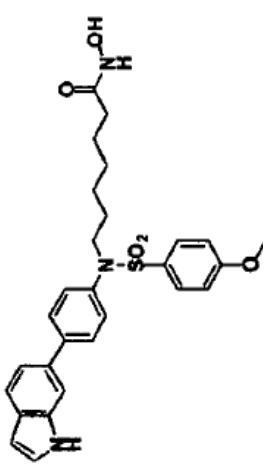
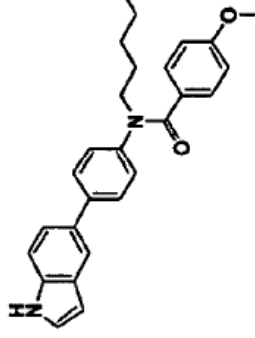
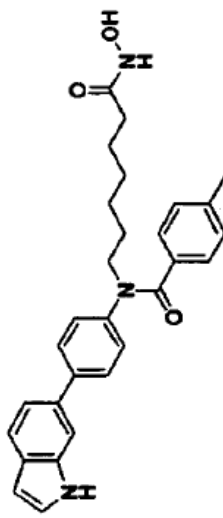
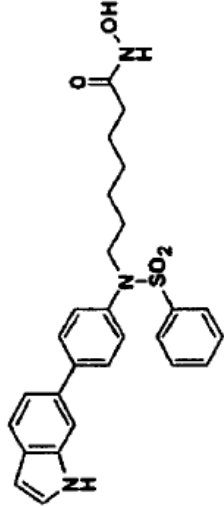
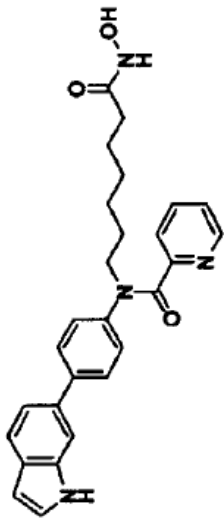
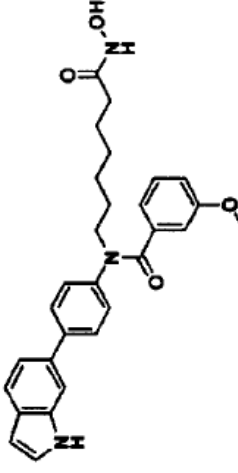
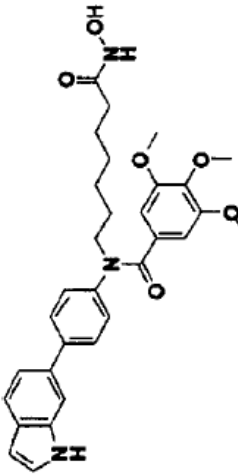
[Tabla 2]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
178		179	
180		181	
184		185	
189		190	

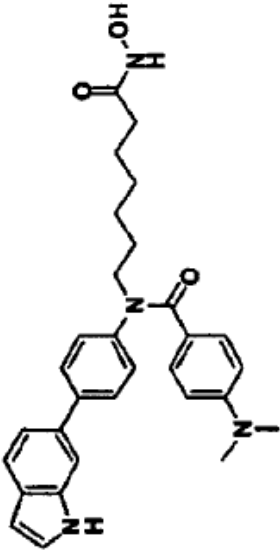
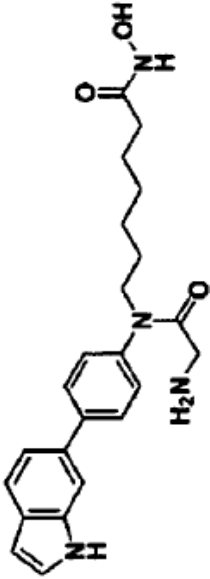
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
191	 <chem>Oc1c[nH]c2ccccc12NS(=O)(=O)c3ccccc3NCCCCCCN</chem>	203	 <chem>Oc1c[nH]c2ccccc12NS(=O)(=O)c3ccsc3NCCCCCCN</chem>

[Tabla 3]

<p>Compuesto</p> <p>204</p>	<p>Estructura</p> 	<p>Compuesto</p> <p>207</p>	<p>Estructura</p> 
<p>Compuesto</p> <p>208</p>	<p>Estructura</p> 	<p>Compuesto</p> <p>209</p>	<p>Estructura</p> 
<p>Compuesto</p> <p>210</p>	<p>Estructura</p> 	<p>Compuesto</p> <p>211</p>	<p>Estructura</p> 
<p>Compuesto</p> <p>212</p>	<p>Estructura</p> 	<p>Compuesto</p> <p>214</p>	<p>Estructura</p> 

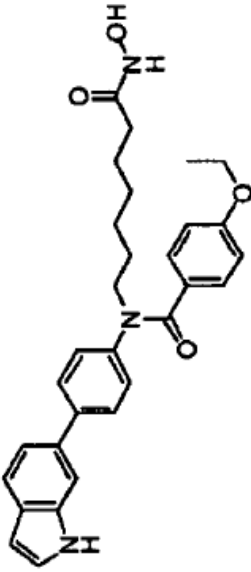
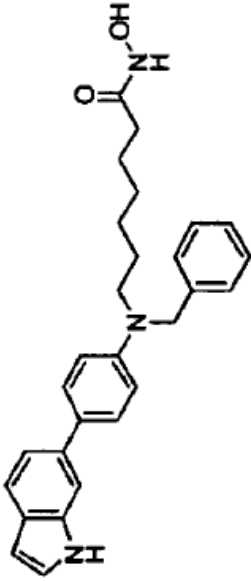
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
215		218	

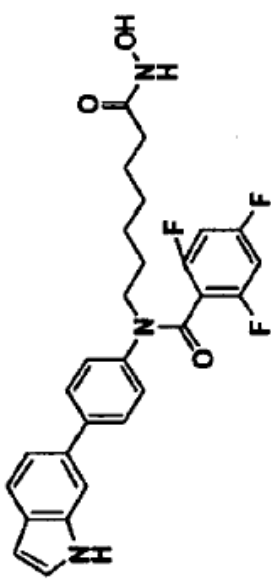
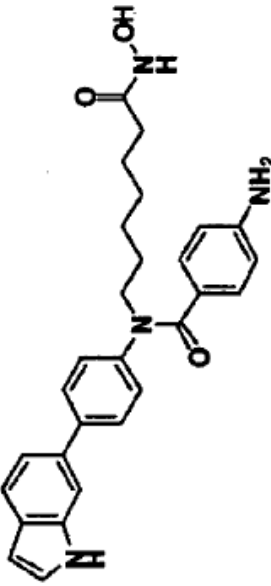
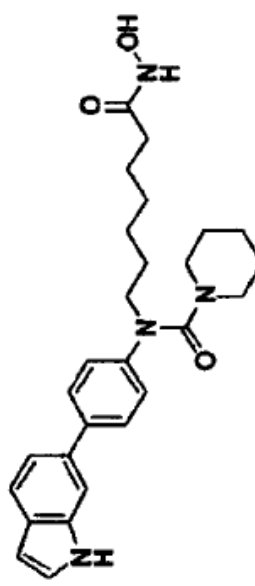
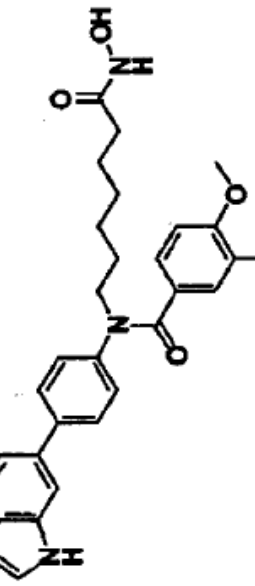
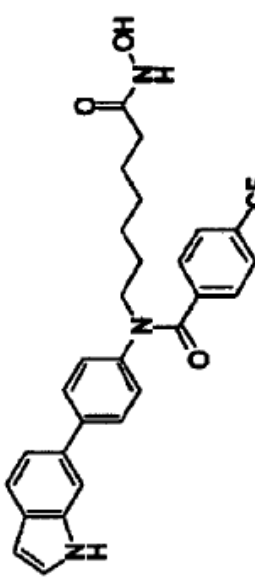
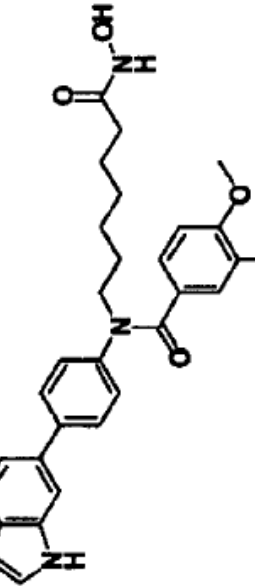
[Tabla 4]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
221		222	
228		231	
230		235	
234			

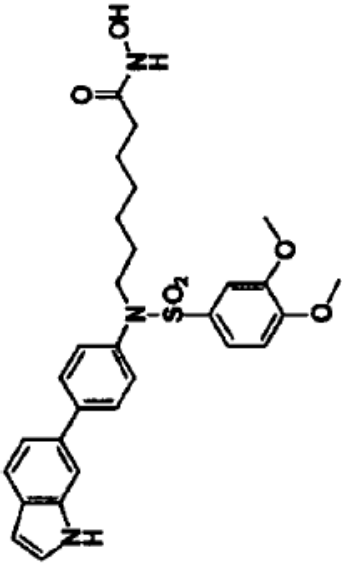
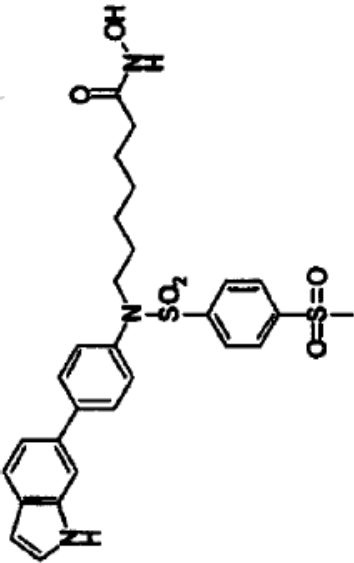
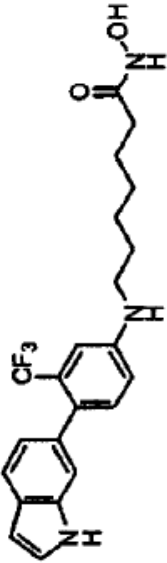
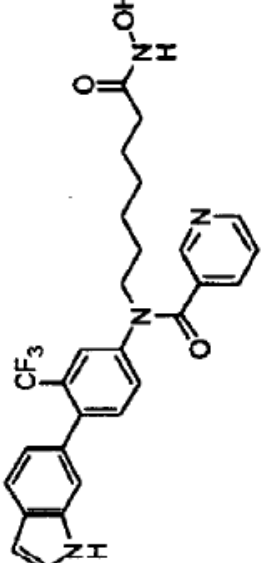
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
236		237	

[Tabla 5]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
239		242	
243		244	
245		246	

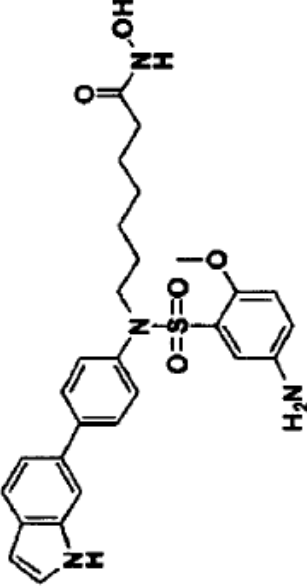
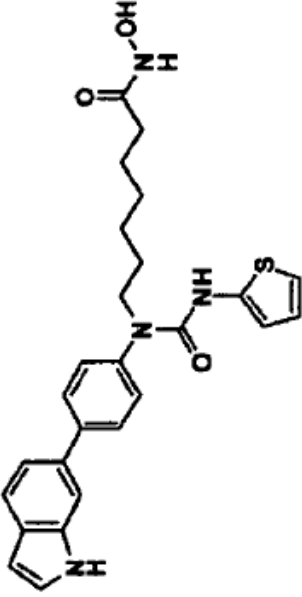
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
249		250	
251		252	

[Tabla 6]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	

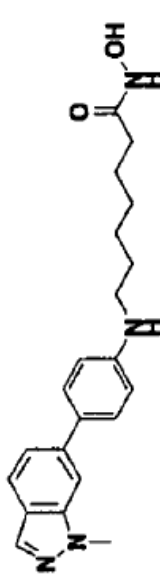
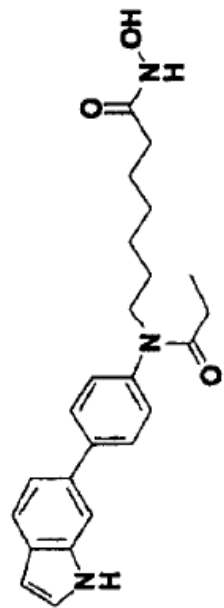
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
261		262	

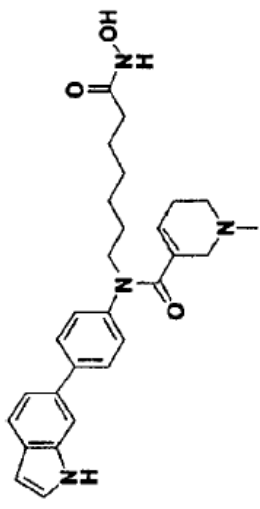
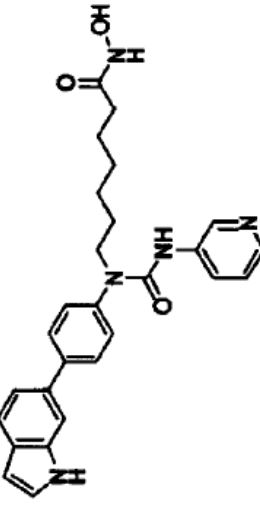
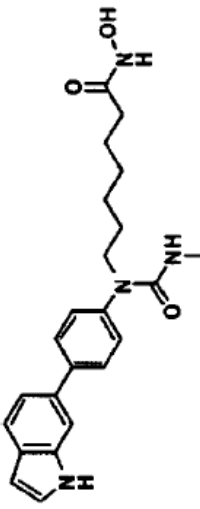
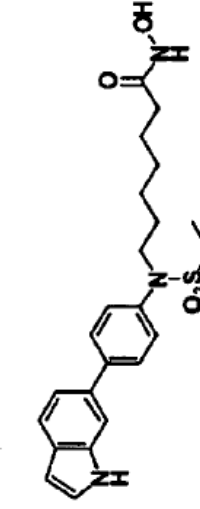
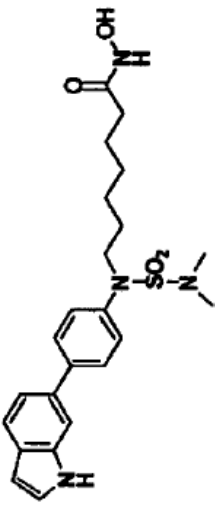
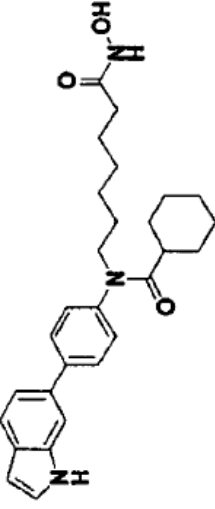
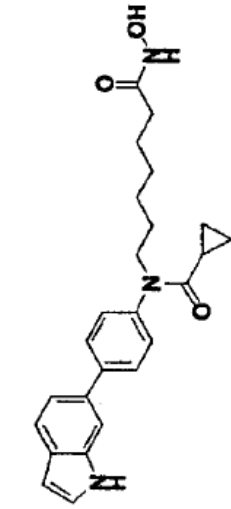
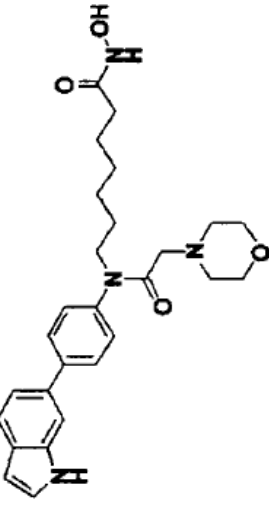
[Tabla 7]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
263		264	
265		266	
267		268	
269		270	

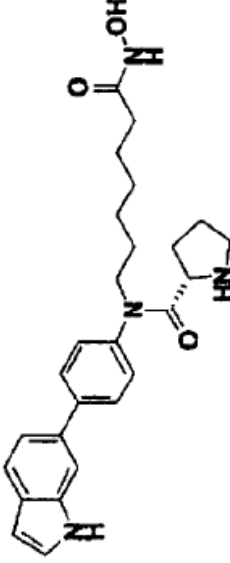
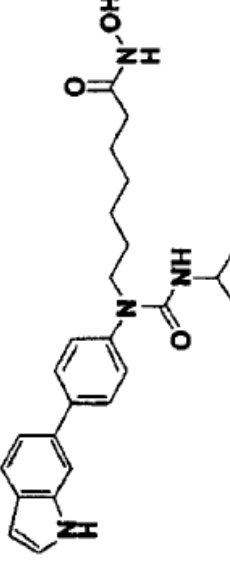
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
271	 <chem>CN1C=NC2=C1C=CC=C2c3ccc(NCCCCCCCC)cc3</chem>	272	 <chem>CC(=O)N(CCCCCCC)Nc1ccc(cc1)c2c[nH]c3ccccc23</chem>

[Tabla 8]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
273		274	
275		276	
277		278	
279		280	

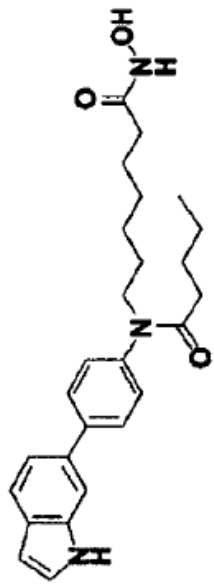
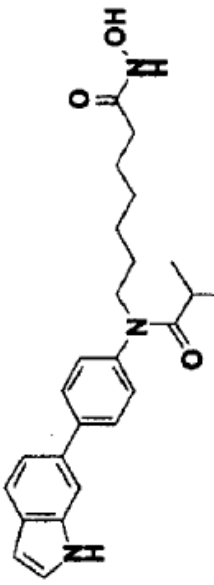
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
281	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2N3C=CC=C3)N(C(=O)N4CCCC4)C(=O)N</chem>	282	 <chem>CC(C)N(C(=O)N)N(C(=O)N)C1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2N3C=CC=C3)C(=O)N</chem>

[Tabla 9]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	

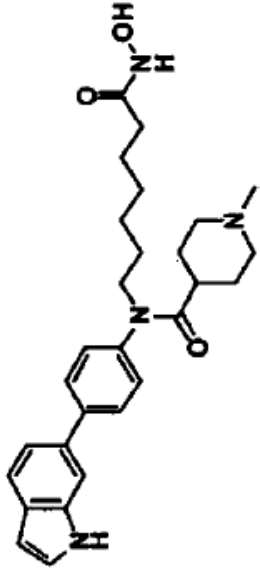
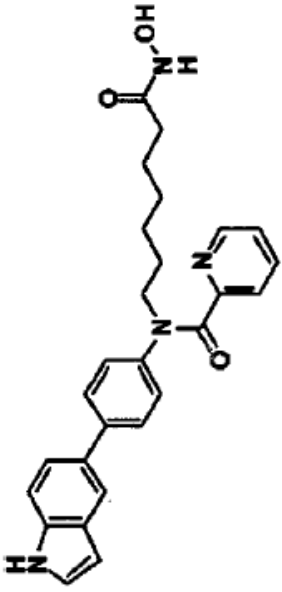
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
291		292	

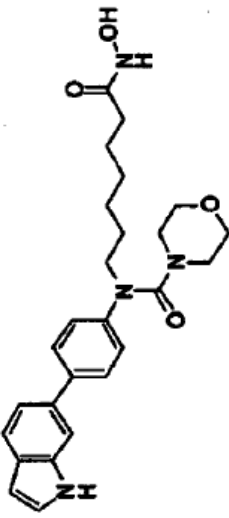
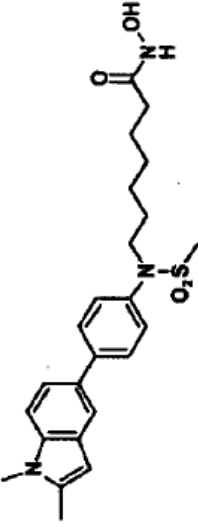
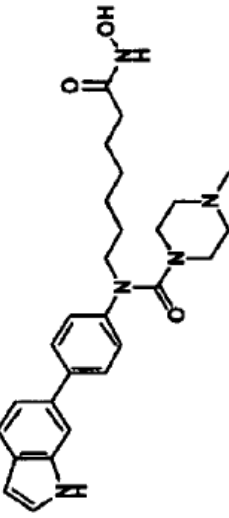
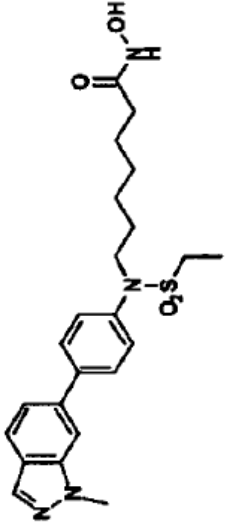
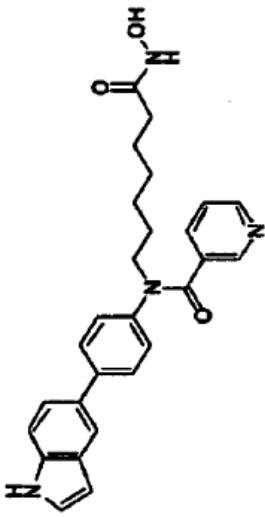
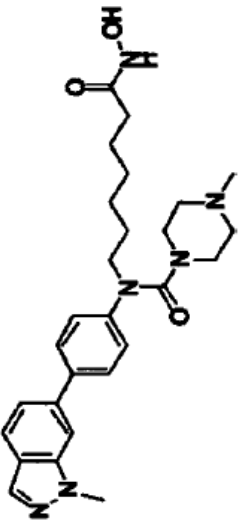
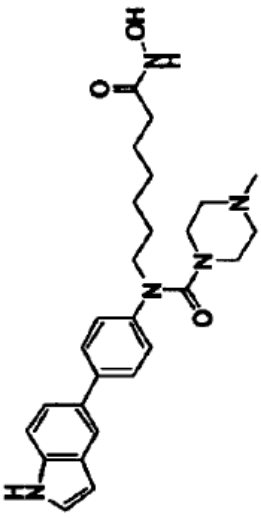
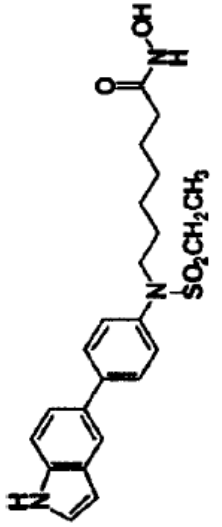
[Tabla 10]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
293		294	
295		296	
299		300	
302		303	

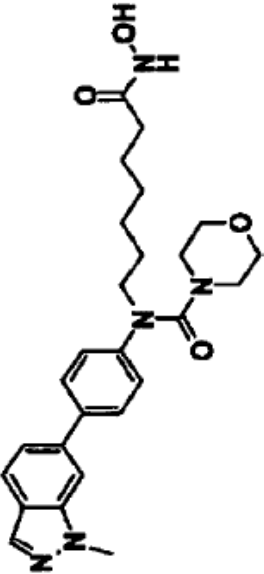
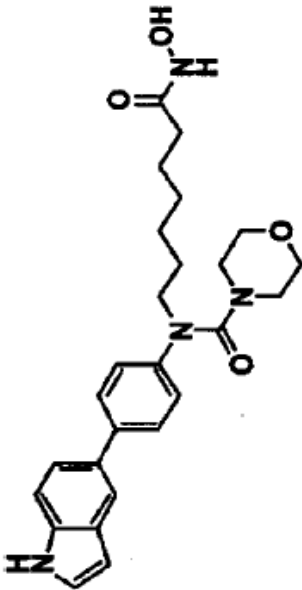
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
304	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)NCCCCc2ccc(cc2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>	305	 <chem>O=C(NO)CCCCN(C(=O)c1cccnc1)c2ccc(cc2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>

[Tabla 11]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
306		307	
309		310	
311		312	
313		314	

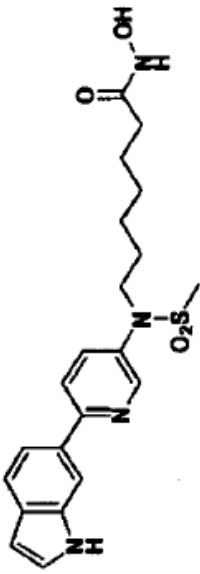
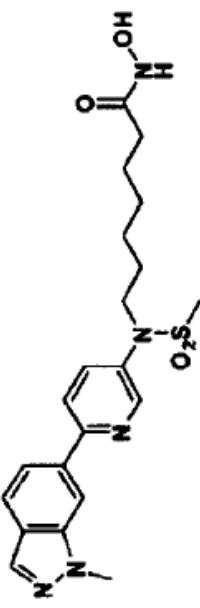
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
315		316	

[Tabla 12]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
317		318	
319		320	
321		323	
324		325	

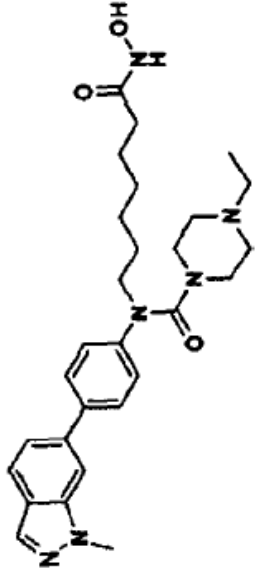
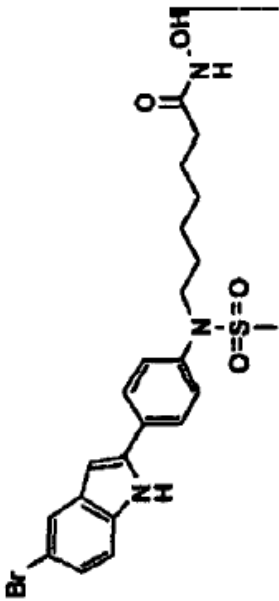
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
326		327	

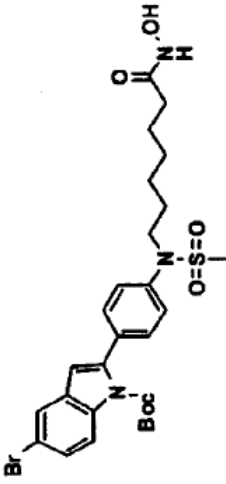
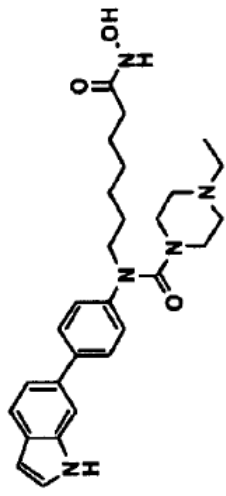
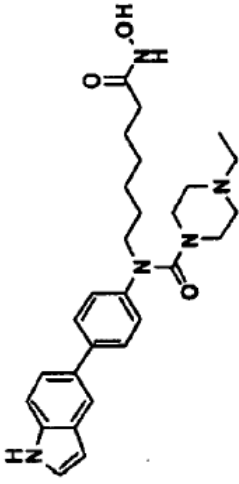
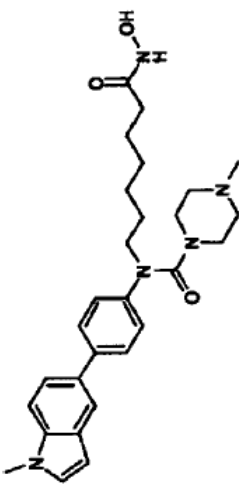
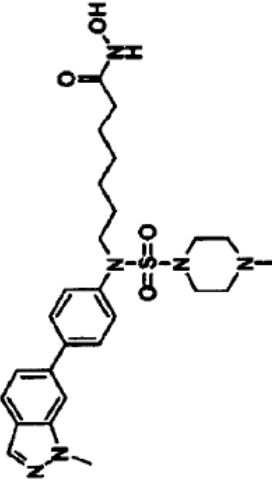
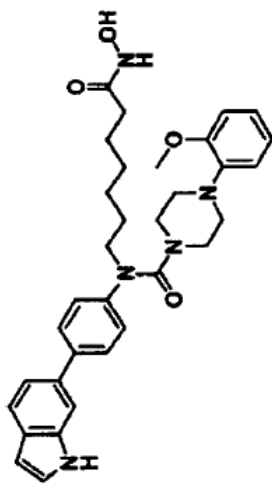
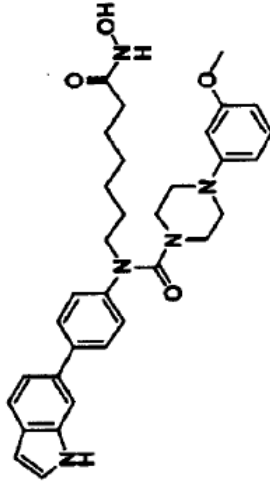
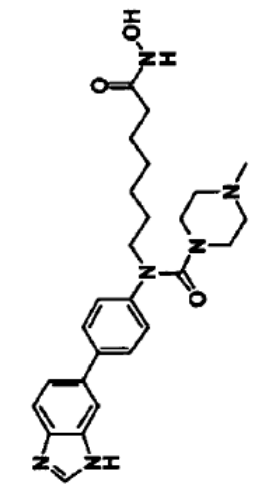
[Tabla 13]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
328		329	
330		331	
332		333	
334		335	

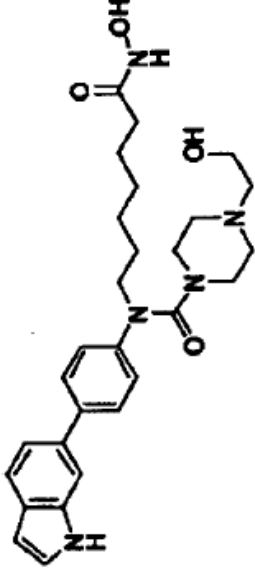
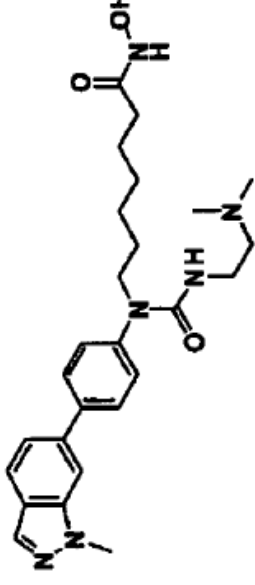
(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
336		337	

[Tabla 14]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
338		339	
340		341	
342		343	
344		345	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
346		347	

[Tabla 15]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
348		349	
350		351	
352		353	
354		355	

(continuación)

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
356	<chem>CN1CCN(C1)C(=O)N(CCCCO)Nc2ccc(cc2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>	357	<chem>CN1CCN(C1)C(=O)N(CCCCO)Nc2ccc(cc2)c3nn[nH]3</chem>
358	<chem>CN1CCN(C1)C(=O)N(CCCCO)Nc2ccc(cc2)c3c[nH]c4ccccc34</chem>	359	<chem>CN1CCN(C1)C(=O)N(CCCCO)Nc2ccc(cc2)c3nn[nH]3</chem>

Medición de las actividades de los compuestos de la presente invención – protocolos experimentales

1. Efecto inhibitor del crecimiento de la línea celular HL60

5 Para cultivar células HL60 se usó un medio RPMI1640 que contenía 10% de SBF. Cada una de las sustancias ensayadas se diluyó en serie con DMSO a una concentración de 10 mg/ml y luego en SBF hasta una concentración final comprendida entre 100 µg/ml y 0,03 µg/ml. 20 µl (microlitros) de cada una de las sustancias de ensayo diluidas en serie y 180 µl (microlitros) de un medio que contenía $6,0 \times 10^4$ células/ml se añadieron a una placa de 96 pocillos y se cultivaron en unas condiciones de 37°C y 5% de CO₂ durante 3 días. Una vez acabado el cultivo se añadieron 10
10 50 µl (microlitros) de una solución de 1,25 mg/ml de MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) en SBF a cada pocillo de la placa y se incubó a 37°C durante 3 horas. El cristal de formazán resultante se disolvió en 150 µl (microlitros) de DMSO y se midió la absorbancia a 570 nm.

15 Los efectos inhibitorios (IC₅₀) de los compuestos seleccionados de la presente invención sobre el crecimiento de la línea celular HL60 están indicados en la siguiente tabla 16.

[Tabla 16]

Compuestos	HL-60 IC ₅₀ (µM)
SAHA	0.6 ~ 1.0
PXD 101	0.1 ~ 0.2
LBH 589	0.02 ~ 0.05
303, 306, 309 334, 340	0.01 ~ 0.02
180, 181, 263 264, 276, 305 313, 314, 326 328, 341, 342 350, 351, 358 359	0.02 ~ 0.05
211, 256, 260 265, 267, 270 275, 277, 284 295, 296, 312 327, 330, 336 357	0.05 ~ 0.1

20 Los efectos inhibitorios de las sustancias ensayadas sobre el crecimiento de la línea celular HL60 están indicados por valores IC₅₀. Un valor IC₅₀ más bajo indica un mejor efecto inhibitor de las células cancerosas HL60. Como fármacos de control se emplearon SAHA (Merck), un agente anticanceroso comercialmente disponible y LBH-589 (Novartis) y PXD-101 (Topo Target), que no están en ensayos clínicos. Como puede apreciarse por los resultados de
25 evaluación de los efectos inhibitorios mostrados en la anterior tabla 16, todos los compuestos ensayados tuvieron un efecto inhibitor excelente sobre el crecimiento de las células cancerosas, en comparación con los fármacos SAHA, PXD 101 y LBH589, y los efectos inhibitorios de los compuestos 303, 306, 309, 334 y 340 fueron 50 veces mayores que los del SAHA y más de 10 veces superiores a los del PXD 101.

30 2. Medición de los efectos contra los enzimas HDAC

Para medir los efectos contra los enzimas HDAC se empleó un kit (BIOMOL International, LP). Cada una de las sustancias ensayadas se diluyó en DMSO a una concentración de 10 mg/ml y se preparó un tampón de ensayo, una solución de enzima, un sustrato y un reactivo de tinción. La solución de enzima era una mezcla de tampón de
35 ensayo (2/3) y de extracto nuclear Hela (1/3), y el sustrato una mezcla de tampón de ensayo (23/24) y caldo de sustrato (1/24). El reactivo de tinción era una mezcla de tampón de ensayo (19/20), revelador (1/20) y TSA (1/100). El tampón de ensayo, la solución enzimática, la sustancia ensayada y el sustrato se añadieron sucesivamente a una placa de 96 pocillos agitada sobre una plataforma de balanceo durante 3 minutos y luego se incubó a 37°C durante 1 hora. Una vez terminada la incubación se agregó el reactivo de tinción y la mezcla se agitó sobre una
40 plataforma de balanceo durante 1 minuto y después se incubó a 37°C durante 20 minutos (el reactivo de tinción se

mezcló antes de añadirlo). Una vez terminada la incubación se eliminaron las burbujas de aire de la placa de 96 pocillos y luego se midió la absorbancia a 405 nm.

5 Los efectos inhibidores (IC_{50}) de los compuestos seleccionados de la presente invención sobre las HDAC están indicados en la siguiente tabla 17.

[Tabla 17]

Compuestos	HDAC IC_{50} (μ M)
SAHA	0.2 ~ 0.5
PXD 101	0.1 ~ 0.2
LBH 589	0.01 ~ 0.05
263, 264, 279 284, 295, 296 303, 305, 306 309, 312, 313 326, 327, 328 334, 336, 340 341, 342, 350 351, 357, 358 359	0.001 ~ 0.01
180, 181, 211 256, 260, 267 277	0.01 ~ 0.05
265 270 275	0.05 ~ 0.1

10 Las actividades inhibitoras de las sustancias ensayadas están indicadas por valores IC_{50} . Un valor IC_{50} más bajo indica un mejor efecto inhibitor contra los enzimas HDAC. Como puede apreciarse en la anterior tabla 17 todos los compuestos de la presente invención tuvieron excelentes efectos inhibidores sobre el crecimiento de las células cancerosas, en comparación con SAHA y PXD 101, y las actividades inhibitoras de los compuestos 263, 264, 279, 284, 295, 303, 305, 306, 309, 312, 313, 326, 327, 328, 334, 336, 340, 341, 342, 350, 351, 357, 358 y 359 fueron más de 100 veces superiores a los del SAHA y PXD 101, y más de 10 veces superiores a los del LBH 589, el cual es conocido por tener la mayor actividad inhibitora de HDAC.

3. Ejemplos de ensayos: efectos farmacéuticos de los compuestos de la presente invención en ratones

20 (1) Animales de ensayo

Se adquirieron de Central Animal Laboratory Inc. (Corea) u Orient Bio Inc. (Corea) ratones BALB/c macho desnudos (de 4 semanas de edad) empleados en estudios de trasplantes de tumores humanos. A los animales se les permitió acceso libre a comida y agua esterilizadas en un sistema estéril de crianza a $23 \pm 5^{\circ}C$

25

(2) Líneas celulares

30 Para los estudios de trasplantes de tumores se adquirieron de ATCC (American Type Culture Collection [*Colección americana de cultivos tipo*], Rockville, MD, USA) las líneas celulares de cáncer humano HCT116 (carcinoma colorectal humano, CCL-247), PC-3 (adenocarcinoma prostático humano, CRL-1435) y A549 (carcinoma pulmonar humano, CCL-185).

35 Las células HCT116 se cultivaron en un incubador de aire a $37^{\circ}C$ y 5% de CO_2 con medio McCoy'5A (Gibco BRL) que contenía 10% de suero bovino fetal inactivado térmicamente (Gibco BRL) y 1% de antibióticos-antimicóticos (Gibco BRL). Las otras líneas celulares distintas de HCT116 se cultivaron en un incubador de aire a $37^{\circ}C$ y 5% de CO_2 con medio RPM1640 (Gibco BRL) que contenía 10% de suero bovino fetal inactivado térmicamente (Gibco BRL) y 1% de antibióticos-antimicóticos (Gibco BRL).

40 (3) Actividad anticáncer *in vivo*

40

Los estudios de trasplante *in vivo* de células cancerosas humanas se realizaron del siguiente modo. Las células cancerosas humanas (HCT116, PC-3 y A549) que proliferaron *in vitro* se inyectaron por vía subcutánea en la región abdominal de ratones BALB/c desnudos y se dejaron proliferar *in vivo*. A los 20-25 días después de la inyección se sacrificaron los ratones por dislocación cervical y se aisló asépticamente el cáncer sólido que había proliferado en cada ratón, eliminando de aquél el tejido conjuntivo o necrótico y la piel para obtener así tejido canceroso fresco. Del tejido canceroso se tomó asépticamente un fragmento de 50 mg y se insertó en un trocar de calibre 16 para luego trasplantarlo por vía subcutánea en la región abdominal superior de ratones.

A los 15-30 días de haber trasplantado las líneas celulares cancerosas humanas a los ratones BALB/c desnudos solo se seleccionaron para el ensayo aquellos ratones en los cuales las células cancerosas habían proliferado hasta un cierto tamaño. El experimento se inició cuando el tumor alcanzó un tamaño de 100-200 mm³ en cada uno de los grupos de ensayo tras el trasplante de las celulares cancerosas.

Por lo que respecta a los disolventes utilizados para la administración abdominal de los fármacos, los compuestos 312, 334 y 336 se disolvieron en suero fisiológico y los agentes LBH 589 y PXD 101 se disolvieron en una mezcla de cremophor: etanol: suero fisiológico (1:1:8). Cada uno de los fármacos se inyectó a una dosis de 0,1 ml por 10 g de peso corporal del ratón según cada plan de administración. El SAHA se disolvió en DMSO y se inyectó a una dosis de 10 microlitros por 10 g de peso corporal del ratón.

Para la administración oral los fármacos se disolvieron en MC al 0,5% como disolvente y se administraron a una dosis de 0,1 ml por 10 g de peso corporal del ratón. El efecto anticáncer de cada fármaco se evaluó por la tasa de inhibición (% de TI), que indica el volumen del tumor en la fecha de referencia con respecto a los grupos de control. En la evaluación se utilizaron como fármacos de control los agentes anticáncer comercialmente disponibles SAHA (Merck), LBH-589 (Novartis), PXD-101 (Topo Target) y MGCD 0103 (Methylgene)

$$\text{Tamaño del tumor} = (\text{diámetro corto})^2 \times (\text{diámetro largo}) / 2$$

$$\text{T.I. (\%)} = [1 - (\text{tamaño medio de tumor del grupo administrado con fármaco}) / (\text{tamaño medio de tumor del grupo de control})] \times 100$$

[Tabla 18]

Grupo (n = 10)	Dosis (/día)	Plan	TI (%)
SAHA	100 mg/kg	1 vez al día x 5 días	46
PXD 101	80 mg/kg		38
LBH 589	5 mg/kg	2 semanas	40
	10 mg/kg		65
Compuesto 312	20 mg/kg	ip	51
	40 mg/kg		58
	60 mg/kg		70
	80 mg/kg		81

En la anterior tabla 18 se muestran los efectos inhibidores contra células reales de cáncer colorrectal (HCT 116) y los resultados de las mediciones (% de TI). Un valor de TI (%) más alto indica un mejor efecto inhibidor contra las células cancerosas. El plan de administración de fármacos se llevó a cabo durante 2 semanas y consistió en una administración diaria durante 5 días consecutivos, seguida de un intervalo de reposo de 2 días sin fármacos. Las sustancias ensayadas se compararon con los grupos de control de los agentes comercialmente disponibles SAHA (Merck), PXD 101 (Topo Target) y LBH 589 (Novartis), que ahora se hallan en la fase de ensayos clínicos. Como resultado, el compuesto 312 tuvo unos efectos inhibidores excelentes del cáncer de colon en todo el registro de dosificación, comparados con las mayores dosis de SAHA y PXD 101, y también unos efectos inhibidores excelentes del cáncer de colon a las dosis de 60 y 80 mg/kg en comparación con la dosis más alta del LBH 589, que fue la de mayor efecto inhibidor entre los grupos de control. Las dosis máximas toleradas (DMT) de los fármacos fueron de 100 mg/kg para el SAHA, 80 mg/kg para el PXD y 10 mg/kg para el LBH 589. A dosis superiores a las máximas toleradas los animales murieron por toxicidad.

[Tabla 19]

Grupo (n = 10)	Dosis (/día)	Plan	TI (%)
LBH 589	5 mg/kg	1 vez al día x 5 días	40
	10 mg/kg		65
Compuesto 334	40 mg/kg	2 semanas ip	47
	60 mg/kg		66
Compuesto 336	40 mg/kg		56
	60 mg/kg		75
	80 mg/kg		78

5 En este ensayo se midieron los efectos inhibidores contra células reales de cáncer colorrectal (HCT 116). El plan de administración de fármacos se llevó a cabo durante 2 semanas y consistió en una administración diaria durante 5 días consecutivos, seguida de un intervalo de reposo de 2 días sin fármacos. Como grupo de control se utilizó el LBH 589 (Novartis), conocido por ser el agente con mejor efecto inhibidor. Como puede apreciarse en la tabla 19 los compuestos 334 y 336 tuvieron un excelente efecto inhibidor del cáncer de colon en comparación con el compuesto de control LBH 589. En este ensayo las dosis máximas toleradas (DMT) de los fármacos fueron de 10 mg/kg para el LBH 589, 60 mg/kg para el compuesto 334 y 80 mg/kg para el compuesto 336. A dosis superiores a las máximas toleradas los animales murieron por toxicidad.

[Tabla 20]

Grupo (n = 4)	Dosis (/día)	Plan	TI (%)
LBH 589	10 mg/kg	1 / día x 5 d, 3 semanas	58
Compuesto 312	60 mg/kg	2 veces / semana (Lu, Ju) 3 semanas	50
	80 mg/kg		56
	100 mg/kg	ip	71

15 En este ensayo se midieron los efectos contra el cáncer pulmonar de células no pequeñas (A549). Siguiendo el plan de administración el compuesto 312 se administró dos veces por semana (lunes y jueves) durante 3 semanas y como grupo de control para la comparación se administró el LBH 589 (Novartis) - conocido por ser el agente con mejor efecto inhibidor - cinco días por semana, seguido de un intervalo de reposo de 2 días sin fármacos, durante 3 semanas. Como se desprende de los resultados en la fig. 3 fue útil administrar el compuesto 312, porque mostró un excelente efecto inhibidor del cáncer pulmonar de células no pequeñas (A549), incluso administrándolo solo dos veces por semana. El LBH 589 no tuvo efecto inhibidor del cáncer al administrarlo solo dos veces por semana.

[Tabla 21]

Grupo (n = 4)	Dosis (/día)	Plan	TI (%)
LBH 589	10 mg/kg	1 / día x 5 d, 3 semanas	48
Compuesto 312	60 mg/kg	2 veces / semana (Lu, Ju) 3 semanas	39
	80 mg/kg		39
	100 mg/kg	ip	59

20 En este ensayo se midieron los efectos contra el cáncer de próstata (PC-3). Siguiendo el plan de administración el compuesto 312 se administró dos veces por semana (lunes y jueves) durante 3 semanas y como grupo de control para la comparación se administró el LBH 589 (Novartis) cinco días por semana, seguido de un intervalo de reposo de 2 días sin fármacos, durante 3 semanas. Como se desprende de los resultados en la fig. 4 fue útil administrar el compuesto 312, porque mostró un excelente efecto inhibidor del cáncer de próstata (PC-3) en comparación con el compuesto de control LBH 589.

[Tabla 22]

Grupo (n = 6)	Dosis (/día)	Plan	TI (%)
LBH 589	50 mg/kg	1 vez al día x 5 días 3 semanas p.o	0
MGCD 0103	120 mg/kg		50
SAHA	200mg/kg		26
Compuesto 312	150 mg/kg	2 veces / semana (Lu, Ju) 3 semanas	52
	180 mg/kg		55
		210 mg/kg	p.o

5 En este ensayo se midieron los efectos inhibidores del cáncer de colon (HCT116) mediante administración oral, a fin de desarrollar fármacos anticáncer de administración oral (p.o). Siguiendo el plan de administración de fármacos el compuesto 312 se administró por vía oral dos veces por semana (lunes y jueves) durante 3 semanas y como grupo de control para la comparación se administró por vía oral el LBH 589 (Novartis) cinco días por semana, seguido de un intervalo de reposo de 2 días sin fármacos, durante 3 semanas. Como grupos de control para la comparación también se utilizó SAHA, LBH 589 y MGCD0103, que tiene excelentes efectos anticáncer por vía oral. Como se
10 desprende de los resultados en la fig. 5 fue útil administrar el compuesto 312, porque mostró un excelente efecto inhibidor del cáncer de colon (HCT116), en comparación con los grupos de control LBH 589, SAHA y MGCD0103.

15 4. Actividad inhibidora del P450 (CYP3A4)

15 El P450 (CYP3A4) es un enzima metabólico y la no inhibición del enzima por un compuesto de ensayo significa que la sustancia ensayada tiene pocas posibilidades de causar efectos secundarios por interacción con otros fármacos. Cada uno de los compuestos utilizados en el ensayo se disolvió en DMSO (10 mg/ml) y adicionalmente se realizó la dilución de cada sustancia de ensayo a 2×10^{-2} mg/ml en 200 μ l (microlitros) de un sistema de ensayo que contenía
20 un tampón de ensayo. La concentración final de disolvente no fue superior al 2%. El sistema de ensayo inhibidor de la proteína CYP3A4 comprendía un volumen total de ensayo (100 μ l (microlitros)) de un sistema de producción de NADPH (glucosa-6-fosfato 3,3 mM, 0,4 unidades/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, NADP⁺ 1,3 mM y MgCl₂·6H₂O 3,3 mM en tampón de ensayo) y un compuesto de ensayo en cada uno de los pocillos de una placa de 96 pocillos. Después de preincubar 10 minutos a 37°C se añadieron al sistema de ensayo 100 μ l (microlitros) de un tampón de ensayo de KPO₄ que contenía 1,0 pmol de proteína P450 y sustrato de sonda fluorescente BFC (7-benciloxi-trifluorometilcumarina) 50 μ M, y se inició una reacción enzimática en el sistema constituido por un volumen total de 200 μ l (microlitros). Tras incubar el sistema de ensayo 30 minutos a 37°C se le agregaron 75 μ l (microlitros) de base Tris que contenía acetonitrilo (18 ml de base Tris 0,5 M + 72 ml de acetonitrilo) para terminar la reacción. La irradiación con fluorescencia se efectuó a una longitud de onda de excitación de 409 nm y a una longitud de onda de
25 emisión de 530 nm. Como compuesto de referencia para este ensayo se usó ketoconazol ($IC_{50} = 5 \times 10^{-8}$).

30 En este experimento el compuesto 312 se comparó con los compuestos de control ketoconazol y LBH 589. Los resultados se muestran en la fig. 6 y como puede apreciarse el compuesto 312 no inhibió el P450 3A4 in vivo. Su actividad inhibidora del P450 3A4 fue inferior a la del LBH 589, con excelentes efectos anticáncer, lo cual sugiere que el compuesto 312 tiene pocas posibilidades de causar efectos secundarios por interacción con otros fármacos.
35

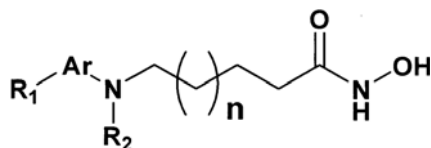
40 Aplicación industrial

40 Tal como se ha descrito anteriormente, los derivados de hidroxamato de la presente invención poseen actividad inhibidora de histona deacetilasa y matan las células activas proliferantes de tumores malignos. Por consiguiente los derivados de hidroxamato de la presente invención se pueden usar como agentes para tratar tumores malignos, infecciones virales y bacterianas, reestenosis vascular, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes y psoriasis.
45

REIVINDICACIONES

1. Derivados de hidroxamato representados por la siguiente fórmula I, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos:

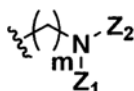
[Fórmula I]



donde n es un número entero igual a 2, 3 o 4;

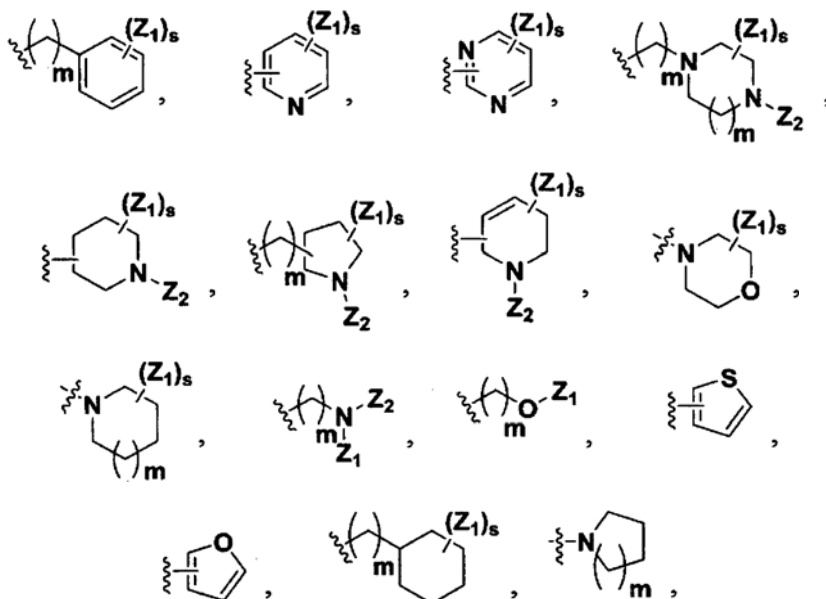
Ar es un grupo fenilo, piridino o pirimidino sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos del grupo formado por alquilo C₁₋₆, amino, nitro, tiometilo, hidroxilo, nitrilo, carboxilo, alquil-C₁₋₄-oxi, arilalquil-C₁₋₄-oxi, halógeno, trifluorometilo, -O-CF₃, fenilo y fenoxi;

R₁ es un grupo indol, indazol o benzimidazol sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos del grupo formado por alquilo C₁₋₆, formilo, amino, nitro, tiometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitrilo, carboxilo, halógeno, trifluorometilo, -O-CF₃, -C(O)-R₅, -S(O₂)-R₅ y

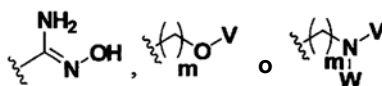


y

R₂ es hidrógeno, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₈, -C(O)-R₅, -C(O)NH-R₅, -S(O₂)-R₅, -C(S)-R₅ o -C(O₂)-R₅, donde R₅ es



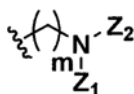
un grupo naftilo, alquilo C₁₋₈ o alquil-C₁₋₄-oxi, Z₁ y Z₂ son independientemente entre sí alquilo C₁₋₆, amino, -O-alquilo C₁₋₄, -S(O₂)alquilo C₁₋₄, -C(O)alquilo C₁₋₄, -S-alquilo C₁₋₄, halógeno, trifluorometilo, -O-CF₃, fenilo, -O-fenilo, -C(O)-alquil-C₁₋₄-arilo,



V y W son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁₋₆, cada s es independientemente un número entero igual a 0, 1, 2, 3, 4 o 5, y cada m es independientemente un número entero igual a 0, 1, 2 o 3.

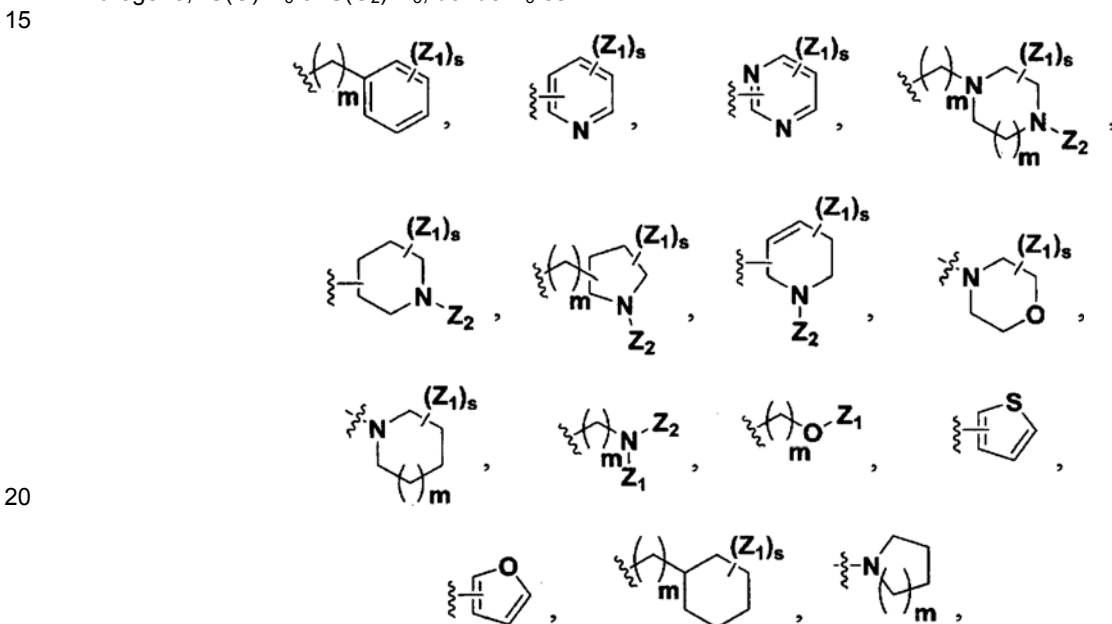
2. Los derivados de hidroxamato de la fórmula I, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos según la reivindicación 1, en que R₁ es un grupo indol o indazol sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos del grupo formado por alquilo C₁₋₆,

formilo, amino, nitro, tiometilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, nitrilo, carboxilo, halógeno, trifluorometilo, -O-CF₃, -C(O)-R₅, -S(O₂)-R₅ y

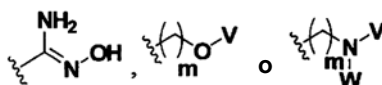


5 3. Los derivados de hidroxamato de la fórmula I, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos según la reivindicación 2, en que Ar es un grupo fenilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes elegidos del grupo formado por alquilo C₁₋₆, amino, nitro, tiometilo, hidroxilo, nitrilo, carboxilo, alquil-C₁₋₄-oxi, arilalquil-C₁₋₄-oxi, halógeno, trifluorometilo, -O-CF₃, fenilo y fenoxi.

10 4. Los derivados de hidroxamato de la fórmula I, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos según la reivindicación 3, en que Ar es un grupo fenilo no sustituido, R₁ es un grupo indol o indazol sustituido con hidrógeno o uno o más grupos alquilo C₁₋₆, y R₂ es hidrógeno, -C(O)-R₅ o -S(O₂)-R₅, donde R₅ es

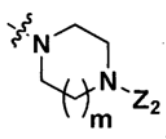


25 un grupo naftilo, alquilo C₁₋₈ o alquil-C₁₋₄-oxi, Z₁ y Z₂ son independientemente entre sí alquilo C₁₋₆, amino, -O-alquilo C₁₋₄, -S(O₂)alquilo C₁₋₄, -C(O)alquilo C₁₋₄, -S-alquilo C₁₋₄, halógeno, trifluorometilo, -O-CF₃, fenilo, -O-fenilo, -C(O)-alquil-C₁₋₄-arilo,



30 V y W son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo C₁₋₆,
 cada s es independientemente un número entero igual a 0, 1, 2, 3, 4 o 5, y
 cada m es independientemente un número entero igual a 0, 1, 2 o 3,

35 5. Los derivados de hidroxamato de la fórmula I, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos según la reivindicación 4, en que n es 3, Ar es un grupo fenilo no sustituido, R₁ es un grupo indol o indazol sustituido con hidrógeno o uno o más grupos alquilo C₁₋₆, y R₂ es hidrógeno, -C(O)-R₅ o -S(O₂)-R₅, en los cuales R₅ es



40 donde Z₂ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y m es número entero igual a 0, 1, 2 o 3.

6. Los derivados de hidroxamato, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo formado por los siguientes compuestos:

- 5 7-((4-(1H-indol-5-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
N-hidroxi-7-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenilamino)hidroxiheptanamida;
7-((3-(1H-indol-6-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
7-((4-(1H-indol-6-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
7-((3-(1H-indol-5-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
- 10 7-((4-(1H-indol-4-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
7-((2-(1H-indol-5-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
7-((5-(1H-indol-6-il)piridin-2-ilamino)-N-hidroxiheptanamida;
7-((6-(1H-indol-6-il)piridin-3-ilamino)-N-hidroxiheptanamida;
7-((3-(1H-indol-7-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
- 15 7-((5-(1H-indol-6-il)pirimidin-2-ilamino)-N-hidroxiheptanamida; 7-(4-(1H-indol-7-il)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metoxibenzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)nicotinamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-fenilacetamido)-N-hidroxiheptanamida;
- 20 4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de fenilo;
4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de bencilo;
7-((4-(1H-indol-6-il)fenil)(2-hidroxi-etil)amino)-N-hidroxiheptanamida;
N-hidroxi-7-(4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-2-il)fenilamino)heptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)tiofen-2-sulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
- 25 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)furan-2-carboxamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-metoxifenilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metoxibenzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metilbenzamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)fenilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
- 30 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)picolinamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-3-metoxibenzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-3,4,5-trimetilbenzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-(dimetilamino)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-aminoacetamido)-N-hidroxiheptanamida;
- 35 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-6-cloro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)nicotinamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)isonicotinamida;
(Z)-N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(N'-hidroxycarbamimidóil)benzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2,6-difluoro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-fluoro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida;
- 40 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-6-(trifluorometil)nicotinamida;
6-((4-(1H-indol-6-il)fenilamino)-N-hidroxi)hexanamida;
8-((4-(1H-indol-6-il)fenilamino)-N-hidroxi)octanamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-etoxi-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida;
7-((4-(1H-indol-6-il)fenil)(bencil)amino)-N-hidroxiheptanamida;
- 45 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2,4,6-trifluoro-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-amino-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)benzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperidin-1-carboxamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(trifluorometil)benzamida;
- 50 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-3,4-dimetoxibenzamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3,4-dimetoxifenilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-(metilsulfonil)fenilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((4-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenilamino)-N-hidroxiheptanamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)nicotinamida;
- 55 7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)naftalen-2-sulfonamido)-N-hidroxiheptanamida,
N-(4-(1H-indol-6-il)-3-metilfenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metoxibenzamida;
7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(4-metoxifenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida,
7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(3-metoxifenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)acetamido)-N-hidroxiheptanamida;
- 60 4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de metilo;
7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(2-metoxifenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-5-amino-2-metoxifenilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(tiofen-2-il)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
- 65 7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)piridin-3-sulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;

- 7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-(dimetilamino)acetamido)-N-hidroxiheptanamida;
4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de 4-metoxifenilo;
4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de etilo;
7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3,3-dimetilureido)-N-hidroxiheptanamida;
5 4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de 2-metoxietilo;
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)nicotinamida;
N-hidroxi-7-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenilamino)heptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)propionamido)-N-hidroxiheptanamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxamida;
10 7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(piridin-3-il)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-metilureido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)etilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
7-(((4-(1H-indol-6-il)fenil)(N,N-dimetilsulfamoil)amino)-N-hidroxiheptanamida,
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)ciclohexancarboxamida;
15 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)ciclopropanocarboxamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-morfolinoacetamido)-N-hidroxiheptanamida;
(S)-N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)pirrolidin-2-carboxamida;
7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-isopropilureido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-isobutilureido)-N-hidroxiheptanamida;
20 N-hidroxi-7-(N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)metilsulfonamido)heptanamida;
7-(((4-(1H-indol-6-il)fenil)(propil)amino)-N-hidroxiheptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-butilureido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(4-metilpentil)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
25 7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(3-(dimetilamino)propil)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-(ciclohexilmetil)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)pentanamido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)isobutiramido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)acetamido)-N-hidroxiheptanamida;
30 7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3,3-dietilureido)-N-hidroxiheptanamida;
7-((1-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-3-etilureido)-N-hidroxiheptanamida;
N-hidroxi-7-(N-(4-(2-metil-1H-indol-5-il)fenil)metilsulfonamido)heptanamida;
4-(1H-indol-6-il)fenil(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)carbamato de isobutilo;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)tiofen-2-carboxamida;
35 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-il)fenil)picolinamida;
7-((N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida;
N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)picolinamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)morfolin-4-carboxamida;
40 7-((N-(4-(1,2-dimetil-1H-indol-5-il)fenil)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
N-hidroxi-7-(N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)etilsulfonamido)heptanamida;
N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)nicotinamida;
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;
45 N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
7-((N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)etilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;
N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)morfolin-4-carboxamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida;
50 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2,6-dimetil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)morfolin-4-carboxamida;
N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida;
N-hidroxi-7-(N-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil)metilsulfonamido)heptanamida;
N-hidroxi-7-(N-(4-(1-metil-1H-indol-6-il)fenil)metilsulfonamido)heptanamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-isopropilpiperazin-1-carboxamida;
55 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)picolidin-1-carboxamida;
N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)isonicotinamida;
7-((N-(6-(1H-indol-6-il)piridin-3-il)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
N-hidroxi-7-(N-(6-(1-metil-1H-indazol-6-il)piridin-3-il)metilsulfonamido)heptanamida;
7-((N-(6-(1H-indol-5-il)piridin-3-il)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
60 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-acetil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-1,4-diazepan-1-carboxamida;
N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indol-6-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;
7-((N-(4-(1H-indol-2-il)fenil)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
2-(4-(N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)metilsulfonamido)fenil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo;
65 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(2-metil-1H-indol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;
N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-bencil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida;

4-etil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 7-((N-(4-(5-bromo-1H-indol-2-il)fenil)metilsulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
 5-bromo-2-(4-(N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)metilsulfonamido)fenil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-etil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida;
 5 N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-4-etil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(7-(hidroxiamino)-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil)piperin-1-carboxamida;
 N-hidroxi-7-(4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)piperazin-1-sulfonamida)heptanamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(3-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida;
 10 N-(4-(3H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxamida;
 7-((3-(2-(dimetilamino)etil)-1-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
 N-hidroxi-7-(1-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)-3-(2-(1-metilpirolidin-2-il)etil)ureido)heptanamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-butil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida;
 15 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 4-etil-N-(7-hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-(2-(dimetilamino)etil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)piperazin-1-carboxamida;
 7-((3-(1-etilpirrolidin-2-il)metil)-1-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)ureido)-N-hidroxiheptanamida;
 20 7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-sulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
 7-((N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-sulfonamido)-N-hidroxiheptanamida;
 N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida;
 7-((N-(4-(1H-indol-6-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-carbotioamido)-N-hidroxiheptanamida;
 7-((N-(4-(1H-indol-5-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-carbotioamido)-N-hidroxiheptanamida; o
 N-hidroxi-7-(4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil)piperazin-1-carbotioamido)heptanamida.

25 7. Los derivados de hidroxamato, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos según la reivindicación 6, seleccionados del grupo formado por los siguientes compuestos:

30 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-4-metil-N-(4-(2-metil-1H-indol-5-il)fenil)piperazin-1-carboxamida;
 4-etil-N-(7-(hidroxiamino)-7-oxoheptil)-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)piperazin-1-carboxamida; y
 N-hidroxi-7-(4-metil-N-(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)piperazin-1-sulfonamido)heptanamida.

35 8. Utilización de los derivados de hidroxamato de la fórmula I, de los isómeros de los mismos, de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de los hidratos de los mismos o de los solvatos de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para preparar composiciones farmacéuticas destinadas a la prevención o al tratamiento de una enfermedad relacionada con la actividad de las histona deacetilasas.

40 9. Composiciones farmacéuticas que contienen derivados de hidroxamato de la fórmula I, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

45 10. Las composiciones farmacéuticas según la reivindicación 9, utilizadas para prevenir o tratar una enfermedad relacionada con la actividad de las histona deacetilasas.

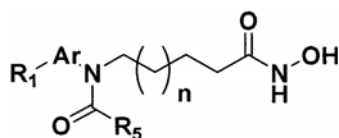
50 11. Las composiciones farmacéuticas según la reivindicación 10, en que la enfermedad relacionada con la actividad de las histona deacetilasas es un tumor maligno, una infección viral o bacteriana, una reestenosis vascular, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune o psoriasis.

12. Derivados de hidroxamato de la fórmula I, isómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, hidratos de los mismos o solvatos de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso como medicamentos.

55 13. Método para preparar derivados de hidroxamato que comprende las siguientes etapas:

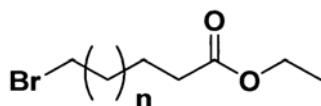
dejar que un compuesto de la siguiente fórmula II reaccione con bromoanilina en presencia de una sal inorgánica para obtener un compuesto de la siguiente fórmula III;
 dejar que el compuesto de la fórmula III reaccione con cloroformiato de 4-nitrofenilo para obtener un compuesto de la siguiente fórmula VI;
 60 someter el compuesto de la fórmula VI a la reacción de Suzuki con ácido borónico en presencia de paladio para obtener un compuesto de la siguiente fórmula VII;
 dejar que el compuesto de la fórmula VII reaccione con una amina en presencia de una sal inorgánica para obtener un compuesto de la siguiente fórmula VIII, y
 65 tratar el compuesto de la fórmula VIII con una sal de hidróxido para obtener así los derivados de hidroxamato de la siguiente fórmula I-2:

[Fórmula I-2]



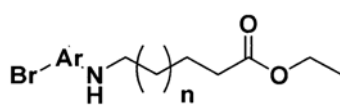
5

[Fórmula II]



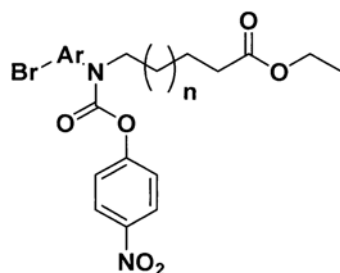
10

[Fórmula III]

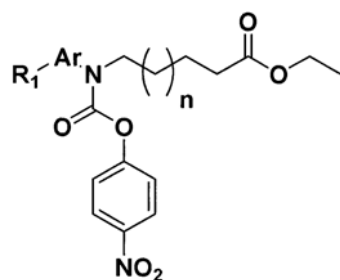


15

[Fórmula VI]

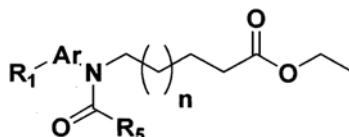


[Fórmula VII]



20

[Fórmula VIII]



25

30

donde n es 3, Ar es fenilo, R₁ es 1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 3H-benzo[d]-imidazol-5-ilo o 1H-indol-6-ilo y R₅ es 1-metilpiperazina, mofolina, 2,6-dimetilmofolina, 1-etilpiperazina, N,N-dimetiletan-1,2-diamina, 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina, (1-etilpirrolidin-2-il)metanamina, 4-metoxi bencenammina, 3-metoxi bencenammina, 2-metoxi bencenammina, 3,5-dimetoxi bencenammina, tiofen-2-amina, dimetilamina, piridin-3-amina, metilamina, isopropilamina, isobutilamina, butilamina, 4-metilpentilamina, N,N-dimetilpropan-1,3-diamina, ciclohexilmetilamina, dietilamina, etilamina, 1-isopropilpiperazina, pirrolidina, 1-(piperazin-1-il)etanona, 1-metilhomopiperazina, 1-bencilpiperazina, 1-(2-metoxifenil)piperazina, 1-(3-metoxifenil)piperazina, 2-(piperazin-1-il)etanol, 1-butilpiperazina, N,N-dimetil-2-(piperazin-1-il)etanamina o 4-metilpiperidina.

35

Fig. 1

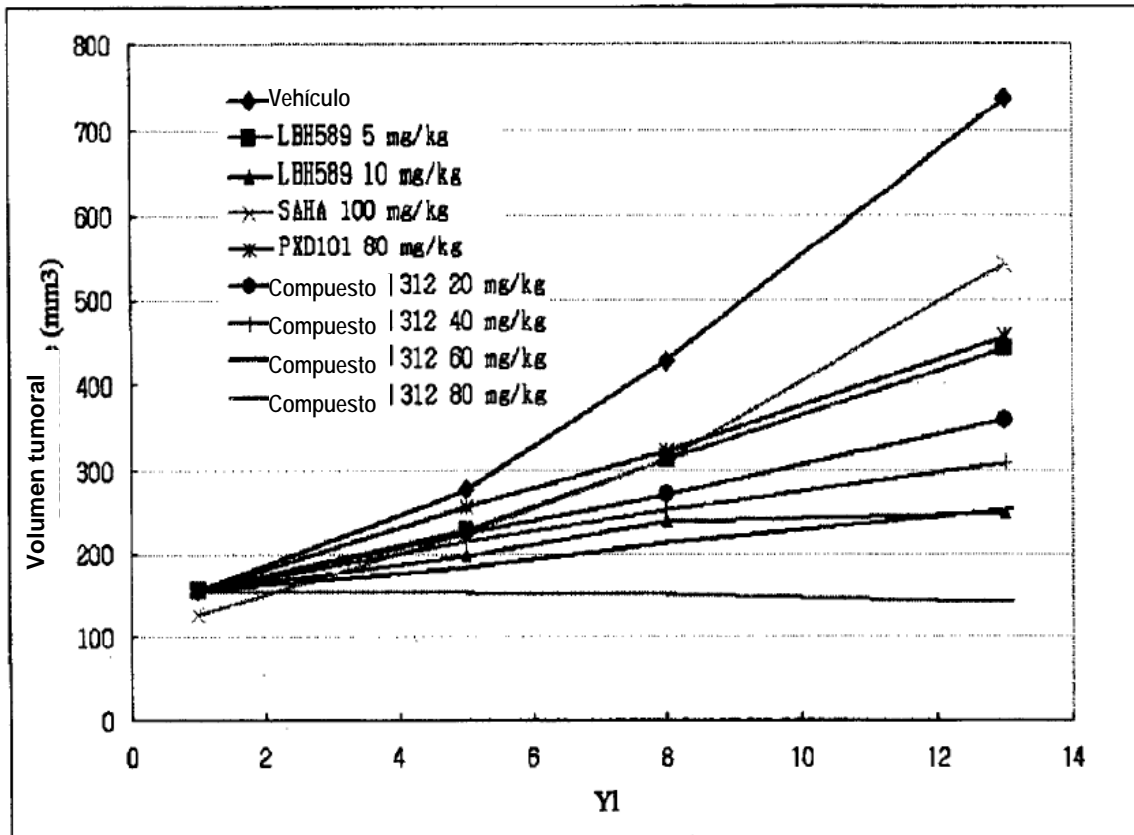


Fig. 2

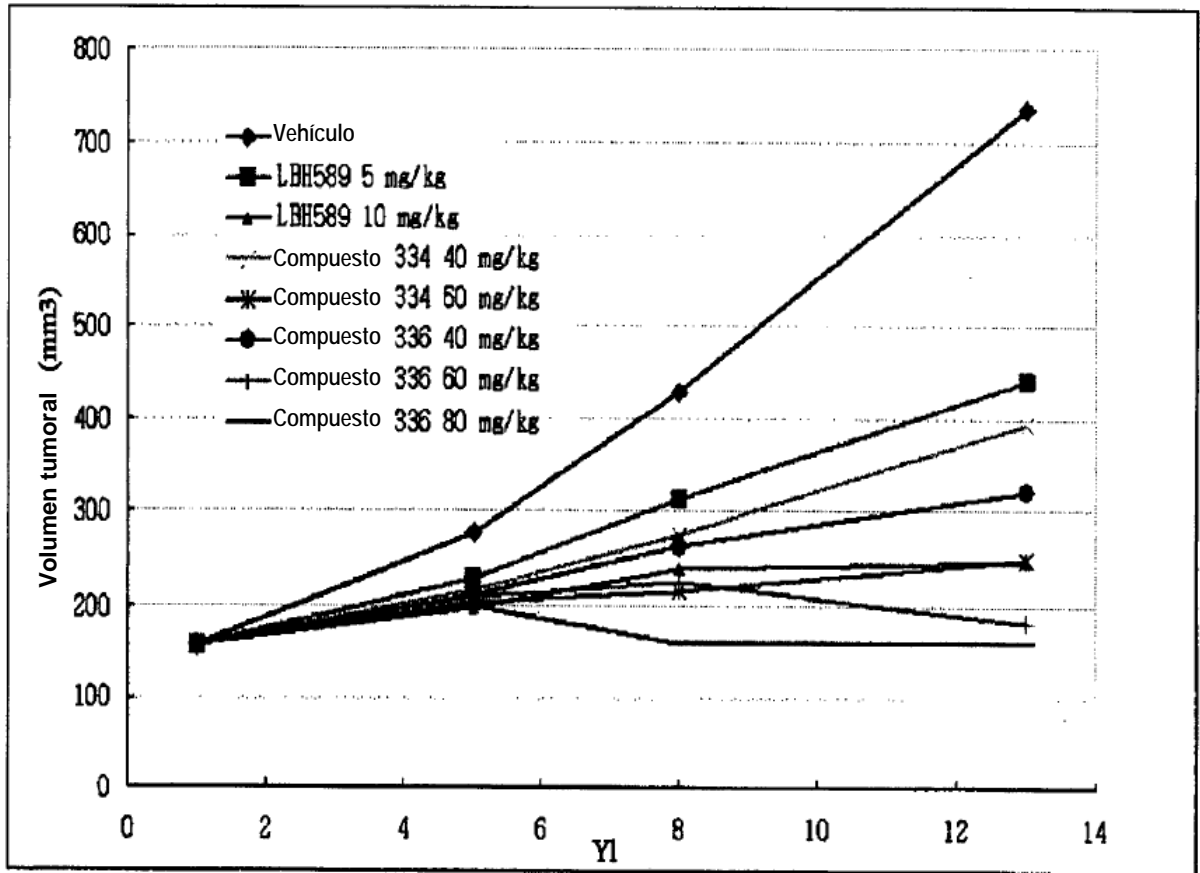


Fig. 3

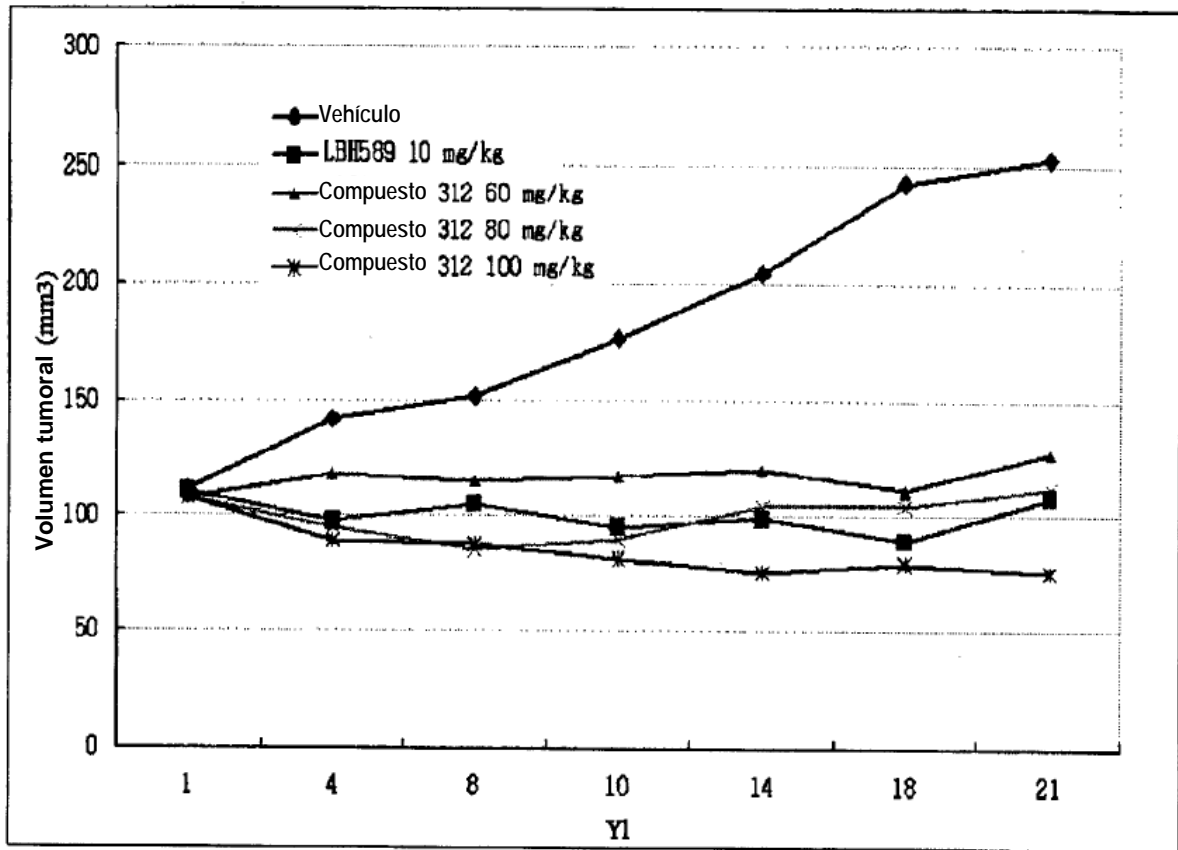


Fig. 4

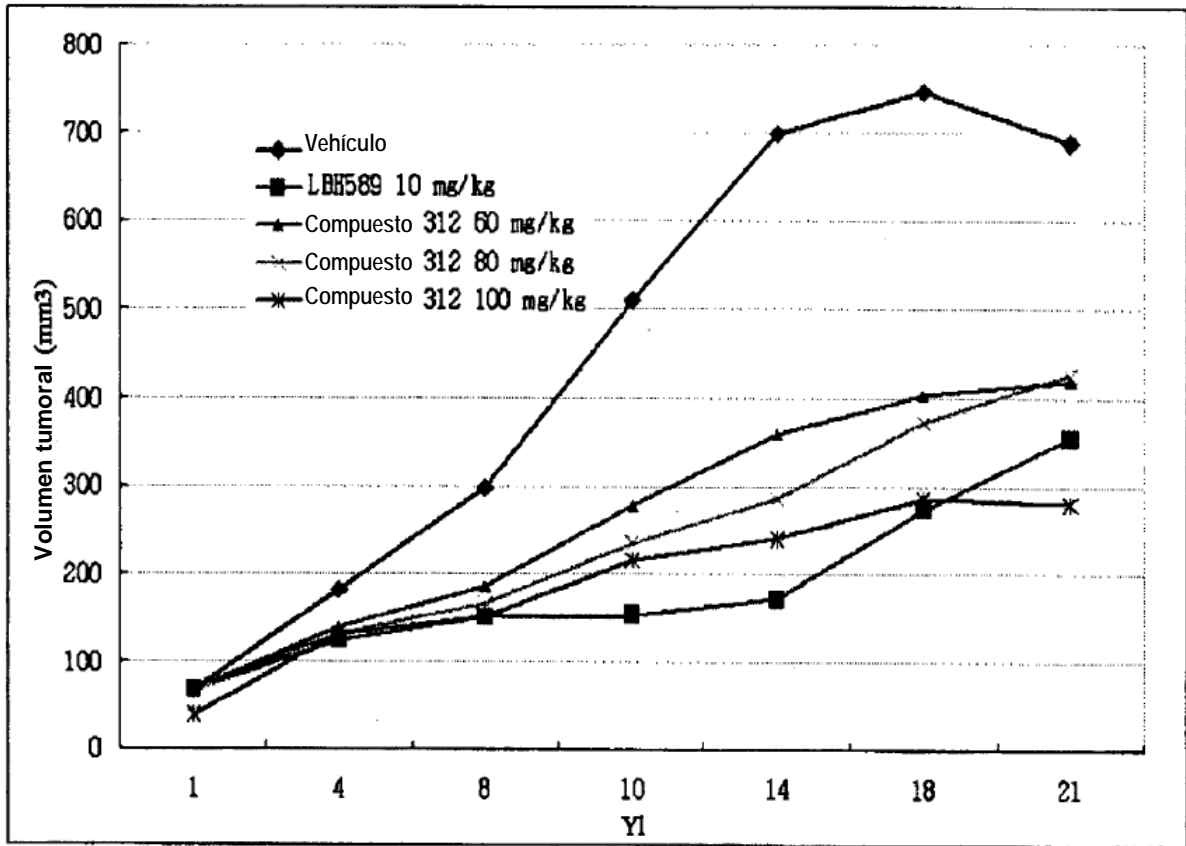


Fig. 5

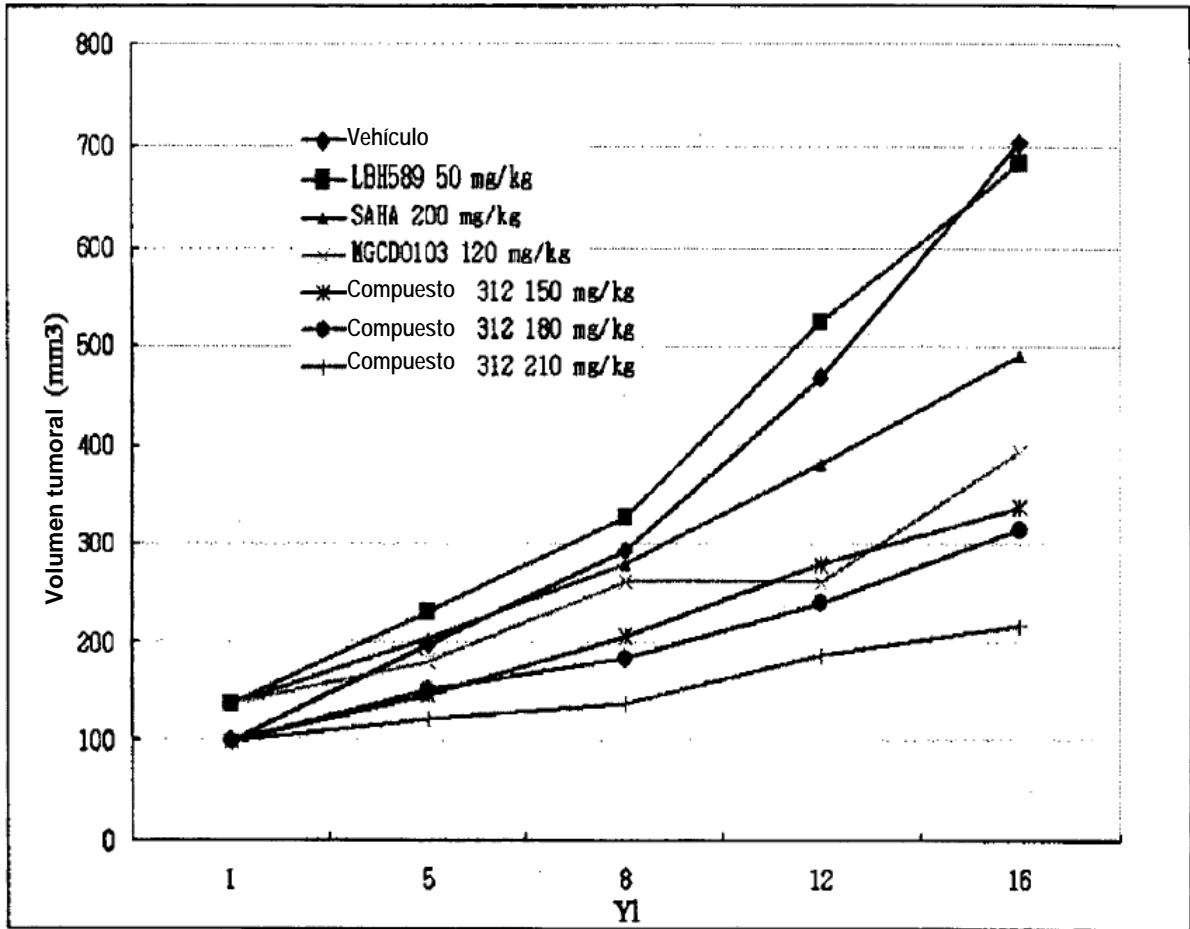


Fig. 6

